ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№3/2013

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

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

Журнал входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований

Редакционная коллегия:

АХТЕМИЙЧУК Ю. Т. (Украина)
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ЖАРКО В. И.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КУБАРКО А. И.
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
СУСЛИНА З. А. (Россия)
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ГОДОВАЛЬНИКОВ Г. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
ЛИПНИЦКИЙ И. Э.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.
МАСЛО И. Б.
ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СИРЕНКО В. И.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШРУБОВ В. И.

novo nordisk®

МИНСК • 2013

Дорогие коллеги!

Интенсивное развитие фармацевтической индустрии породило веру в абсолютное могущество лекарственных средств. Избыточное внимание к собственному здоровью, свойственное многим представителям общества потребления, наряду с более высокой, чем ранее информированностью о признаках различных заболеваний способствовали укреплению веры в медикаментозную панацею, чему в немалой степени содействовало и врачебное сословие. Сегодня фармаковерующие родители потчуют своих детей новейшими препаратами при любом недомогании или просто «на всякий случай». Люди средних лет в надежде на предупреждение атеросклероза принимают дорогостоящие средства для снижения уровня холестерина. Те же, кто заболел, поглощают лекарства от каждого симптома, найденного у них участковым терапевтом или другим специалистом.

Новые лечебные технологии, приоритет химиотерапии и узкая специализация медицины ведут к механизации врачебной деятельности, выхолащивая ее гуманную основу. Очевидная и все же внезапная дегуманизация заставляет порой не без сожаления вспоминать советскую систему здравоохранения. Образ врача, привыкшего много работать (и мало зарабатывать), уходит в прошлое. Современный студент уже не стремится приобрести систематизированные медицинские знания, перенять опыт старших поколений и, главное, научиться наблюдать, анализировать и думать. Ни монографии, ни толстые руководства его не привлекают. Он вполне удовлетворяется отрывочными сведениями, которые можно почерпнуть из методических указаний или Интернета. Для него важнее всего диплом о высшем образовании, как средство получения престижной должности в качестве узкого специалиста. Настоятельно рекомендуемая сегодня оценка знаний с помощью тестов отлично помогает таким нерадивым студентам обзавестись врачебным дипломом и пополнить ряды современных технократов от медицины. Не гунны и не остготы ворвались в медицину, а свои доморощенные специалисты, верующие лишь в компьютер и свободно плавающие в Интернете, забывая, что болезнь даже в неразрывной связи с ее обладателем — это только одна сторона лечебного процесса, где всегда участвуют двое — врач и пациент. И если для врача каждый новый больной — это очередное звено в бесконечной череде других пациентов, то для больного врач — существо особое, от которого зависит благополучие, с которым связаны надежды на помощь и выздоровление.

Как пациент оценит врача, так он и будет вести себя в дальнейшем — полностью доверится или замкнется, и мы услышим лишь сухие ответы на наши вопросы. А ведь от этого зависит полнота сбора анамнеза, а значит и точность диагноза. Мало того, оценка больным врача влияет и на результаты лечения. Для того чтобы аккуратно выполнять все предписания, пациент должен доверять врачу. Ведь больной ждет не только таблеток, уколов или операции. Он жаждет также психологической помощи. Слова ободрения и надежды нужны ему не меньше, чем медикаменты. Поддержать стремление к выздоровлению, помочь справиться с унынием, выработать терпимое отношение к жизненным трудностям — разве это менее важно, чем медикаментозные назначения? Как же «обедняет» себя врач, если не удовлетворяет скрытую потребность больного в душевной поддержке!

Не врач решает, применить ему психотерапию или нет, сам больной придает его деятельности психотерапевтическую направленность. От врача зависит лишь, как использовать эту возможность. Он может пойти навстречу потребности больного в моральной поддержке, и результатом такой работы будут довольны обе стороны. Но если врач считает — его дело лечить только болезнь саму по себе, а не копаться в переживаниях больного, все равно помимо своей воли он занимается психотерапией, но только психотерапией отрицательной. В ответ на сухость, бесцеремонность, а то и грубость, больной «уходит» в себя, теряет доверие к врачу, у него пропадает усердие, столь необходимое для выполнения медицинских назначений. И если представитель ортодоксальной медицины бездушно ограничивается простым выписыванием рецепта, разочарованный пациент уходит к «целителю» и там сполна получает то, что ему не додала официальная медицина. Мы забываем, что основное лекарство в медицине — это врач.

С уважением *Ю. К. Абаев*

Содержание

Клиническая медицина

Фомина М. П., Дивакова Т. С. Прогностические маркеры синдрома задержки развития плода в I триместре беременности 4

Дунаев И. А. Коррекция волемических нарушений при тяжелом сепсисе у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами 9

Оригинальные исследования

Трушель Н. А., Пучков А. Ф., Жердецкая Н. А. Особенности морфологии сосудов виллизиева круга в постнатальном онтогенезе человека 13

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Глинская И. Н., Чистенко Г. Н., Германенко И. Г., Некрасова О. В. Эффективность вакцинации против *Hib*-инфекции в Минске 17

Еремин В. Ф., Гасич Е. Л., Суетнов О. Н., Грушко Т. П., Грушко П. Н., Сосинович С. В., Лукашов В. В. Особенности развития эпидемии ВИЧ/СПИД в Гомельской области в 1999—2006 гг. Сообщение 2 21

Филонов В. П., Долгин А. С., Шатон С. В. Дезинфекция источников нецентрализованного водоснабжения в паводковый период 29

Лекции и обзоры

Юранова М. А., Рузанов Д. Ю., Демидова Е. В. Факторы, влияющие на формирование приверженности лечению у больных туберкулезом 31

Кевра М. К. Рецепт врача: вчера, сегодня, завтра 37

Обмен опытом

Пономарев В. В., Антошин А. В., Сытый Ю. В., Барановский А. Е. Эффективность амантадина сульфата в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы 46

Авдеев А. В., Жерносек В. Ф., Безручко И. В., Колюпанова Т. Б., Андросюк Н. А., Зайцев Д. В., Лазарчик И. В. Диагностика и терапия обострений хронических неспецифических заболеваний легких у детей 51

Васильев В. С., Шейко М. И., Васильев А. В., Илькевич С. М., Худовцова А. В., Невгень И. Н., Цыркунов В. М. Некоторые особенности диагностики и ведения пациентов с тяжелыми формами сепсиса 55

Школа молодого ученого

Римжа М. И., Манак Н. А., Гайшун И. В. Об оценке результатов статистических исследований в медицине ... 59

Случаи из практики

Ильина Е. Г., Ершова-Павлова А. А. Синдром Вивера в Беларуси 62

Соловей Н. В., Щерба В. В., Карпов И. А., Данилов Д. Е., Юровский Н. Н. Гиперпиретическая реакция на прием гидроксикарбамида 65

Срочные публикации

Солнцева А. В., Загребаева О. Ю. Эффективность комбинированного использования аналоговых инсулинов у детей с сахарным диабетом 1-го типа 68

Юбилеи

Николай Константинович Дерюго (к 80-летию со дня рождения) 73

Владимир Максимович Цыркунов (к 60-летию со дня рождения) 74

Круглый стол

Вакцинация детей. Перспективы расширения календаря прививок 75

Contents 3

Clinical Medicine

Fomina M. P., Divakova T. S. Predictive markers of syndrome of fetal growth delay in pregnancy trimester I

Dunayev I. A. Volemic disorders correction under severe sepsis accompanied by malignant neoplasms and hemoblastosis

Original Investigations

Trushel N. A., Puchkov A. F., Zherdetskaya N. A. Specific morphological characteristics of Willis's artery in human postnatal ontogenesis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Glinskaya I. N., Tchistenko G. N., Germanenko I. G., Nekrasova O. V. Efficiency of vaccination against *Hib*-infection in Minsk

Eremin V. F., Gasich E. L., Suyetnov O. N., Grushko T. P., Grushko P. N., Sosinovich S. V., Lukashov V. V. Specific features of HIV/AIDS epidemics development in Gomel region in 1999—2006. Report 2

Filonov V. P., Dolgin A. S., Shaton S. V. Disinfection of sources of decentralized water supply in flood period

Lectures and Reviews

Yuranova M. A., Ruzanov D. Yu., Demidova E. V. Factors effecting treatment compliance formation in tuberculosis patients

Kevra M. K. Doctor's recipe: yesterday, today and tomorrow

Sharing Experience

Ponomarev V. V., Antoshin A. V., Syty Yu. V., Baranovsky A. E. Amantadine sulfate efficiency in complex treatment of severe head injury

Avdeyev A. V., Zhernosek V. F., Bezruchko I. V., Kolyupanova T. B., Androsyuk N. A., Zaitsev D. V., Lazarchik I. V. Diagnosis and therapy of exacerbations of chronic nonspecific diseases of children's lungs

Vasiliyev V. S., Sheiko M. I., Vasiliyev A. V., Ilkevich S. M., Khudovtsova A. V., Nevgen I. N., Tsyrkunov V. M. Some specific features of sepsis severe form diagnosis and patients management

School for Young Scientists

Rimzha M. I., Manak N. A., Gaishun I. V. To assessing findings of statistical investigations in medicine

Case Reports

Iliyina E. G., Yershova-Pavlova A. A. Weaver syndrome in Belarus

Solovey N. V., Shcherba V. V., Karpov I. A., Danilov D. E., Yurovsky N. N. Hyperpyrexial fever caused by hydroxycarbamide administration

Urgent Publications

Solntseva A. V., Zagrebayeva O. Yu. Efficiency of insulin analogues combined administration for children suffering from diabetes mellitus type 1

Anniversaries

Konstantin Deryugo (to the 80th anniversary)

Vladimir Tsyrkunov (to the 60th anniversary)

Talking at Round Table

Vaccination of children. Perspectives of vaccinations calendar extension

М. П. ФОМИНА, Т. С. ДИВАКОВА

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Витебский государственный медицинский университет

Цель исследования. *Определить прогностические маркеры синдрома задержки развития плода (СЗРП) в I триместре беременности на основе применения 3D-энергетического допплеровского картирования плацентарного кровотока.*

Материал и методы. *Основную группу составили 58 беременных с СЗРП, контрольную — 41 женщина с физиологическим течением беременности. В 7—14 нед гестации всем беременным выполняли 3D-энергетическое допплеровское картирование кровотока в плаценте.*

Результаты. *Определены критерии формирования хориона в I триместре беременности при физиологическом течении гестации и прогностические маркеры СЗРП на основе использования 3D-энергетического картирования кровотока в плаценте и децидуомиометриальной области.*

Заключение. *Определение прогностических маркеров СЗРП в I триместре беременности позволит разработать дифференцированную медикаментозную терапию, способствующую развитию полноценной плацентации и улучшающую перинатальные исходы.*

Ключевые слова: *синдром задержки развития плода, 3D-энергетическое допплеровское картирование, плацентарный кровоток.*

Плацента человека имеет 2 системы кровообращения (материнская и плодовая), представленные стволовыми ворсинами и их ветвями, которые «купаются» в материнской крови, поступающей в межворсинчатое пространство из спиральных артерий [1]. Особенности течения беременности зависят от полноценности плацентации, которая включает пролиферацию, миграцию и инвазию трофобласта в материнскую децидуальную оболочку на ранних сроках беременности. Физиологически протекающая плацентация заключается в полноценной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные, кровоснабжающие межворсинчатое пространство. К концу I триместра беременности происходят изменения спиральных артерий плацентарного ложа в виде их дилатации до уровня decidua basalis с потерей мышечно-эластического компонента (1-я волна плацентации). Кроме того, до конца 11-й недели гестации трофобластические «пробки» закрывают большую часть просвета спиральных артерий, но на 12-й неделе они полностью открываются, увеличивая количество материнской крови, поступающей в межворсинчатое пространство. Вторая волна плацентации характеризуется дальнейшим распространением дилатации на интрамиометриальные сегменты спиральных артерий и на радиальные артерии, достигая пика к 16—18 нед гестации и завершаясь к 24—26-й неделе беременности. К концу III триместра гестации маточно-плацентарные артерии максимально расширены, обеспечивают оптимальную перфузию межворсинчатого пространства.

При патологической плацентации спиральные артерии в III триместре беременности сохраняют мышечно-эластический компонент при недостаточном развитии интрамиометриального компонента, трансформируясь в толстостенные сосуды с узким просветом. Такая структура спиральных артерий определяет зависимость кровотока в межворсинчатом пространстве от состояния нервной системы матери. При этом трофобластические «пробки» продолжают закрывать большую часть просвета спиральных артерий после 16—18 нед, обусловливая недостаточный приток материнской крови в межворсинчатое пространство [2]. Неполноценная плацентация и аномальный плацентарный ангиогенез с нарушением плацентарного кровотока формируются в I триместре гестации и лежат в основе осложнений беременности, которые являются причиной перинатальных потерь (синдром задержки развития плода (СЗРП), гестоз, невынашивание).

До сих пор одним из методов диагностики плацентарных нарушений и прогнозирования СЗРП является оценка резистентности маточных артерий и артерии пуповины во II—III триместрах беременности [3, 4]. Основной морфологический субстрат патологических значений индексов резистентности маточных артерий при допплерометрии во II и в начале III триместра беременности — недостаточность инвазии трофобласта в спиральные артерии [5—8]. С другой стороны, результаты допплерометрического исследования резистентности кровотока в артерии пуповины, в частности нулевой или реверсный конечный диастолический кровоток в этом сосуде, будут определять выраженную функциональную недостаточность ворсин.

Однако оценка плацентарной функции на основе данных допплерометрии кровотока в маточных артериях и артерии пуповины вызывает ряд проблем. Во-первых, не все случаи плацентарной недостаточности связаны с неполноценной инвазией трофобласта в материнские спиральные артерии. Во-вторых, при исследованиях на животных было установлено, что только облитерация более 70—80% плацентарных сосудов обусловливает патологические значения индекса резистентности артерии пуповины [9]. Поэтому метод визуализации плацентарного кровотока *in vivo* на основе 3D-энергетической допплерометрии в I триместре беременности может стать важным инструментом для прогнозирования плацентарных нарушений, основой для оценки терапевтических возможностей своевременной коррекции этих состояний [10].

Целью данной работы явилось определение прогностических маркеров СЗРП в I триместре беременности на основе применения 3D-энергетического допплеровского картирования плацентарного кровотока.

Материал и методы

Проведен анализ исходов одноплодной маточной беременности у 99 пациенток в возрасте 18—40 лет,

которых разделили на основную и контрольную группы. Условием включения беременных в исследуемые группы было проведение у каждой из них 3D-энергетического допплеровского картирования плацентарного кровотока в I триместре гестации. Основную группу составили 58 женщин с верифицированной асимметричной задержкой роста плода, диагностированной в III триместре беременности по данным ультразвуковой фетометрии и подтвержденной у всех новорожденных. У каждого новорожденного определяли перцентили его массы тела при рождении с учетом роста, массы тела и паритета матери, гестационного срока и пола ребенка [11]. Критерием для диагностики асимметричной задержки роста плода явились: отставание роста окружности живота плода (ниже 5‰ для соответствующего гестационного возраста) и массы плода (ниже 10‰ для соответствующего срока беременности). В основной группе средний срок родоразрешения составил 36,1±1,4 нед, средняя масса тела новорожденного при родоразрешении — 2126±386 г (3—6‰ для данного гестационного возраста). Критерием исключения пациенток из основной группы было наличие у плода хромосомных и генных аномалий, врожденных пороков развития и гемолитической болезни. В контрольную группу вошла 41 пациентка с физиологическим течением беременности и рождением здоровых доношенных детей. Средний срок родоразрешения в контрольной группе составил 39,1±1,8 нед, средняя масса тела новорожденного — 3510±368 г (49—73‰ для данного гестационного возраста).

Всем пациенткам на протяжении беременности проводили общеклиническое обследование, 2D-ультразвуковое исследование плода с плацентометрией и оценкой количества околоплодных вод, с допплерометрией кровотока в маточных артериях, в артерии пуповины и в гравидарном желтом теле яичников на аппарате «Voluson 730 Expert» («GE Medical Systems», Австрия) трансабдоминальным (AB2-7) и трансвагинальным датчиком (RAB 2-5L). Всем пациенткам также выполняли 3D-энергетическую допплеровскую реконструкцию плацентарного кровотока трансвагинальным датчиком RIC 2-5H в 7—14 нед согласно разработанной методике [5]. Исследование объемного плацентарного кровотока проводили во всем объеме хориальной ткани и децидуомиометриальной зоне, поскольку возможности датчика позволяют сканировать плодное яйцо до 14—15 нед беременности в полном объеме. Постпроцессинговую обработку сканированных объемов ткани осуществляли в программе «VOCAL» с измерением у каждой обследованной беременной значений объема хориона и получением гистограммы сосудистого компонента хориона. При компьютерной обработке гистограмм рассчитывали следующие параметры: индекс васкуляризации (VI, процентное содержание сосудистых элементов в объеме плацентарной ткани), индекс кровотока (FI, средняя интенсивность кровотока, то есть перфузии), поточно-васкуляризационный индекс (VFI, количество крови, проходящей через данный объем).

Статистический анализ выполняли с использованием программ STATISTICA 6.0 и «Microsoft Excel 2003», методов непараметрической статистики (критерий Манна—Уитни, χ^2, метод Пирсона). Рассчитывали медиану, 25-й и 75-й процентили: Me [25‰; 75‰].Степень корреляционной связи оценивали по величине коэффициента корреляции «r»: $r \le 0,25$ — слабая; $0,25 \le r < 0,75$ — умеренная; $r \ge 0,75$ — сильная корреляция. Для анализа ассоциаций зависимого признака с каждым из независимых признаков использовали регрессионный анализ с представлением коэффициента детерминации (R_o^2 — для основной группы, $R_к^2$ — для контрольной). Различие между группами считали достоверным при $P<0,05$.

Результаты и обсуждение

Беременность в основной группе в отличие от контроля протекала на фоне гестационного пиелонефрита и артериальной гипертензии (13,8% пациенток, P=0,02), нарушения жирового обмена (18,9%, P=0,004), дефицита массы тела (29,3%, P=0,0003). В основной группе по сравнению с контрольной отмечен высокий процент гестационных осложнений: гестоз у 25,9% пациенток (P=0,0007), невынашивание беременности (угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды) — у 44,8% женщин в отличие от контроля (19,5%, P=0,01).

Ультразвуковое исследование матки и плодного яйца с допплерометрией кровотока в яичниках в I триместре беременности у пациенток исследуемых групп позволило выявить гипертонус миометрия, гиповаскуляризацию желтого тела яичника, субхориальные гематомы, рассматриваемые как ультразвуковые маркеры развития плацентарной недостаточности (табл. 1).

В основной группе достоверно чаще встречалась гиповаскуляризация желтого тела яичников и субхориальные гематомы. Гиповаскуляризацию желтого тела яичников в I триместре беременности диагностировали на основании допплерометрии кровотока в стенке желтого тела при регистрации единичных цветовых локусов с высоким индексом резистентности (ИР>0,5) и с низкой максимальной систолической

Таблица 1

Ультразвуковые маркеры плацентарной недостаточности у обследованных женщин в I триместре беременности

Ультразвуковой маркер	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий по критерию χ^2 (P)
Гипертонус миометрия	26 (44,8%)	13 (31,7%)	0,19
Гиповаскуляризация желтого тела яичников	10 (17,2%)	0	0,006
Субхориальные гематомы	8 (13,8%)	0	0,02

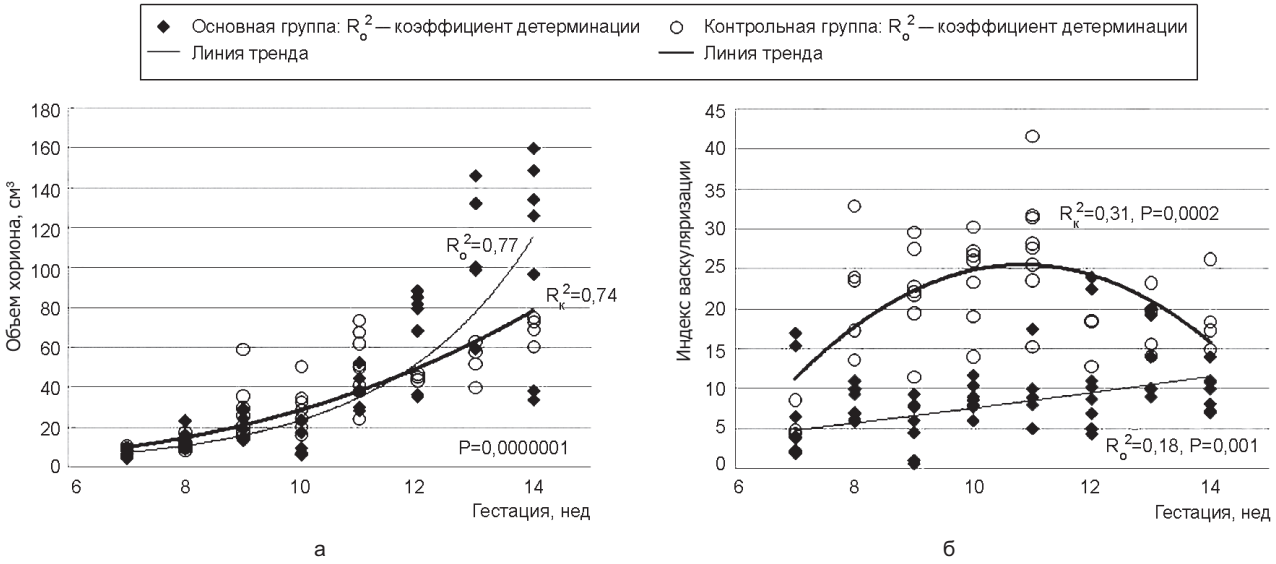


Рис. 1. Изменение объема хориона (а) и индекса васкуляризации плаценты (б) в исследуемых группах в 7—14 нед беременности

скоростью кровотока (менее 19 см/с). Размер субхориальных гематом, выявленных при ультразвуковом исследовании в основной группе, составлял 1/3—2/3 и до 1/3 от хориальной полости (1,7% и 12,1% случаев соответственно).

Объем хориона в 7—14 нед беременности, оцениваемый с помощью 3D-мультипланарной ультразвуковой реконструкции, рассматривается многими исследователями как предиктор гестационных осложнений, связанных с функциональной недостаточностью фетоплацентарного комплекса (СЗРП, гестоз) [12, 13]. Исследователи указывают на выраженное снижение объема хориона в 8—13 нед беременности у пациенток с клиническими проявлениями плацентарной недостаточности в III триместре гестации [14]. Напротив, зарубежные исследователи отмечают высокую гетерогенность объема хориона в 12—22 нед беременности, осложнившейся в III триместре СЗРП [15]. Результаты собственных исследований свидетельствовали, что в основной и контрольной группах объем ткани хориона у беременных прогрессивно увеличивался с 8-й по 14-ю неделю гестации, причем медианные значения этого показателя в указанные сроки количественно не различались (P=0,79) (рис. 1, а). В основной группе с 7-й по 14-ю неделю гестации объем хориона увеличивался в 18,4 раза — до 108,4 [82,8; 132,2] см^3, тогда как в контрольной в указанные сроки объем хориона увеличивался в 7,4 раза — до 60,3 [45,7; 74,8] см^3 (P=0,11).

Гистограмма сосудистого компонента хориона позволила провести качественный и количественный анализ ангиоархитектоники развивающейся плаценты в 7—14 нед гестации в исследуемых группах (см. рис. 1, б). Индекс васкуляризации плаценты в контрольной группе характеризовался тенденцией к росту в 1,5 раза с 7-й недели гестации с достижением максимума к 11-й неделе (28,0 [24,1; 31,6], P=0,34), а затем постепенным снижением в 1,7 раза к 14-й неделе беременности (17,0 [14,5; 21,0], P=0,17). Такая особенность изменения васкуляризации плаценты в I триместре может быть связана с формированием гетероморфизма кровотока за счет достоверной разницы в кровоснабжении центральных и периферических зон растущей плаценты.

В основной группе характер изменений индекса васкуляризации плаценты в I триместре гестации был иным: данный показатель постепенно увеличивался с 7-й по 14-ю неделю в 1,3 раза (10,8 [9,0; 15,1]%, P=0,37). Кроме того, значения индекса васкуляризации в 7—14 нед гестации в основной группе были в 2,7 раза ниже таковых в контроле (8,6 [5,6; 10,9]% и 23,6 [17,3; 27,5]% соответственно, P=0,00002), свидетельствуя о гиповаскуляризации плаценты. Числовые значения индекса васкуляризации менее 10%, рассчитанные для контрольной группы, расценивали как гиповаскуляризацию плаценты (рис. 2).

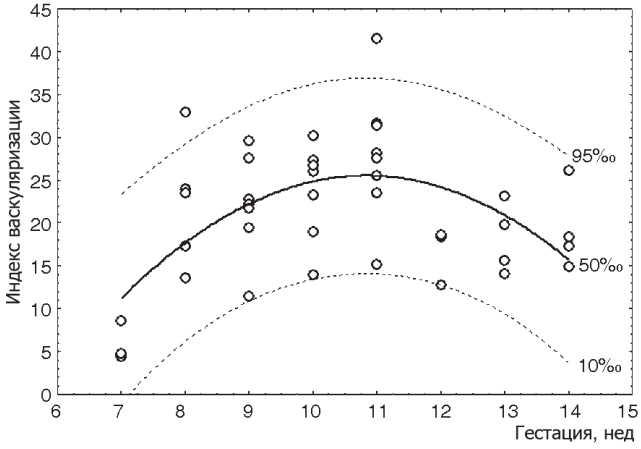
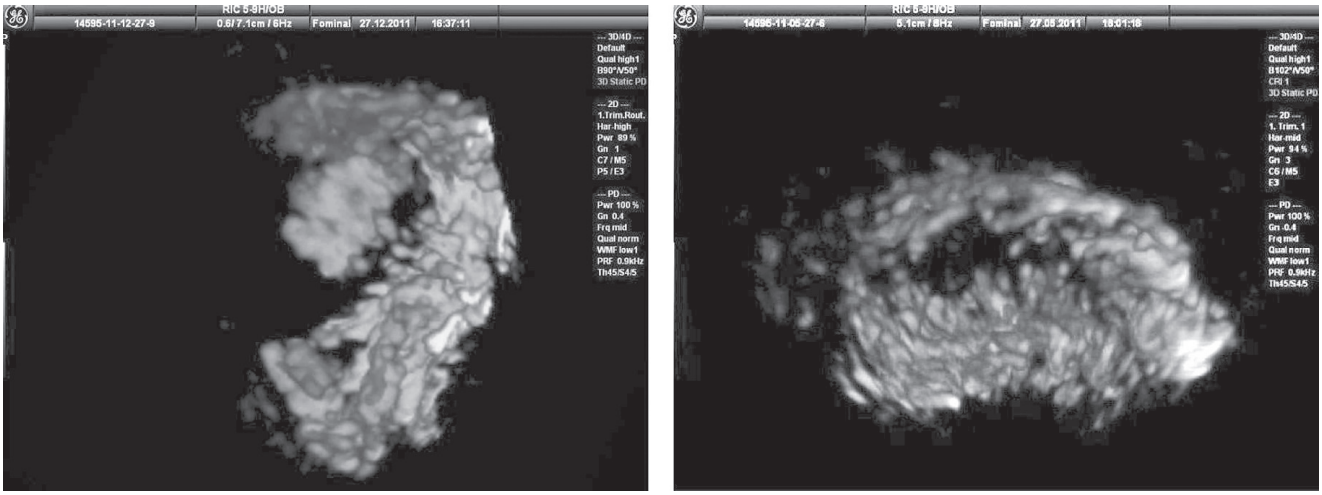


Рис. 2. Значения индекса васкуляризации плаценты в контрольной группе в 7—14 нед беременности



а б

Рис. 3. 3D-энергетическая доплеровская реконструкция кровотока плаценты в 11—12 нед беременности:
а — пациентка Е. из контрольной группы; б — пациентка К. из основной группы

До 18 нед беременности 3D-энергетическое допплеровское картирование не позволяет адекватно визуализировать кровоток в ворсинах плаценты (плацентарный кровоток), но без затруднений регистрируется доминирующий в этот период кровоток в массиве спиральных артерий матки в децидуомиометриальной области (материнский кровоток в плацентарном ложе) [6]. Визуализация спиральных артерий матки в 11—14 нед беременности с помощью 3D-энергетического картирования позволила обнаружить особенности течения плацентации в исследуемых группах. Терминальные концы спиральных артерий в контрольной группе при 3D-сканировании были расширены подобно «луковицам», а диаметр этих сосудов составил 0,33 [0,23; 0,38] см (рис. 3, а). Это приводит к снижению скорости кровотока в сосудах, тогда как объемный кровоток в плацентарном ложе при нормальной беременности резко увеличивается.

У 4 (9,5%) пациенток основной группы плацентарное ложе при 3D-допплеровском картировании, помимо гиповаскуляризации, характеризовалось наличием спиральных артерий меньшего диаметра (0,18 [0,17; 0,19] см, P=0,002) с терминальными участками в виде «шипов» (см. рис. 3, б). Дальнейшее течение беременности у этих женщин осложнилось гестозом средней и тяжелой степени, СЗРП II—III степени с критическим нарушением маточно-плацентарного кровотока (нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины). Пациентки были родоразрешены досрочно в 28—30 нед беременности с помощью операции кесарева сечения. Масса тела новорожденных у этих пациенток в среднем составил 797,5±105 г (0‰ веса для 28—30 нед гестации). Таким образом, вышеуказанные особенности структуры и кровоснабжения плацентарного ложа могут рассматриваться как маркеры патологической плацентации и отражать неполноценную инвазию трофобласта, определяя неблагоприятные перинатальные исходы.

Индекс кровотока в плаценте в течение I триместра беременности постепенно увеличивался в основной и контрольной группах в 1,3 раза, но достоверных различий в значениях данного показателя в период формирования ворсин и образования котиледонов не выявлено (37,2 [34,2; 46,5] и 42,4 [37,4; 44,9] соответственно, P=0,24) (см. рис. 4, а).

Поточно-васкуляризационный индекс плаценты постепенно увеличивался с 7-й по 14-ю неделю гестации в 1,6 раза по отношению к исходным значениям в обеих исследуемых группах, однако в основной группе значения этого показателя были в 2,6 раза меньше, чем в контроле (3,5 [1,9; 4,3] и 9,0 [7,6; 12,9] соответственно, P=0,00006). Такие различия трендов поточно-васкуляризационного индекса в I триместре беременности в исследуемых группах, вероятно, отражали нарушение формирования гетероморфизма плацентарного кровотока и процесса образования котиледонов в основной группе (см. рис. 4, б).

В исследуемых группах обнаружена положительная корреляционная зависимость между объемом хориона и индексами объемного плацентарного кровотока в 7—14 нед беременности, свидетельствующая об однонаправленном увеличении объема хориона и кровотока в нем (табл. 2).

В основной группе выявлена умеренная степень корреляционной связи между объемом и индексом кровотока хориона в отличие от контрольной группы, где данная корреляционная связь оказалась слабой. Этот факт свидетельствует о том, что увеличение

Таблица 2

Корреляционная связь между объемом хориона и индексами объемного плацентарного кровотока в исследуемых группах в 7—14 нед беременности

Группа	Индекс объемного кровотока в плаценте		
	VI	FI	VFI
Основная	r=0,54	r=0,67*	r=0,59
Контрольная	r=0,28	r=0,29	r=0,29

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе (P<0,05).

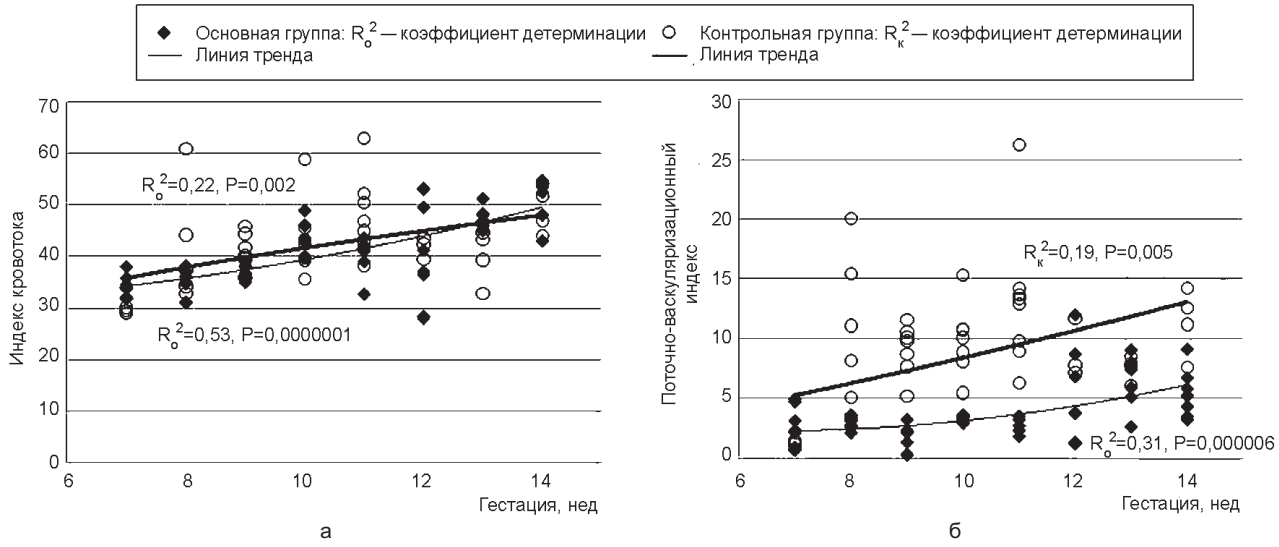


Рис. 4. Изменение индекса кровотока (а) и поточно-васкуляризационного индекса плаценты (б) в исследуемых группах в 7—14 нед беременности

объема хориона на фоне его гиповаскуляризации влечет за собой рост интенсивности суммарного плацентарного кровотока с 12 нед гестации, когда начинают открываться трофобластические «пробки», но адекватная дилатация маточно-плацентарных артерий не происходит. Данный механизм, с одной стороны, можно рассматривать как компенсаторный в ответ на формирующуюся плацентарную недостаточность, с другой — как диагностический критерий плацентарной дисфункции в I триместре гестации (рис. 5).

Перинатальные исходы у пациенток основной группы характеризовались перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (82,8%), недоношенностью (48,3%), рождением детей с экстремально низкой массой тела (15,5%) и респираторным дистресс-синдромом 1-го типа (37,9%). Признаки инфекционного поражения у новорожденных от матерей основной группы наблюдались в 5 (8,6%) случаях (инфекция, специфичная для перинатального периода, врожденный везикулопустулез). В основной группе у 82,8% пациенток выполнено кесарево сечение, причем в 41,4% случаев — досрочно по показаниям у плода. Роды через естественные родовые пути имели место в 17,2% случаев.

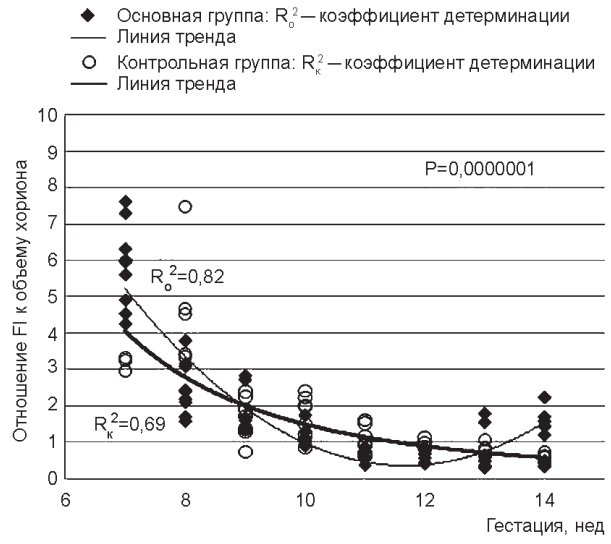


Рис. 5. Отношение индекса кровотока к объему хориона в исследуемых группах в 7—14 нед беременности

Выводы

1. Определены критерии формирования хориона в I триместре при физиологическом течении беременности на основе 3D-энергетического допплеровского картирования: экспоненциальное увеличение объема хориона, параболическое изменение индекса васкуляризации плаценты, линейный рост индекса кровотока и поточно-васкуляризационного индекса плаценты.

2. Критериями полноценной плацентации в I триместре гестации, определяющей развитие и рост плода во II и III триместрах беременности, является изменение индекса васкуляризации, индекса кровотока и поточно-васкуляризационного индекса плаценты в пределах 10—95‰ для срока гестации, визуализация бульбовидно расширенных терминальных участков маточно-плацентарных артерий децидуомиометриальной области.

3. Прогностическими маркерами синдрома задержки развития плода в I триместре гестации, по данным 3D-энергетического картирования кровотока, является гиповаскуляризация плаценты в виде снижения индекса васкуляризации и поточно-васкуляризационного индекса в 2,7 раза (P<0,0001) на фоне роста объема хориона в 18,4 раза (P=0,11) и интенсивности плацентарного кровотока в 1,3 раза (P=0,24), визуализация маточно-плацентарных артерий децидуомиометриальной области в виде «шипов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В. И. Формирование и патология плаценты.— М., 2007.

2. Pijnenborg R., Brosens I., Romero R. Placental Bed Disorders: Basic Science and its Translation to Obstetrics.— Cambridge, 2010.

3. Макаров И. О., Юдина Е. В., Боровкова Е. И. Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учеб. пособие.— М., 2012.

4. Медведев М. В., Курьяк А., Юдина Е. В. Допплерография в акушерстве.— М., 1999.

5. Costa F. S., Murthi P., Keogh R., et al. // Rev. Bras. Gynecol. Obstet.— 2011.— Vol. 33.— P. 367—375.

6. Cuckle H. S. // Placenta.— 2011.— Vol. 32.— P. 42—48.

7. Poon L. C., Staboulidou I., Maiz N., et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol.— 2009.— Vol. 34.— P.142—148.

8. Spencer K., Cowans N. J., Chefetz I., et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol.— 2007.— Vol. 29.— P. 128—134.

9. Campbell S. // Ultrasound Obstet. Gynecol.— 2007.— Vol. 30.— P. 917—920.

10. Фомина М. П. // Вестн. Витебского гос. мед. университета.— 2012.— Т. 11, № 2.— С. 85—90.

11. Gardosi J., Clausson B., Francis A. // BJOG.— 2009.— Vol. 116.— P. 1356—1363.

12. Rizzo G., Capponi A., Pietrolucci M. E., et al. // J. Ultrasound Med.— 2009.— Vol. 28, № 12.— P. 1615—1622.

13. Rizzo G., Capponi A., Cavicchioni O., et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2008.— Vol. 138 (Iss. 2).— P. 147—151.

14. Каримов А. Х., Фаттахова М. А., Даминов Р. Ф. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.— 2009.— № 2.— С. 20—21.

15. Hafner E., Metzenbauer M., Hofinger D., et al. // Placenta.— 2003.— Vol. 4.— P. 336—342.

Поступила 17.12.12.

PREDICTIVE MARKERS OF SYNDROME OF FETAL GROWTH DELAY IN PREGNANCY TRIMESTER I

M. P. Fomina, T. S. Divakova

Objective. *The aim of the study consisted in detecting predictive markers of syndrome of fetal growth delay (SFGD) in pregnancy trimester I basing on the 3D-energy Doppler mapping of the placental blood flow.*

Materials and methods. *The basic group consisted of 58 pregnant women showing SFGD symptoms, the control group was formed of 41 women their pregnancies course being physiological. Every pregnant woman was performed 3D-energy Doppler mapping of the placental blood flow in 7—14 weeks of gestation.*

Results. *The criteria of the chorion formation in pregnancy trimester I for the gestation physiological course and predictive markers of SFGD diagnosis basing on the 3D-energy Doppler mapping of the placental blood flow and of deciduomyometrial segment were determined.*

Conclusion. *Predictive markers of SFGD presence in pregnancy trimester I detection will let elaborate a differential medicamentous therapy favoring the full-grown placenta development and the perinatal outcomes improvement.*

Key words: *syndrome of fetal growth delay, 3D-energy Doppler mapping, placental blood flow.*

Адрес для корреспонденции:
Фомина Марина Петровна.
Витебский государственный медицинский университет.
210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27; сл. тел. (8-212) 27-23-51.

И. А. ДУНАЕВ

КОРРЕКЦИЯ ВОЛЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

РНПЦ детской онкологии и гематологии
Минздрава Республики Беларусь

Трансфузия болюса 6% раствора гидроксиэтилкрахмала в дозе 10 мл/кг в течение часа способствует стабилизации центральной гемодинамики. Введение растворов гидроксиэтилкрахмала сопряжено с гипопротеинемией и снижением активности факторов протромбинового комплекса, ассоциированного с гемодилюцией.

Ключевые слова: *острый лейкоз, злокачественные новообразования, дети, коррекция гемодинамики, гидроксиэтилкрахмал, лечение, концентрат факторов протромбинового комплекса.*

В Республике Беларусь достигнуты значительные успехи в лечении детей со злокачественными новообразованиями [1]. Это связано, в первую очередь, с разработкой и внедрением высокоэффективных химиотерапевтических протоколов, позволяющих достичь ремиссии более чем у 90% пациентов. Одной из наиболее важных задач в лечении детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами является снижение летальности от осложнений на этапе индукции ремиссии и в период ремиссии. Летальность на этапе индукции в ремиссию в Республике Беларусь за 2001—2006 гг. составила 7,74% [9]. Основная причина летальных исходов у больных на данном этапе связана с инфекционными и геморрагическими осложнениями.

Использованию растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) для коррекции волемических нарушений [2—4], в том числе и при септическом шоке [5, 6], посвящено достаточно публикаций. Результаты коррекции гемодинамических нарушений при сепсисе у иммуносупрессивных пациентов со злокачественными новообразованиями и гемобластозами представлены единичными сообщениями [7, 8]. Препараты ГЭК оказывают непосредственное влияние не только на гемодинамику, но и на свертывание крови. Единого мнения о влиянии ГЭК на состояние гомеостаза, в том числе и на состояние центральной гемодинамики у детей с гемобластозами и злокачественными новообразованиями, не существует.

Цель настоящего исследования — изучить влияние объемной нагрузки ГЭК на центральную гемодинамику при сепсисе, осложнившем лечение детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами.

Материал и методы

В исследуемую группу вошли 23 пациента (10 мальчиков и 13 девочек) с миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, а также солидными опу-

холями. Все пациенты поступили в анестезиолого-реанимационное отделение РНПЦ детской онкологии и гематологии в ноябре 2008 г. — декабре 2010 г. Критерием включения явилась артериальная гипотензия (артериальное давление ниже возрастной нормы), не связанная с кровопотерей, потребовавшей коррекции объема циркулирующей крови, последующего назначения инотропных и вазопрессорных препаратов у детей:

— с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), проявлявшемся фебрильной лихорадкой, увеличением содержания С-реактивного белка (СРБ) более $10 \cdot 10^{-2}$ г/л, одышкой и тахикардией в состоянии покоя, превышавшими возрастную норму на 20% и более;

— с бактериологически подтвержденным сепсисом и нарушениями кровообращения, требующими объемной коррекции.

Возраст обследуемых пациентов составил 7,5 [3,0; 15,0] года; масса тела — 28,0 [13,8; 49,0] кг. Нозологические формы злокачественных новообразований распределялись следующим образом: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 9 (39,1%) пациентов, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 1 (4,3%), злокачественные лимфомы — 3 (13,0%), миелодиспластический синдром — 1 (4,3%), опухоли ЦНС — 1 (4,3%), нейробластома — 2 (8,6%), саркома Юинга и PNET — 3 (13,0%), злокачественная опухоль яичника — 1 (4,3%), альвеолярная рабдомиосаркома 1 — (4,3%), билатеральная нефробластома — 1 (4,3%) пациент.

Бактериологически доказанный сепсис был вызван *Ps. aeroginosae* у 2 пациентов, *Acinetobakter baumannii* — у 2, *Micrococcus luteus* — у 1, *Klebsiella pneumoniae* — у 3, *E. coli* — 1, *Candida albicans*/*parapsilois* — у 2 больных. В 12 случаях сепсис диагностирован на основании клинических данных, результат бактериологического исследования крови и материала из локального очага (на фоне антибактериальной терапии) был отрицательным. Клиническое состояние расценено как тяжелый сепсис у 13 пациентов, септический шок выявлен у 10 больных.

Стартовая терапия для коррекции волемических нарушений заключалась в болюсной инфузии жидкости из расчета 10 мл/кг массы тела в течение 1 ч с постоянной скоростью. Показанием для проведения объемной нагрузки являлась артериальная гипотензия при среднем АД менее 60 мм рт. ст. и ДАД менее 50 мм рт. ст. Для коррекции волемических нарушений использовали 6% раствор ГЭК («Рефортан», Германия). Скрининг коагуляционного статуса включал регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по методу Caen (1968), протромбинового времени по методу Guick (1938), тромбинового времени по Biggs, Macfarlane (1972), уровня фибриногена методом Clauss (1968). Для исследований использовали соответствующие диагностические наборы фирмы «Instrumentation Laboratory» (США), предназначенные для автоматического анализатора свертывания крови ACL-9000 фирмы «Instrumentation Laboratory». Для сопоставления полученных данных результаты отражали в виде коэффициента, равного отношению хронометрического показателя пациента к величине аналогичного показателя, зарегистрированного на нормальной контрольной плазме.

Кроме общеклинических показателей, отражающих состояние гомеостаза, включая часовой диурез, параметры кислотно-основного состояния капиллярной и венозной крови, регистрировали показатели центральной гемодинамики. САД, ДАД и среднее АД измеряли неинвазивным методом Короткова, используя систему мониторинга «IntelliVue MP 70» фирмы «Phillips», параллельно регистрируя число сердечных сокращений и частоту дыхания. С помощью портативного аппарата «Logic-Book» методом допплерометрии регистрировали величину ударного объема. Центральное венозное давление (ЦВД) в верхней полой вене измеряли инвазивным методом, описанным О. С. Мишаревым [11]. Рассчитывали минутный объем кровотока (МОК), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Для нивелирования возрастных различий и принадлежности к различному полу СИ и общее периферическое сосудистое сопротивление были представлены с учетом массы тела в виде индекса кровообращения (ИК) и индекса периферического сопротивления (ИПС) по методу В. Н. Аринчина [11]. Для анализа использовали показатели, зарегистрированные за 3—5 мин до начала объемной пробы и через 3—5 мин после ее завершения.

Определяли экскрецию дофамина, адреналина и норадреналина в моче, собранной в течение 3 ч, предшествовавших проведению объемной пробы, а также в течение 4 ч после начала выполнения объемной нагрузки. Экскрецию катехоламинов с мочой определяли методом Taylor, Laverti (1968) в модификации В. В. Меньшикова [10] с использованием спектрофлюориметра Hitachi MPF-4. Результат выражали в виде количества вещества, выделенного с мочой на единицу массы тела в минуту. Если в процессе подготовки или выполнения объемной пробы возникала необходимость назначения пациентам катехоламинов или дополнительного увеличения объема инфузии, то их исключали из исследования.

Статистический анализ данных проводили при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA 6.0. Количественные показатели описательной статистики представлены как среднее и ошибка среднеквадратичного отклонения ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Достоверность различий показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Манна—Уитни, а для попарно связанных вариант — по парному критерию Вилкоксона (Т). Значимыми признаны различия при $P<0,05$.

Результаты и обсуждение

Фебрильная лихорадка, увеличение СРБ более $10 \cdot 10^{-2}$ г/л, одышка и тахикардия в состоянии покоя, превышавшие возрастную норму на 20% и более, отражали клинику ССВО у всех обследованных пациентов. ССВО возник на фоне нейтропении и тромбоцитопении, индуцированных проводимой специфической химиотерапией по поводу основного заболевания. В группе ГЭК нейтропения с содержанием лейкоцитов

в крови менее $1,0 \cdot 10^9$/л наблюдалась у 14 (61%) пациентов. Число тромбоцитов в периферической крови менее $50 \cdot 10^9$/л отмечено у 11 (48%) человек.

Тяжесть состояния пациентов исследуемой группы перед началом проведения объемной пробы определяли по тахикардии — до 137,0 [125,0; 153,0] сердечных сокращений и одышке — до 23,0 [19,0; 37,0] дыханий в минуту, артериальной гипотензии со снижением среднего давления до 57,0 [54,0; 64,0] мм рт. ст. за счет преимущественного снижения ДАД до 44,0 [39,0; 51,0] мм рт. ст. (таблица). Степень выраженности одышки и тахикардии не соответствовала повышению аксиллярной температуры до 37,0 [36,9; 37,9]°С на момент начала выполнения объемной пробы. СИ составлял 6,9 [5,2; 7,8] л/мин·м^2, преимущественно за счет тахикардии при сохраненном ударном объеме 49,0 [36,0; 62,0] мл. На гипердинамический режим работы сердца указывал ИК 250,0 [227,0; 283,0]%, повышенный по сравнению с нормой, приближающейся к 100%. Снижение ЦВД до 2,0 [0,0; 3,0] см водн. ст. указывало на дефицит венозного возврата, что на фоне низкого ИПС 28,5 [24,0; 33,0]%, вероятно, было вызвано изоволемической гиповолемией из-за дефицита периферического сосудистого сопротив-

Влияние объемной нагрузки ГЭК 10 мл/кг в час на показатели кровообращения у детей

Показатель	Этап исследования		
	до инфузии [n=23]	после инфузии [n=23]	Т-тест, P
Число сердечных сокращений в минуту	137,0 [125,0; 153,0]	121,0 [113,0; 140,0]	0,002*
Число дыханий в минуту	23,0 [19,0; 37,0]	25,0 [20,0; 38,0]	0,4
АД:			
САД, мм рт. ст.	91,0 [85,0; 99,0]	101,0 [92,0; 108,0]	0,017*
ДА, мм рт. ст.	44,0 [39,0; 51,0]	55,0 [38,0; 61,0]	0,11
среднее, мм рт. ст.	57,0 [54,0; 64,0]	64,2 [55,0; 74,0]	0,045*
ЦВД, см водн. ст.	2,0 [0,0; 3,0]	6,0 [4,0; 6,5]	0,003*
Диурез, мл/кг/ч	1,3 [0.6; 2,8]	3,0 [2,1; 4,3]	0,011*
Температура тела, °С	37,0 [36,9; 37,9]	37,3 [37,0; 38,0]	0,15
Экскреция катехоламинов с мочой:			
адреналин, нг/кг·мин	0,29 [0,2; 0,47]	0,31 [0,19; 0,44]	0,76
норадреналин, нг/кг·мин	0,6 [0,28; 0,83]	0,9 [0,19; 1,3]	0,67
адреналин/норадреналин	0,48 [0,3; 0,54]	0,34 [0,2; 0,5]	0,48
дофамин, нг/кг·мин	2,9 [1,7; 5,2]	2,2 [2,0; 5,9]	0,59
СИ, л/мин·м^2	6,9 [5.2; 7,8]	6,1 [5,0; 7,5]	0,041*
Ударный объем, мл	49,0 [36,0; 62,0]	49,4 [36,0; 63,0]	0,06
ИК, %	250,0 [227,0; 283,0]	221,0 [205,0; 295,0]	0,027*
ОПСС, дин·с/см^5·м^2	714,0 [539,0; 950,0]	940,0 [583,0; 1083,0]	0,007*
ИПС, %	28,5 [24,0; 33,0]	36,6 [25,0; 46,0]	0,0031*
МОК, л/мин	6,9 [5,3; 7.4]	6,0 [4,4; 7,4]	0,08
BE капилляр., мм рт. ст.	-1,9 [1,0; 4,5]	-1,9 [1,0; 5,0]	0,69
PO_2 капилляр., мм рт. ст.	71,0 [62,0; 76,0]	71,0 [60,0; 86,0]	0,74
PCO_2 капилляр., мм рт. ст.	34,0 [31,0; 38,0]	35,4 [30,0; 39,0]	0,647
pH капилляр., усл. ед.	7,42 [7,31; 7,43]	7,41 [7,36; 7,42]	0,619
Лактат капилляр., ммоль/л	1,8 [1,2; 2,2]	1,5 [1,2; 2,1]	0,1
Гемоглобин в крови, г/л	87,0 [81,0; 103,0]	85,0 [78,0; 105,0]	0,67
Эритроциты в крови, $\cdot 10^{12}$/л	3,0 [2,8; 3,4]	3,1 [2,4; 4,0]	0,59
Лейкоциты в крови, $\cdot 10^9$/л	0,8 [0.4; 1,0]	0,8 [0,5; 1,1]	0,6
Тромбоциты в крови, $\cdot 10^9$/л	35,0 [29,0; 70,0]	35,0 [30,0; 50,0]	0,145
Гематокрит, $\cdot 10^{-2}$л/л	26,0 [25,0; 29,0]	23,0 [21,0; 27,0]	0,001*
Натрий, ммоль/л	136,0 [134,0; 139,0]	137,0 [134,0; 140,0]	0,33
Калий, ммоль/л	3,8 [3,3; 4,5]	3,8 [3,2; 4,3]	0,1
Общий белок, г/л	56,0 [53,0; 68,0]	46,5 [44,5; 54,0]	0,0004*
Альбумин в крови, г/л	32,0 [27,0; 37,0]	25,5 [22,0; 30,0]	0,002*
СРБ, мг/100 мл	12,0 [6,4; 21,0]	13,0 [4,5; 15,0]	0,28
АПТВ, с	36,0 [32,0; 39,0]	37,0 [34,0; 45,0]	0,01*
R (АПТВ пациент/АПТВ контроль), усл. ед.	1,14 [1,04; 1,27]	1,22 [1,1; 1,5]	0,0008*
Протромбиновое время, с	14,5 [13,0; 17,0]	16,6 [14,1; 19,3]	0,003*
Активность факторов протромбинового комплекса, %	68,0 [56,0; 75,0]	59,0 [52,0; 71,0]	0,01*
Международное нормализованное отношение, усл. ед.	1,42 [1,33; 1,77]	1,6 [1,44; 1,98]	0,028*
Тромбиновое время, с	16,0 [13,0; 19,0]	12,7 [10,0; 17,5]	0,23
R (тромбиновое время пациент/тромбиновое время контроль), усл. ед.	1,21 [1,05; 1,41]	0,94 [0,8; 1,1]	0,11
Фибриноген, г/л	4,6 [3,3; 6,6]	4,5 [3,0; 5,9]	0,01*
Фактор VIII, %	104,0 [93,0; 177,0]	92,0 [76,0; 144,0]	0,07
Антитромбин III, %	101,0 [47,0; 125,0]	81,0 [40,0; 103,0]	0,18
Д-димер,$\cdot 10^{-3}$ г/л	0,5 [0,4; 1,0]	0,5 [0,4; 1,0]	0,15
ПДФ,$\cdot 10^{-3}$ г/л	15,0 [5,0; 30,0]	15,0 [5,0; 30,0]	0,5

*Достоверность различий показателей для парного критерия Вилкоксона (P<0,05).

ления. Диурез 1,3 [0,6; 2,8] мл/кг/ч без дополнительной стимуляции указывал на сохранение компенсаторных возможностей организма, что подтверждалось отсутствием гипоксемии (PO_2 капиллярной крови 71,0 [62,0; 76,0] мм рт. ст. при pH 7,42 [7,31; 7,43]).

Болюсное внутривенное введение ГЭК в дозе 10 мл/кг в течение часа способствовало снижению числа сердечных сокращений до 121 [113,0; 140,0] в минуту, повышению среднего АД до 64,2 [55,0; 74,0] мм рт. ст., преимущественно за счет увеличения САД до 101,0 [92,0; 108,0] мм рт. ст. Повышение ударного объема до 49,4 [36,0; 63,0] мл отмечено у всех пациентов. Зарегистрировано повышение (P=0,003) ЦВД до 6,3 (4,0; 6,5) см вод. ст. на фоне увеличения ОПСС до 940,0 [583,0; 1083,0] дин·с/см^5·м^2 по сравнению с исходным показателем 714,0 [539,0; 950,0] дин·с/см^5·м^2. Увеличение ИПС до 36,6 [25,0; 46,0] % и снижение ИК до 221,0 [205,0; 295,0] % указывали на частичную коррекцию гемодинамических нарушений и необходимость дальнейшего восполнения объема циркулирующей плазмы ГЭК. В данной ситуации попытка повысить ОПСС за счет использования вазопрессоров (норадреналин), равно как и увеличить ударный объем кардиотонической поддержки путем титрования допамина, не являлась ключом к решению задачи по коррекции нарушений центральной гемодинамики. Уровень экскреции с мочой норадреналина 0,9 [0,19; 1,3] нг/кг·мин, адреналина 0,34 (0,2-0,5) нг/кг·мин и дофамина — 2,2 [2,0; 5,9] нг/кг·мин в течение 3 ч после выполнения объемной пробы не отличался от исходного значения соответствующих показателей: норадреналин 0,6 [0,28; 0,83] нг/кг·мин, адреналин 0,48 [0,3; 0,54] нг/кг·мин и дофамин 2,9 [1,7; 5,2] нг/кг·мин.

Кроме частичной коррекции показателей центральной гемодинамики после инфузии 10 мл/кг в течение часа 6% раствора ГЭК, зарегистрировано уменьшение содержания общего белка до 46,5 [44,5; 54,0] г/л и уровня альбумина до 25,5 [22,0; 30,0] г/л по сравнению с исходными значениями — 56,0 [53,0; 68,0] и 32,0 [27,0; 37,0] г/л соответственно. Эффект гемодилюции подтверждало снижение гематокритного показателя до 23,0 [21,0; 29,0] по сравнению с исходным — 26,0 [25,0; 29,0]. После выполнения объемной пробы выявлено снижение активности факторов протромбинового комплекса до 59,0 [52,0; 71,0]% по сравнению с исходным значением 68,0 [56,0; 75,0]% и увеличение АПТВ до 37,0 [34,0; 45,0] с, что в сочетании с тромбоцитопенией 35,0 [30,0; 50,0]·10^9/л отражало глубину гипокоагуляционных изменений. Следует отметить, что ни у кого из обследованных пациентов геморрагические осложнения в процессе коррекции волемических нарушений не наблюдались.

Таким образом, инфузия ГЭК с целью восполнения объема циркулирующей плазмы у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами, лечение которых осложнено ССВО с развитием артериальной гипотензии, сопровождается стабилизацией показателей центральной гемодинамики. Введение «Рефортана» 10 мл/кг в течение часа приводит к увеличению ЦВД, снижению ИК и повышению ИПС по сравнению с исходными значениями. К нежелательным явлениям, связанным с введением ГЭК, следует отнести гипопротеинемию и снижение активности факторов протромбинового комплекса, ассоциированных с гемодилюцией. Во избежание подобных осложнений необходим лабораторный контроль за уровнем общего белка и состоянием свертывания крови. В случае развития гипокоагуляционных изменений, представляющих угрозу развития кровотечения, снижение активности факторов протромбинового комплекса, индуцированное трансфузией ГЭК, должно быть нивелировано путем использования концентрата факторов протромбинового комплекса.

Выводы

1. Инфузия 6% раствора гидроксиэтилкрахмала в дозе 10 мл/кг в течение часа способствует коррекции гемодинамических нарушений у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами в состоянии фебрильной нейтропении с клиническими проявлениями синдрома системного воспалительного ответа.

2. Коррекция относительной гиповолемии сопровождается на фоне гемодилюции снижением содержания фибриногена и активности факторов протромбинового комплекса в среднем на 15%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрович С. В., Алейникова О. В., Шумихина Т. П. и др. // Вопр. онкологии.— 2002.— № 3.— С. 301—305.

2. Aledo A., Heller G., Ren L., et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol.— 1998.— Vol. 20.— P. 215—221.

3. Bersten A., Holt A. // New Horiz.— 1995. — Vol. 3.— P. 650—661.

4. Bjonas M., Hett D., Morgan J. // Int. J. Intens. Care.— 2002.— Vol. 8.— P. 33—42.

5. Bochud P.-Y., Glauser M. P., Calandra T. // Intens. Care Med.— 2001.— Vol. 27.— P. 33—48.

6. Bone R. C. // Crit. Care Med.— 1996.— Vol. 24.— P. 1125—1128.

7. Boldt J. // Crit. Care.— 2002.— Vol. 6.— P. 52—59.

8. Фурманчук Д. А. // Здравоохранение.— 2005.— № 7.— С. 35—37.

9. Савва Н. Н., Зборовская А. А., Алейникова О. В Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь. Заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь.— Минск, 2008.

10. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Л. Н. Лабораторные методы исследования в клинике.— М., 1987.

11. Мишарев О. С., Аринчин В. Н., Васильцев А. П., Бушик В. Я. Организация выявления нарушений гемодинамики у детей с гнойно-септическими заболеваниями: Методич. рекомендации.— Минск, 1981.

Поступила 16.10.12.

VOLEMIC DISORDERS CORRECTION UNDER SEVERE SEPSIS ACCOMPANIED BY MALIGNANT NEOPLASMS AND HEMOBLASTOSIS

I. A. Dunayev

Transfusions of 6% hydroxyethyl starch bolus in the dose 10 ml/kg for an hour favor the central hemodynamics stabilization. However the hydroxyethyl starch solutions administration is associated with hypoproteinemia and reduction of the prothrombin complex factors activity associated with hemodilution.

Key words: *acute leucosis, malignant neoplasms, children, hemodynamics correction, hydroxyethyl starch, treatment, concentrated prothrombin complex factors.*

Адрес для корреспонденции:
Дунаев Игорь Анатольевич.
Республиканскй научно-практический центр детской онкологии и гематологии.
223040, Минский р-н, п. Лесной; сл. тел. (8-017) 265-42-22.

Н. А. ТРУШЕЛЬ, А. Ф. ПУЧКОВ, Н. А. ЖЕРДЕЦКАЯ

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ СОСУДОВ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет,
Городское клиническое патологоанатомическое бюро Минска

Цель исследования. *Изучить морфологические и морфометрические особенности строения стенки сосудов в различных участках артериального круга большого мозга на протяжении постнатального онтогенеза человека для выявления возрастных преобразований сосудов.*

Материал и методы. *Микроскопически и морфометрически исследованы области бифуркации сосудов виллизиева круга у 120 трупов человека в возрасте от 0 до 75 лет после окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, орсеином по Унна—Тенцеру и суданом. Иммуногистохимическим методом исследована пролиферативная активность клеток интимы и мышечной оболочки в месте бифуркации внутренних сонных и базилярной артерий у 16 трупов людей различного возраста.*

Результаты. *С возрастом у человека происходит увеличение толщины интимальных подушек в области бифуркации сосудов виллизиева круга и параллельное истончение мышечной оболочки под интимальной подушкой. В интимальных подушках и в мышечной оболочке под подушкой отмечается экспрессия протеина Ki-67, что свидетельствует об активности атеросклеротического процесса.*

Ключевые слова: *человек, виллизиев круг, артерии, анатомия, атерогенез.*

Известно, что основным местом образования атеросклеротических бляшек являются области бифуркации артерий различных органов, в том числе артериального круга большого мозга (виллизиев круг) [1, 6, 11—13]. По данным различных авторов, в этих местах обнаруживаются интимальные либо полиповидные «подушки» с различным типом строения [3, 4, 7, 9, 11]. Одни ученые считают, что «подушки» появляются на 5—6-м месяце внутриутробного развития в местах ветвления артерий мозга и являются физиологическими, обеспечивающими регуляцию мозгового кровотока [4, 9]. Другие авторы полагают, что данные образования возникают в результате гемодинамического фактора (локальные завихрения в области бифуркации артерий) [7, 11]. В результате его воздействия происходит повреждение эндотелия сосудов, способствуя проникновению в интиму компонентов крови, что приводит к утолщению интимы (интимальные подушки) и образованию атеросклеротических бляшек [6, 8, 13].

Цель настоящего исследования — изучить морфологические и морфометрические особенности строения стенки сосудов в различных участках артериального круга большого мозга на протяжении постнатального онтогенеза человека для выявления возрастных преобразований сосудов.

Материал и методы

Проведены микроскопическое и морфометрическое исследования сосудов виллизиева круга на 120 объектах головного мозга трупов человека в возрасте от 0 до 75 лет, которые были разделены на возрастные группы согласно классификации ВОЗ. Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-З от 12.11.2001 «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз Минска и Минской области от умерших лиц, не страдавших цереброваскулярной патологией, инфекционными заболеваниями и артериальной гипертензией. Гистологические препараты изучены после окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, орсеином по Унна—Тенцеру и суданом.

Иммуногистохимическим методом исследована пролиферативная активность клеток интимы и мышечной оболочки внутренних сонных и базилярной артерий в области их бифуркации у 16 трупов людей от 18 до 75 лет. В качестве контроля использовали участки артерий виллизиева круга на середине предкоммуникационного сегмента передней и задней мозговых артерий, изъятые при вскрытии. Иммуногистохимическое и гистохимическое исследования проводили на базе иммуногистохимической лаборатории отделения общей патологии Городского клинического патологоанатомического бюро Минска по известной методике с использованием моноклональных антител — Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen, Clone: MIB-1 («DakoCytomation», Германия) [5]. Фотографии препаратов были получены на микроскопе «OLYMPUS CX31» при увеличении 40 и 400 с использованием цифровой фотокамеры «Leica DC200». Интенсивность гистохимической реакции на снимках оценивали с помощью полуколичественной шкалы [2]. Первичную обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в области бифуркации сосудов артериального круга большого мозга на протяжении постнатального периода онтогенеза обнаруживаются утолщения интимы (подушки), высота которых увеличивается с возрастом человека. У детей от 0 до 3 лет в сосудах виллизиева круга обнаруживаются всего 1—2 интимальные подушки (чаще в области бифуркации внутренней сонной артерии), высота которых на поперечных срезах сосудов колеблется от 50 до 107 мкм. Интимальные утолщения состоят из слоев эластических волокон, между которыми располагаются гладкие миоциты. С внутренней поверхности подушки выстланы слоем эндотелия. Внутренняя эластическая мембрана отделяет интимальную подушку от мышечной оболочки, которая в месте локализации интимальной подушки истончена на 10—20%.

У людей от 8 до 21 года подушки обнаруживаются в области бифуркации всех артерий виллизиева

круга как в области апикального, так и латеральных углов бифуркации. Высота подушек по сравнению с таковой в предыдущем возрастном периоде меняется незначительно и составляет 80—115 мкм. Мышечная оболочка под интимальной подушкой истончена приблизительно на 30—40%.

В первый период зрелого возраста (22—35 лет) высота подушек несколько больше и достигает 135 мкм. Мышечная оболочка под интимальной подушкой уменьшается приблизительно в 2 раза. Во второй период зрелого возраста (36—60 лет) происходит более выраженное увеличение высоты подушек (135—150 мкм) (рис. 1), причем в области латеральных углов бифуркации толщина подушек больше, чем в апикальном углу. В указанный период под интимальной подушкой происходит дальнейшее истончение мышечной оболочки (на 65—70%).

У лиц пожилого возраста (60—65 лет) высота подушек по сравнению с таковой в зрелом возрасте увеличивается приблизительно в 2—2,5 раза и составляет 200—500 мкм. Мышечная оболочка под интимальной подушкой значительно истончена (на 80—90%), а иногда отсутствует вовсе.

Анализ особенностей строения интимальных утолщений в области бифуркации внутренних сонных и базилярной артерий после окраски суданом показал, что у детей 8—12 лет в подушках имеются липидные скопления (рис. 2), что следует рассматривать как ранние проявления атеросклероза [12, 13].

Одним из ведущих факторов атерогенеза следует считать пролиферативную активность клеток сосудистой стенки, которая выявляется иммуногистохимическим методом с помощью специфических антител [5, 10]. В результате исследования установлено, что накопление Ki-67-положительных клеток больше в области бифуркации сосудов виллизиева круга в месте интимального утолщения (по сравнению с контрольной группой) (рис. 3, 4). Концентрация таких клеток в интимальной подушке наблюдается ближе к внутренней эластической мембране. Интенсивность окраски

Рис. 2. Липидные скопления в интимальных подушках у ребенка 11 лет (стрелки).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

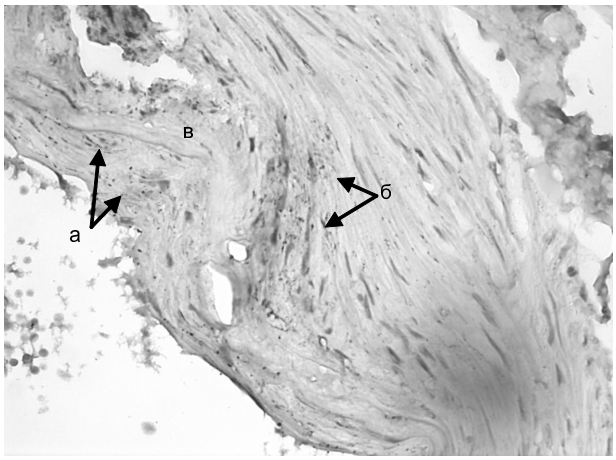


Рис. 3. Область бифуркации внутренней сонной артерии у человека 45 лет: а — ядра пролиферирующих клеток в интимальной подушке; б — ядра пролиферирующих клеток в мышечной оболочке; в — внутренняя эластическая мембрана.
Световая микрофотография. Ув. 400

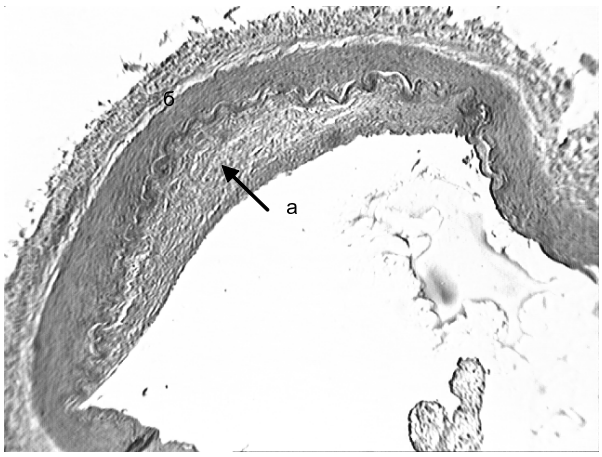


Рис. 1. Интимальная подушка в области латерального угла бифуркации внутренней сонной артерии у человека в возрасте 50 лет (а); истончение мышечной оболочки под интимальной подушкой (б).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

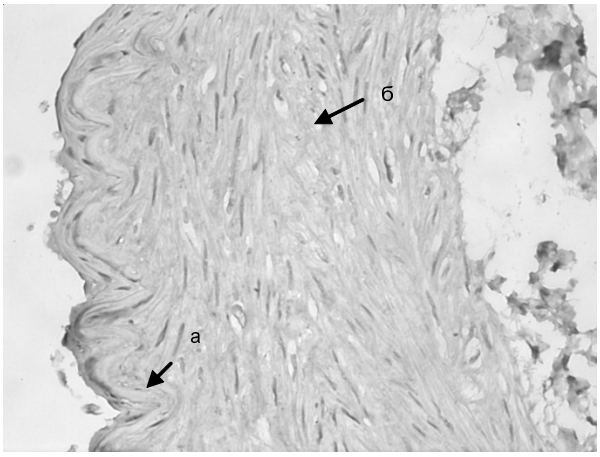


Рис. 4. Середина проксимального отрезка передней мозговой артерии у человека 45 лет (контрольный препарат):
а — ядра пролиферирующих клеток в интиме; б — ядра пролиферирующих клеток в мышечной оболочке.
Световая микрофотография. Ув. 400

клеток на экспрессию протеина Ki-67 в месте бифуркации внутренних сонных и базилярной артерий оценена как умеренная. На контрольных препаратах интенсивность окраски Ki-67-положительных клеток слабая. Это подтверждает тот факт, что области бифуркации сосуды в большей степени подвержены атеросклеротическому процессу. Пролиферация клеток эндотелия в области бифуркации внутренних сонных и базилярной артерий следует рассматривать, как процесс формирования «неоинтимы». Это ведет к образованию новых сосудов, что объясняется накоплением Ki-67-положительных клеток в непосредственной близости от микрососудов (рис. 5). Имеется корреляционная связь между пролиферативной активностью клеток в области бифуркации сосудов виллизиева круга и высотой интимальных подушек: чем выше подушка, тем больше пролиферирующих клеток в ней. Это значит, что чем старше человек, тем больше экспрессия Ki-67-положительных клеток, следовательно, больше выражены атеросклеротические проявления.

Важную роль в развитии этих процессов и в генезе интимальных утолщений сосудов виллизиева круга играет гемодинамический фактор, что согласуется с данными литературы [7, 11]. Об этом свидетельствует тот факт, что у детей от 0 до 3 лет интимальные утолщения обнаруживаются редко, в последующих возрастных группах их количество и высота увеличиваются. В местах естественных делений артерий элементы крови отклоняются от прямолинейной траектории и в составе локальных завихрений крови перемещаются не только параллельно оси сосуда, но и перпендикулярно ей, в результате чего механическое воздействие на стенку сосуда увеличивается, с последующим повреждением эндотелия и реактивными морфологическими изменениями гистоструктуры [8]. Причем в области латеральных углов бифуркации пограничный слой крови, расположенный рядом с интимой, из-за сил трения и турбулентности подвержен более замедленному движению, поэтому здесь, как правило, наблюдается наибольшая высота интимальных подушек, которые в первую очередь трансформируются в атеросклеротические бляшки.

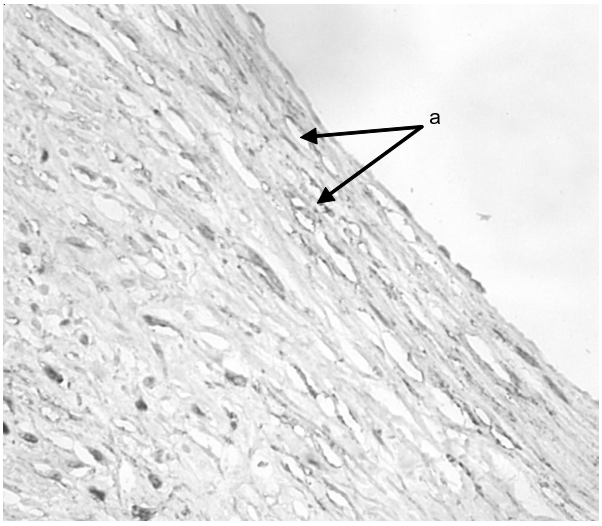


Рис. 5. Область бифуркации внутренней сонной артерии у человека 65 лет: а — ядра пролиферирующих клеток по периметру микрососудов.
Световая микрофотография. Ув. 400

Гемодинамический фактор ведет к повреждению и мышечной оболочки в области бифуркации сосудов виллизиева круга, в результате чего средняя оболочка становится основной мишенью клеточного ответа, включающего пролиферацию гладкомышечных клеток [6, 10]. Уменьшение толщины мышечной оболочки под интимальной подушкой в области бифуркации артерий виллизиева круга можно объяснить также миграцией гладкомышечных клеток в интиму, которую вызывают цитокины и факторы роста, выделяемые под влиянием модифицированных липопротеинов и других веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки. Процесс уменьшения толщины мышечной оболочки происходит постепенно, начиная с рождения человека, причем как в области латеральных, так и апикального углов бифуркации. Это может способствовать образованию аневризмы в области апикального угла ветвления сосудов виллизиева круга.

Таким образом, утолщение интимы в области ветвления сосудов артериального круга большого мозга можно считать нормальными возрастными изменениями. Нарастание толщины интимальных подушек и параллельное истончение мышечной оболочки под ними происходят на протяжении постнатального онтогенеза человека. С начала второго десятилетия жизни человека в интимальных подушках имеются ранние проявления атеросклероза. Пролиферативная активность клеток интимы и мышечной оболочки в месте бифуркации сосудов виллизиева круга доказывает тот факт, что интимальные подушки являются предшественниками атеросклеротических бляшек.

Выводы

1. Интимальные подушки появляются в области бифуркации сосудов артериального круга большого мозга сразу после рождения (чаще в местах ветвления внутренней сонной артерии); затем приблизительно к 8—10 годам они обнаруживаются во всех разветвлениях круга как в области апикального, так латеральных углов бифуркации.

2. С возрастом происходит нарастание толщины интимальных подушек в области бифуркации сосудов виллизиева круга и параллельное истончение мышечной оболочки под интимальной подушкой.

3. Пролиферативная активность эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки артерий в области бифуркации сосудов артериального круга подтверждает тот факт, что эти области в большей степени подвержены атеросклеротическому процессу, чем другие участки сосудов виллизиева круга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. А. // Морфология.— 2008.— Т. 2, № 2.— С. 46.

2. Коржевский Д. Э. Краткое изложение гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов.— СПб., 2005.

3. Медведев Ю. А., Забродская Ю. М. // Конф. нейрохирургов Северного Кавказа.— Краснодар, 1996.— С. 12—13.

4. Мотавкин П. А., Черток В. М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения.— М., 1980.

5. Полянцев А. А., Снигур Г. Л., Мозговой П. В., Фролов Д. В. // Хирургия.— 2011.— Т. 12.— С. 410—419.

6. Федорченко Н. П., Федорченко Н. Н. // Морфология.— 2009.— Т. 3, № 1.— С. 14—21.

7. Шорманов С. И., Куликов С. В. // Морфология.— 2007.— Т. 1, № 1.— С. 44—49.

8. Campbell G. J. // Stroke.— 1981.— Vol. 12.— P. 489—496.

9. Hassler O. // Acta Pathol. Microbiol. Scand.— 1962.— Vol. 55, № 1.— P. 19—27.

10. Rekhter M. D., Goldon D. // Am. J. Pathol.— 1995.— Vol. 147, № 3.— P. 668—677.

11. Roach M. R., Scott S., Ferguson G. G. // J. Am. Stroke Ass.— 1972.— № 3.— P. 255—267.

12. Ross R. // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 340, № 2.— P. 115—126.

13. Velican C., Velican D. // Atherosclerosis.— 1976.— Vol. 23.— P. 345—355.

Поступила 09.07.12.

SPECIFIC MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WILLIS'S ARTERY IN HUMAN POSTNATAL ONTOGENESIS

N. A. Trushel, A. F. Puchkov, N. A. Zherdetskaya

Objective. *Investigation of the morphological and morphometric specific features of vessels structure in various parts of the great brain arterial circle during the human postnatal ontogenesis for explaining the vessels age transformations was the purpose of the study.*

Materials and methods. *The Willis's circle vessels bifurcation areas were studied in 120 human corpses aged 0 to 75 years microscopically and morphometrically the samples stained with hematoxylin and eosin, by Van Gison, with by Unna-Tencer with orsein and with sudan. The intima and muscular membrane cells activities in the internal carotid and basilar arteries bifurcation areas were studied immunohistochemically in sixteen human corpses of various ages.*

Results. *The intimal pads became thicker in the Willis's circle vessels bifurcation area and at the same time the muscular membrane became thinner under the intimal pad as the subject was aging. The Ki-67 protein was found to express in the intimal pads and in the muscular membrane under the pad confirming the atherosclerotic process activity.*

Key words: *human, Willis's circle, artery, anatomy, atherogenesis.*

Адрес для корреспонденции:
Трушель Наталия Алексеевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-61-01.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ

Заплатников А. Л. Часто болеющие дети: современные возможности иммунопрофилактики и иммунотерапии острых респираторных инфекций / А. Л. Заплатников // Вопр. практ. педиатрии.— 2010.— Т. 5, № 1.— С. 76—80.

Зыль А. А. Опыт вакцинации ВИЧ-инфицированных детей / А. А. Зыль, С. М. Труханович // Актуальные вопросы профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и АРВ-терапии у женщин и детей: Тез. междунар. конф.— Минск, 2010.— С. 32—35.

Иммуноструктура к коклюшу среди детского населения г. Минска / Е. Г. Фисенко [и др.] // Мед. журн.— 2012.— № 3.— С. 128—131.

Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста / О. А. Салкина [и др.] // Детские инфекции.— 2012.— Т. 11, № 1.— С. 24—27.

Клиническая эффективность ревакцинации детей против туберкулеза / Ж. И. Кривошеева [и др.] // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. тр.— М., 2010.— С. 315—316.

Коколина В. Ф. Профилактика и лечение папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей (обзор литературы) / В. Ф. Коколина, О. С. Бычкова // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2010.— № 2.— С. 55—66.— Библиогр.: 43 назв.

Костинов М. П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе / М. П. Костинов, Д. В. Пахомов, О. О. Магаршак // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 6.— С. 131—134.

Кравчук Ю. В. Поствакцинальные реакции и осложнения: ситуация, частота, причины и основы патогенеза, случаи клинической практики [Электронный ресурс]: Пособие для преподавателей, студентов и врачей: [изд. на CD-дисках] / Ю. В. Кравчук, В. С. Васильев; Гродн. гос. мед. ун-т, каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций.— Электрон. текстовые дан.— Гродно: ГрГМУ, 2011.— 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Кротков О. В. Эффективность вакцинации детей против гепатита В / О. В. Кротков // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии: Материалы респ. конф. с междунар. участием.— Гродно, 2010.— С. 452—456.— Библиогр.: 10 назв.

Крючкова А. В. Профилактические мероприятия, направленные на предупреждение гриппа у больных бронхиальной астмой / А. В. Крючкова, Е. С. Грошева // Вестн. новых мед. технологий.— 2011.— Т. 18, № 2.— С. 287—289.

Логотько В. А. Особенности течения коклюшной инфекции в условиях массовой иммунизации / В. А. Логотько, А. А. Бересневич, М. Р. Исмаил-Заде // Актуальные вопросы этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у детей: Тез. Респ. науч. семинара с междунар. участием к 25-лет. юбилею кафедры дет. инфекц. болезней Белорус. гос. мед. ун-та (Минск, 28 мая 2010 г.).— Минск, 2010.— С. 66—67.

И. Н. ГЛИНСКАЯ, Г. Н. ЧИСТЕНКО, И. Г. ГЕРМАНЕНКО, О. В. НЕКРАСОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ *HIB*-ИНФЕКЦИИ В МИНСКЕ

Минский городской центр гигиены и эпидемиологии,
Белорусский государственный медицинский университет,
Комитет по здравоохранению Мингорисполкома

Цель исследования. *Оценить влияние проводимой в Минске вакцинации против Hib-инфекции на уровень заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции.*

Материал и методы. *Проанализированы данные о 74 пациентах с инвазивными формами Hib-инфекции, выявленными за период 2002—2011 гг., и сведения об охвате вакцинацией против Hib-инфекции детей в возрасте до 5 лет в Минске. Использовали критерий Манна—Уитни, метод однофакторного дисперсионного анализа, критерий Левена. Зависимость между двумя переменными оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена.*

Результаты. *Установлено, что в период после начала вакцинации (2009—2011 гг.) статистически достоверно снизились средние показатели заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции (в 3,61 раза), в том числе Hib-менингитами (в 3,34 раза) среди детей в возрасте до 5 лет в Минске по сравнению с таковыми в довакцинальный период (2002—2008 гг.). Только за первые 3 года иммунизация против Hib-инфекции обеспечила снижение заболеваемости инвазивными формами на 72,31%. С увеличением длительности поствакцинального периода этот показатель будет расти.*

Ключевые слова: *Hib-инфекция, инвазивные формы, вакцинация, дети, менингиты, эпиглоттиты.*

В основе профилактических мероприятий, направленных на предупреждение инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*), лежит вакцинопрофилактика. Впервые массовая иммунизация (в рамках национального календаря прививок) против *Hib*-инфекции начала проводиться с 1989 г. в США [1]. Количество стран, внедривших вакцинацию против *Hib*-инфекции, увеличилось с 89 в 2004 г. до 158 (82% от общего количества стран мира) государств в 2009 г. [2].

Клиническая и эпидемиологическая эффективность конъюгированных вакцин против *Hib*-инфекции была четко продемонстрирована во всем мире [3, 4]. В результате было достигнуто 84—99% снижение заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции [1, 5—7]. Лишь несколько препаратов в истории медицины привели к столь значительному снижению заболеваемости в течение столь короткого времени, как это сделали конъюгированные *Hib*-вакцины [3].

В Минске с 2002 г. внедрена и эффективно функционирует система эпидемиологического надзора за *Hib*-инфекцией, позволившая впервые в нашей стране оценить бремя этой инфекции для системы здравоохранения [8, 9]. На основании полученных данных было обосновано внедрение вакцинопрофилактики. Иммунизация против *Hib*-инфекции детей с 3 мес жизни (трехкратная вакцинация — на 1-м году жизни и однократная ревакцинация — на 2-м году жизни) с использованием конъюгированного компонента против *Hib*-инфекции в составе четырехкомпонентной вакцины (против коклюша (цельноклеточный компонент), дифтерии, столбняка и *Hib*-инфекции) была внедрена в Минске с конца 2008 г. Одновременно проведена кампания вакцинации против *Hib*-инфекции детей в возрасте 12—24 мес (вакцинация «вдогонку») с использованием конъюгированной моновакцины против *Hib*-инфекции. С 2011 г. для иммунизации детей 1-го года жизни по вышеуказанной схеме внедрена пятикомпонентная вакцина (против коклюша (ацеллюлярный компонент), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированный компонент) и *Hib*-инфекции (конъгированный компонент)).

Целесообразно оценить влияние проводимой в Минске вакцинации против *Hib*-инфекции на уровень заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции.

Материал и методы

Собраны данные о 74 пациентах с инвазивными формами *Hib*-инфекции (этиология подтверждена лабораторно), находившихся на лечении в Городской детской инфекционной клинической больнице в 1997—2011 гг., по медицинским картам стационарного больного (форма № 003/У-07). Для проведения анализа использовали данные о больных со случаями заболевания менингитами/менингоэнцефалитами, вызванными *Haemophilus influenzae* типа *b* за 2008—2011 гг., согласно государственной статистической отчетности формы 6-инфекции «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях», и данные о проведенных прививках против *Hib*-инфекции среди детей в Минске за 2004, 2007—2011 гг., в том числе за период 2008—2011 гг. согласно формы 5 (с 2011 г. — форма 2) «Отчет о профилактических прививках».

Для количественных переменных был выполнен расчет мер центральной тенденции — среднее арифметическое $\bar{x}$, медиана (Md), мер разброса — размах ($d=x_{max}-x_{min}$), среднее квадратичное отклонение (s) [10—12].

Для оценки различий между двумя группами по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна—Уитни (U). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

Для оценки степени статистической достоверности различий в группах по изучаемым количественным переменным использовали метод однофакторного дисперсионного анализа. Нулевой гипотезой являлось утверждение о равенстве всех средних значений, альтернативной — утверждение о наличии различий средних значений [11, 12].

Чтобы оценить степень пригодности данных к дисперсионному анализу, проводили расчет критерия однородности дисперсий Левена (W). Дисперсионный

анализ использовали только в тех случаях, когда дисперсии в исследуемых группах статистически значимо не отличались между собой (P>0,05) [12].

Зависимость между двумя переменными исследования оценивали с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Коэффициент принимали статистически значимым при P≤0,05. О сильной обратной корреляции между изучаемыми параметрами говорили при r_s>-0,5 [11, 12].

Результаты и обсуждение

Оценка влияния вакцинации против Hib-инфекции на заболеваемость инвазивными формами Hib-инфекции. При изучении динамики показателей заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет в Минске и охвата иммунизацией прослеживается тенденция резкого снижения заболеваемости *Hib*-инфекцией при увеличении процента охвата вакцинацией (рис. 1). Отмеченная тенденция подтверждается высоким значением коэффициента корреляции Спирмена (r_s=-0,782, P≤0,01): при увеличении охвата вакцинацией против *Hib*-инфекции уменьшаются показатели заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет (таблица).

Средний показатель заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет в довакцинальный период функционирования системы эпидемиологического надзора в Минске (2002—2008 гг.) находился в пределах 9,57±3,87 ($\bar{x}\pm s$). Приведены средний показатель и стандартное отклонение, которые убедительно показывают, что степень разброса данных невелика. Аналогичные показатели в период после начала вакцинации (2009—2011 гг.) составили 2,65±1,58. При сравнении двух независимых выборок установлено наличие статистически значимых различий: в поствакцинальный период произошло статистически значимое снижение заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет в 3,61 раза по сравнению с таковой в довакцинальный период (P≤0,05).

При сравнении двух независимых выборок с помощью статистического критерия Манна—Уитни установлено наличие статистически значимых различий средних показателей заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции среди детей в возрасте до 5 лет (U=0, P≤0,05) в довакцинальный и вакцинальный периоды (см. таблицу).

В ходе выполнения дисперсионного анализа было доказано, что снижение уровня заболеваемости ин-

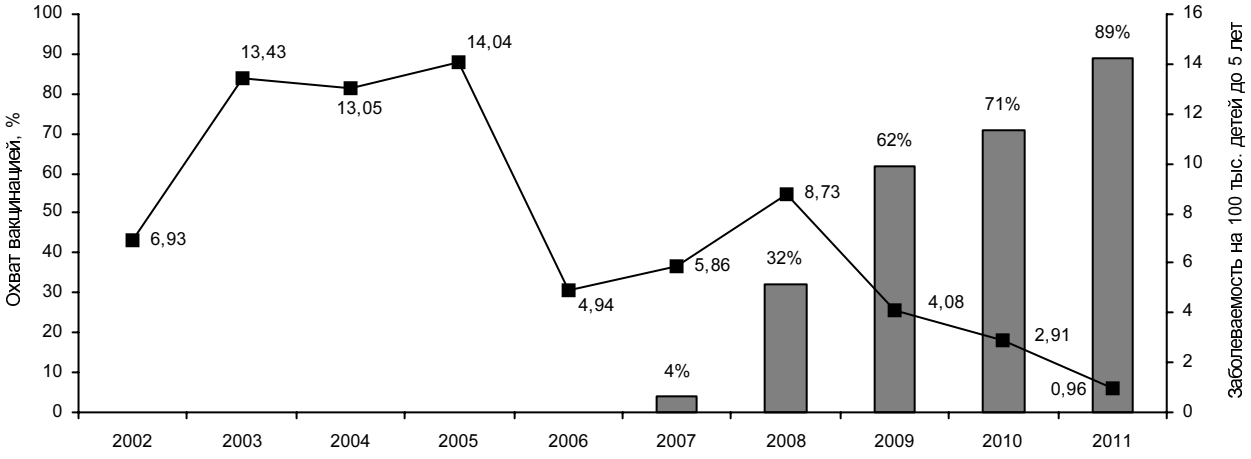


Рис. 1. Динамика заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции и охвата вакцинацией среди детей в возрасте до 5 лет в Минске за период 2002—2011 гг.

Статистические показатели заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции и *Hib*-менингитами в довакциональный и поствакцинальный периоды

Рассчитанные параметры	*Hib*-инфекции		*Hib*-менингиты	
	довакцинальный период	поствакцинальный период	довакцинальный период	поствакцинальный период
Средний показатель ($\bar{x}$)	9,57	2,65	5,55	1,66
Медиана (Md)	8,73	2,91	5,7	0,97
Стандартное отклонение (s)	3,87	1,58	2,74	1,21
Min	4,94	0,96	1,23	0,96
Max	14,04	4,08	8,94	3,06
Размах (d)	9,1	3,12	7,71	2,1
Коэффициент корреляции Спирмена	r_s=-0,782, P≤0,01		r_s=-0,627, P≤0,05	
Значение критерия Манна—Уитни	U=0,0, P≤0,05		U=-1,93, P≤0,05	
Значение критерия Левена	W=2,571, P≥0,05		W=1,322, P≥0,05	
Значение критерия Фишера (однофакторный дисперсионный анализ)	F=6,709, P≤0,05		F=5,268, P≤0,05	

вазивными формами *Hib*-инфекции произошло под влиянием вакцинации. Уровень значимости критерия Левена составлял 0,148 (P≥0,05), следовательно, дисперсии для каждой из групп значений статистически достоверно не различаются и данные пригодны для дисперсионного анализа, результаты которого показали с 95% вероятностью наличие связи между заболеваемостью инвазивными формами *Hib*-инфекции и охватом вакцинацией (F=6,709, P≤0,05). Выявленные различия в показателях заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции в довакцинацинальный и поствакцинальный периоды не являются случайными и обусловлены проведением иммунизации, что соответствует мировому опыту [3, 4].

Оценка влияния вакцинации против Hib-инфекции на заболеваемость Hib-менингитами. При изучении динамики показателей заболеваемости *Hib*-менингитами среди детей в возрасте до 5 лет в Минске и охвата вакцинацией также прослеживается тенденция снижения количества *Hib*-менингитов при увеличении охвата иммунизацией (рис. 2). Отмеченная тенденция подтверждается высоким значением коэффициента корреляции Спирмена (r_s=-0,627, P≤0,05), согласно которому с вероятностью 95% имеется умеренная обратная связь между изучаемыми параметрами: при увеличении охвата вакцинацией против *Hib*-инфекции уменьшаются показатели заболеваемости *Hib*-менингитами среди детей в возрасте до 5 лет.

Средний показатель заболеваемости *Hib*-менингитами среди детей в возрасте до 5 лет в довакцинальный период функционирования системы эпидемиологического надзора в Минске (2002—2008 гг.) составлял 5,55±2,74. Аналогичный показатель в период после начала вакцинации (2009—2011 гг.) составлял 1,66±0,97. При сравнении двух независимых выборок установили наличие статистически значимых различий: в поствакцинальный период произошло статистически значимое снижение заболеваемости *Hib*-менингитами среди детей в возрасте до 5 лет в 3,34 раза по сравнению с таковой в довакцинальный период (P≤0,05) (см. таблицу).

В ходе выполнения дисперсионного анализа также удалось доказать, что снижение уровня заболеваемости *Hib*-менингитами произошло под влиянием вакцинации. Уровень значимости критерия Левена равен 0,283 (P≥0,05), следовательно, дисперсии для каждой из групп значений статистически достоверно

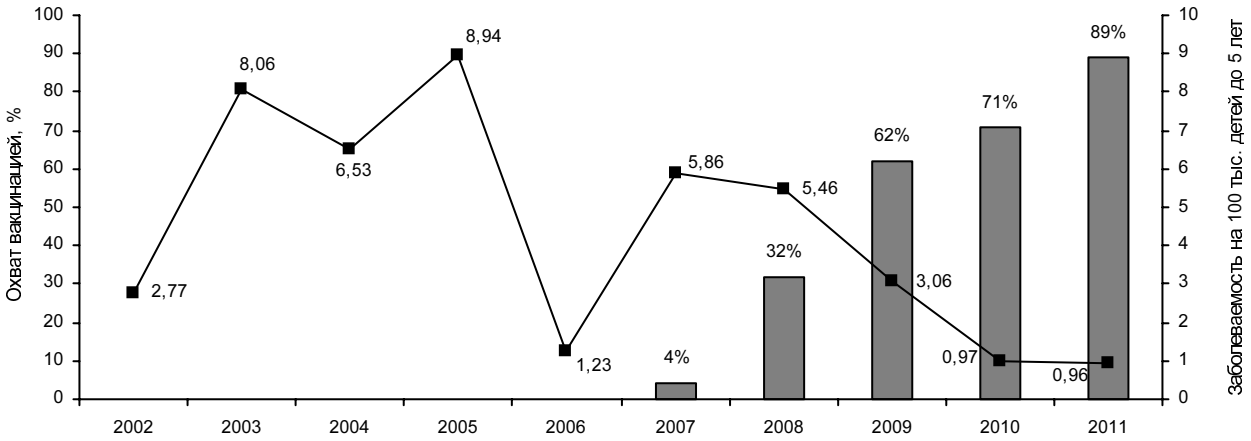


Рис. 2. Динамика заболеваемости *Hib*-менингитами и охвата вакцинацией среди детей в возрасте до 5 лет в Минске за период 2002—2011 гг.

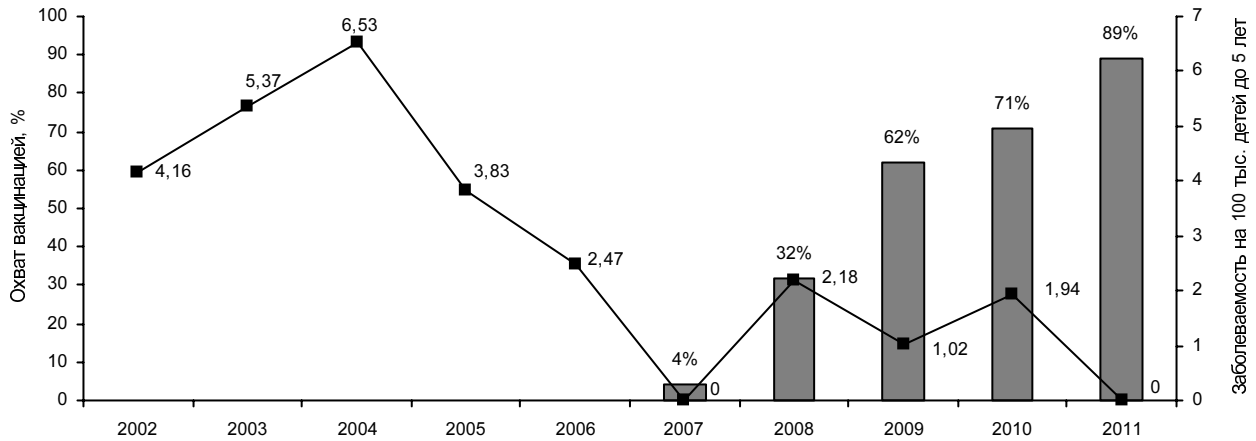


Рис. 3. Динамика заболеваемости *Hib*-эпиглоттитами у детей в возрасте до 5 лет в Минске за период 2002—2011 гг.

не различаются и данные пригодны для дисперсионного анализа, результаты которого показали с 95% вероятностью наличие связи между заболеваемостью *Hib*-менингитами и охватом иммунизацией (F=5,268, P≤0,05). Выявленные различия в показателях заболеваемости *Hib*-менингитами в довакцинациональный и поствакцинальный периоды не являются случайными и обусловлены проведением иммунопрофилактики.

Оценка влияния вакцинации против Hib-инфекции на заболеваемость Hib-эпиглоттитами. Средний показатель заболеваемости *Hib*-эпиглоттитами среди детей в возрасте до 5 лет в довакцинальный период функционирования системы эпидемиологического надзора в Минске (2002—2008 гг.) составлял 3,51±2,2. Аналогичный показатель в период после начала вакцинации (2009—2011 гг.) составлял 1,0±0,97 (рис. 3). При сравнении двух независимых выборок было установлено, что статистически значимые различия отсутствуют (P≥0,05).

Учитывая, что коэффициент корреляции Спирмена имеет высокое значение (r_s=-0,824, P≤0,01), можно предположить, что отсутствие статистически достоверных различий между показателями заболеваемости эпиглоттитами в довакцинальный и поствакцинальный периоды связано с коротким поствакцинальным периодом. Наиболее вероятно, что при увеличении этого периода статистически достоверные различия будут установлены.

Проведенный внутригрупповой анализ показал, что случаи заболевания инвазивными формами *Hib*-инфекции зарегистрированы в основном среди непривитых детей (по объективным причинам или из-за отказов родителей от вакцинации). Необходимо акцентировать совместные усилия врачей-педиатров и эпидемиологов на проведение эффективной информационно-разъяснительной работы с родителями по вопросам целесообразности иммунизации против *Hib*-инфекции.

Таким образом, в период после начала вакцинации (2009—2011 гг.) статистически достоверно снизились средние показатели заболеваемости инвазивными формами *Hib*-инфекции (в 3,61 раза), в том числе *Hib*-менингитами (в 3,34 раза) среди детей в возрасте до 5 лет в Минске по сравнению с таковыми в довакцинальный период (2002—2008 гг.). Только за первые 3 года проведение иммунизации против *Hib*-инфекции обеспечило снижение заболеваемости инвазивными формами на 72,31%, что свидетельствует об эффективности и социальной значимости принятой тактики вакцинопрофилактики. С увеличением длительности поствакцинального периода этот показатель будет расти.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases / Ed. W. Atkinson et al.— Atlanta, 2000.*

2. *Ojo L. R., Cohen A. L., Loo J. D., et al. // Vaccine.— 2010.— Vol. 28, Iss. 43.— P. 7117—7122.*

3. *Peltola H. // Clin. Microbiol. Rev.— 2000.— Vol. 13, № 2.— P. 302—317.*

4. *Center for Disease Control // MMWR Morb. Mortal. Wkly.— 2002.— № 51.— P. 234—237.*

5. *Morris S. K., Moss W. J., Halsey N. // Lancet.— 2008.— № 8.— P. 435—443.*

6. *Rossi I. A., Zuber P. L. F., Dumolard L., et al. // Vaccine.— 2007.— Vol. 25, Iss. 41.— P. 7075—7080.*

7. *Демина А. А., Спирихина Л. В. // Эпидемиология и инфекц. болезни.— 2001.— № 3.— С. 52—56.*

8. *Глинская И. Н. // Военная медицина.— 2011.— № 3 (20).— С. 81—84.*

9. *Глинская И. Н., Чистенко Г. Н., Германенко И. Г. и др. // Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. научн. трудов. Вып. 3.— Минск, 2010.— С. 136—142.*

10. *Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.— СПб., 2002.*

11. *Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1998.*

12. *Наследов А. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных.— М., 2011.*

Поступила 21.06.12.

EFFICIENCY OF VACCINATION AGAINST HIB-INFECTION IN MINSK

I. N. Glinskaya, G. N. Tchistenko, I. G. Germanenko, O. V. Nekrasova

Objective. *Evaluating efficiency of vaccination against Hib-infection of Minsk population considering the Hib-infection invasive forms was the purpose of the study.*

Materials and methods. *The data about 74 patients with Hib-infection invasive forms detected in 2002—2011 as well as the data about vaccinating children aged up to 5 years against Hib-infection were studied. Mann—Whitney test, single-factor analysis of variance, Levene's test were applied. Dependence between two variables was assessed using Spearman's correlation coefficient.*

Results. *It was determined that after the vaccination had been started (2009—2011) the average rate of Hib-infection invasive forms occurrence reduced reliably (3.61 times) including Hib-meningitis (3.34 times) among Minsk children aged up to 5 years as compared with the pre-vaccination period (2002—2008). Thus, the first three years of immunization against Hib-infections provided the invasive forms occurrence reduction by 72.31%. The variable should increase with the post-vaccination period increase.*

Key words: *Hib-infection, invasive forms, vaccination, children, meningitis, epiglottitis.*

Адрес для корреспонденции:
Глинская Ирина Николаевна.
Минский городской центр гигиены и эпидемиологии.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 13, корп. 1, каб. 208;
сл. тел. (8-017) 292-40-25.

В. Ф. ЕРЕМИН, Е. Л. ГАСИЧ, О. Н. СУЕТНОВ, Т. П. ГРУШКО, П. Н. ГРУШКО, С. В. СОСИНОВИЧ, В. В. ЛУКАШОВ

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ/СПИД В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В 1999—2006 гг. Сообщение 2

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Медицинский центр Амстердамского университета, Нидерланды, НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва

Цель исследования. *Дать характеристику развития эпидемии ВИЧ/СПИД с использованием методов молекулярной эпидемиологии в Гомельской области на протяжении 1999—2006 гг. Определить субтипы ВИЧ-1 и источники его происхождения.*

Материал и методы. *Материалом служила сыворотка/плазма крови пациентов с ВИЧ/СПИДом. Проводили ОТ-ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ фрагментов ДНК ВИЧ-1. Использовали программное обеспечение: Sequencing Analysis, SeqScape, BioEdit, MEGA 4.*

Результаты. *В 1999—2006 гг. эпидемический процесс в Гомельской области и Светлогорске поддерживался за счет продолжающейся циркуляции ВИЧ-1 субтипа А1, однако популяция вируса в данный период уже не имела высокого уровня гомогенности, а обладала выраженной гетерогенностью, что указывает на длительную циркуляцию вируса и разные источники инфицирования пациентов. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Минске и Гродненском регионе в 1999—2004 гг. поддерживалась за счет циркуляции субтипа А1 из светлогорского очага. Выявленный в Минске ВИЧ-1 субтипа В, определенный у мужчин, инфицирование которых произошло при гетеро- и гомосексуальных контактах и парентерально, а также у женщины, инфицированной при гетеросексуальных контактах, имеет разные, не связанные между собой истории происхождения.*

Заключение. *Использование методов молекулярной эпидемиологии позволяет улучшить мониторинг за циркуляцией ВИЧ-1, значительно повысить качество противоэпидемических мероприятий.*

Ключевые слов: *ВИЧ/СПИД, эпидемия, молекулярная эпидемиология, субтипы ВИЧ-1, секвенирование.*

В последние три года в Республике Беларусь наблюдается стабильно высокий (более 1000) прирост количества случаев ВИЧ/СПИД. На 1 июня 2012 г. в стране официально зарегистрировано 13 503 случая ВИЧ-инфекции (138,5 на 100 тыс. населения). Больше всего случаев ВИЧ/СПИД зарегистрировано в Гомельской области — 6646.

В настоящей статье продолжено описание динамики развития эпидемиологического процесса в Гомельском регионе с 1987 по 2006 г. с использованием методов молекулярной эпидемиологии, приведено сравнение вирусов, выявляемых в Гомельской, Минской и Гродненской областях.

Материал и методы

Материалом для исследований являлась сыворотка/плазма крови пациентов с ВИЧ/СПИД из Гомельского региона, Минской и Гродненской областей из коллекции лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь.

Выделение РНК ВИЧ из образцов сыворотки/плазмы крови ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом выполняли с помощью «Комплекта реагентов для выделения РНК из клинического материала “РИБО-сорб”» (производство ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Обратную транскрипцию для получения кДНК ВИЧ для участков генов *gag* (p17/p24) и *env* (участок петли V3 gp120) проводили в объеме 20 мкл по следующей прописи: 5х РТ-буфер — 4 мкл, обратный праймер (3’VNOT — для гена *env* и SK 39 — для гена *gag*) 0,5 мкл, смесь трифосфатов 1,0 мкл (10 ммоль), ингибитор РНКаз — 0,5 мкл, обратная транскриптаза — 1,0 мкл, РНК — 10 мкл, бидистиллированная вода — 2,5 мкл. Реакцию обратной транскрипции проводили в следующем режиме: 42°С — 60 мин; 70°С — 15 мин.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в гнездовом варианте осуществляли на амплификаторах «GeneAmp PCR Systems 2700» («Applied Biosystems», США и «Corbet Research», Австралия) в 2 этапа в объеме 50 мкл по следующей прописи.

Первый этап: $MgCl_2$ — 4 мкл (25 ммоль), смесь трифосфатов — 1,0 мкл (10 ммоль), праймеры по 0,5 мкл, 10х ПЦР буфер — 2,5 мкл, Taq-полимераза — 0,4 мкл, бидистиллированная вода — 33,6 мкл, кДНК — 5 мкл. Для проведения 1-го этапа ПЦР использовали следующие праймеры: *env* — A0909-2; 3’V3NOT; *gag* — A0309-1; SK39.

ПЦР проводили в следующем режиме (35 циклов): 95°С 3'; 95°С 30"; 55°С 30"; 72°С 2'; 72°С 10'; 4°С — хранение.

Второй этап: $MgCl_2$ — 5,0 мкл, смесь трифосфатов — 2,0 мкл, праймеры по 1 мкл, 10х ПЦР буфер — 5,0 мкл, Taq-полимераза — 0,4 мкл, бидистиллированная вода — 34,6 мкл, кДНК — 2 мкл. Для проведения 2-го этапа ПЦР использовали праймеры, представленные в табл. 1.

ПЦР выполняли в следующем режиме (25 циклов): 95°С 3'; 95°С 30"; 55°С 30"; 72°С 2'; 72°С 10'; 4°С — хранение.

Анализ продуктов ПЦР проводили в 1,5% агарозном геле.

Очистку продуктов ДНК после ПЦР осуществляли двумя способами с использованием коммерческих колонок производства фирм «Sigma» и «Qiagen».

Амплификацию по участку гена *pol* ВИЧ-1 проводили с использованием модуля для амплификации коммерческой тест-системы «ViroSeq, HIV-1 Genotyping System v.2.0» («Celera Diagnostics», США).

Таблица 1

Праймеры, используемые для проведения ПЦР

Праймер	*env*	*gag*
Прямой праймер 5'	A0627-1 5' KSI	A0492-2 GAG-2I-SP6
Обратный праймер 3'	A0624-1 3' KSI	A0491-2 GAGAE-3-T7

Секвенирование по участкам генов *gag*, *pol* и *env* ВИЧ-1 осуществляли на генетическом анализаторе «ABI Prism 3100» («Avant», США).

Полученные фрагменты ДНК анализировали с использованием компьютерных баз данных «Sequencing Analysis», «SeqScape», «BioEdit».

Филогенетический анализ полученных фрагментов ДНК проводили с использованием программы MEGA 4 (деревья с корнем построены методом присоединения соседей — neighbor-joining method).

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетическая характеристика ВИЧ-1, выявленного в Светлогорске в 1999—2006 гг., и его сравнение с вирусом из других регионов Республики Беларусь

На данном этапе исследований поставлена задача определить, за счет каких вирусов происходит распространение ВИЧ-инфекции в стране. Происходит ли диссеминация ВИЧ-1 из светлогорского очага, либо в страну заносятся новые варианты вируса из соседних стран, прежде всего России и Украины. Для решения поставленных задач, были отобраны образцы сывороток/плазмы крови из Минска (17 проб), Жлобина (10 проб), 2 образца из Гродненской области (Слоним и Лида), где наблюдается самый низкий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, 1 проба была из Светлогорска от пациентки, инфицированной при гетеросексуальном контакте (табл. 2) [1—4]. Всего исследовали по 15 образцов сыворотки/плазмы крови от ВИЧ-инфицированных лиц женского и мужского пола. Средний возраст женщин составил 25,7 года, 10 из них инфицировались при половых контактах, 5 — при совместном введении наркотиков. У мужчин средний возраст составил 27,7 года, по 7 пациентов инфицировались при половых контактах и 7 — парентерально при совместном введении наркотических препаратов, 1 ребенок был рожден от ВИЧ-инфицированной матери. По гену *gag* секвенировано 17 проб, по участку гена *env* — 29. Для сравнения использовали 20 ранее полученных секвенсов по участкам генов *gag* (p17/p24) и *env* (gp120 V3 петля) от пациентов из Светлогорска, выявленных в 1997 г. [5]. Из образцов выделена РНК, проведен этап обратной транскрипции и далее ПЦР с полученной кДНК по генам *gag* участок p17/p24 и по участку белка gp120 V3 петли гена *env*. С полученными фрагментами проведена секвенирующая ПЦР с использованием «BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v.3.1» («Applied Biosystems», США) и пар праймеров к участкам генов *gag* и *env*, последовательности которых были указаны выше. После выравнивания секвенсов с использованием программ «SeqScape» и «BioEdit» был проведен филогенетический анализ полученных после-

Таблица 2

Эпидемиологические данные и генотипы вариантов ВИЧ-1 от инфицированных лиц из Гомельской, Гродненской областей и Минска

№ п/п	Пол/код	Год рождения	Место жительства	Год выявления	Группа риска	Год получения образца	Субтип *gag*/*env*
1.	м/Gr-01/01	1967	Слоним	2001	102	2002	A
2.	ж/Gom-01/96	1976	Жлобин	1996	101	2003	A
3.	ж/Gom-02/99	1977	Жлобин	1999	105	2002	A
4.	ж/Gom-03/99	1980	Жлобин	1999	105	2003	A
5.	м/Gom-04/02	1977	Жлобин	2002	102	2003	A
6.	ж/Mn-01/97	1976	Минск	1997	102	2004	A
7.	м/Mn-02/00	1981	Минск	2000	105	2004	A
8.	м/Mn-03/03	1981	Минск	2003	105	2004	A
9.	ж/Gom-05/03	1974	Жлобин	2003	101	2003	A
10.	ж/Gom-06/03	1983	Жлобин	2003	101	2003	A
11.	ж/Mn-04/03	1983	Минск	2003	105	2004	A
12.	м/Mn-05/00	1979	Минск	2000	105	2004	B
13.	ж/Mn-06/03	1983	Минск	2003	102	2004	A
14.	м/Mn-07/99	1978	Минск	1999	102	2004	A
15.	м/Mn-08/97	1966	Минск	1997	102	2004	A
16.	ж/Mn-09/99	1969	Минск	1999	102	2004	A
17.	м/Mn-10/02	1982	Минск	2002	102	2004	A
18.	ж/Gom-07/97	1977	Жлобин	1997	101	2003	A (*env*)
19.	ж/Gom-08/01	1981	Светлогорск	2001	101	2001	A (*env*)
20.	м/Gr-02/02	1981	Лида	2002	102	2003	A (*env*)
21.	ж/Mn-11/04	1978	Минск	2004	105	2004	A (*env*)
22.	м/Gom-09/00	1997	Жлобин	2000	124	2003	A (*env*)
23.	м/Gom-10/00	1976	Жлобин	2000	105	2003	A (*env*)
24.	м/Gom-11/01	1969	Жлобин	2001	105	2002	A (*env*)
25.	м/Mn-12/04	1961	Минск	2004	102	2004	B (*env*)
26.	м/Mn-13/04	1978	Минск	2004	105	2004	B (*env*)
27.	ж/Mn-14/98	1981	Минск	1998	102	2004	A (*env*)
28.	ж/Mn-15/02	1981	Минск	2002	102	2004	A (*env*)
29.	ж/Mn-16/03	1965	Минск	2003	105	2004	B (*env*)
30.	м/Mn-17/02	1959	Минск	2002	105	2004	A (*env*)

довательностей с применением программы MEGA 4 с построением деревьев.

Как показали исследования, все образцы субтипа А1 от пациентов, выявленных в 1999—2006 гг., располагались вокруг референс-последовательностей из России, Украины и cons-IDU-A (AY500393, AF413987) (рис. 1, 2). При этом не наблюдалось филогенетическое кластрирование ни по группе риска, ни по географическому происхождению образцов. Гетерогенность вирусной популяции была значительно выше по сравнению с ранее описанным светлогорским очагом. Средние нуклеотидные p-дистанции между индивиду-

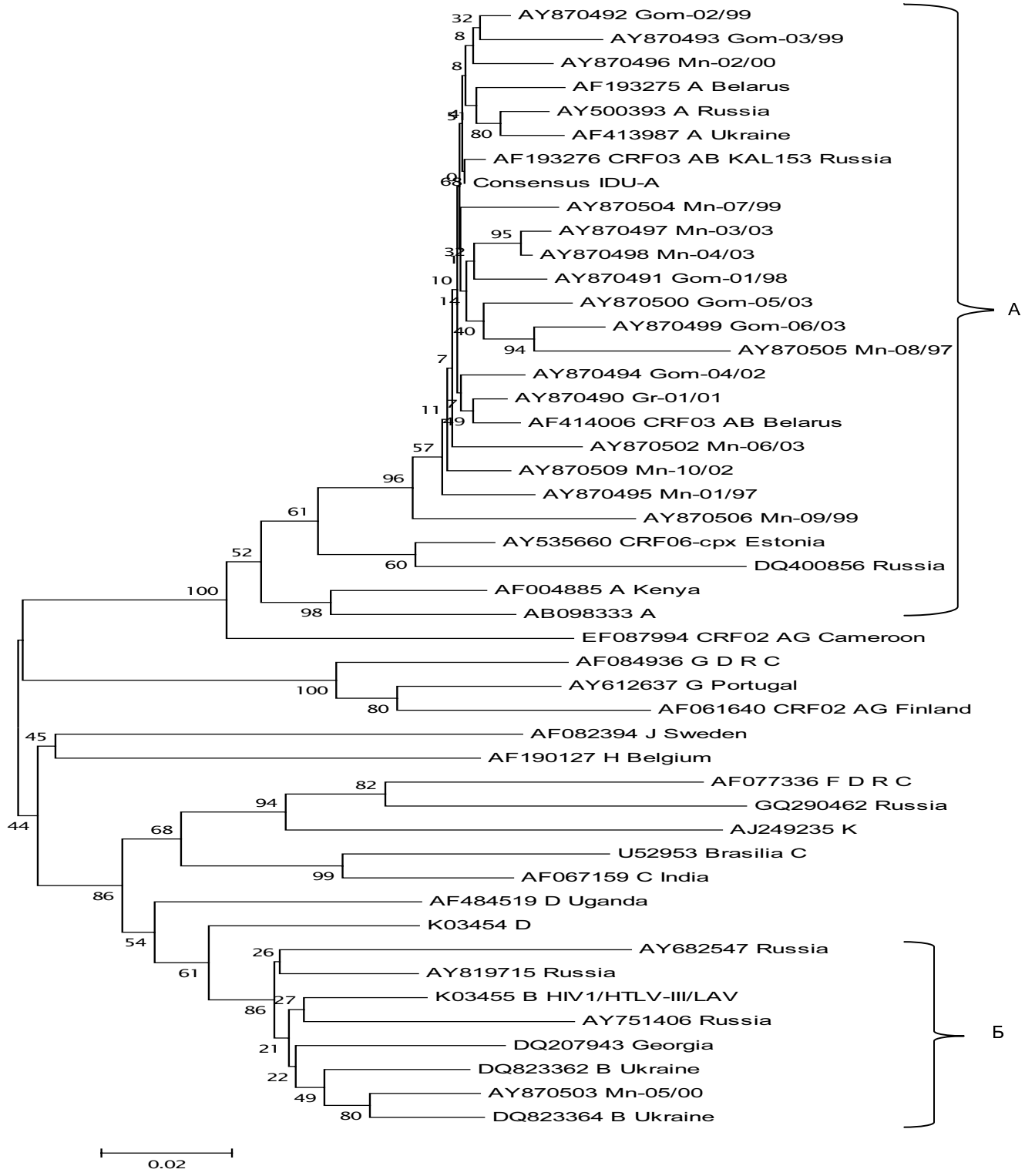


Рис. 1. Филогенетический анализ последовательностей гена *gag*, участок p17/p24 вариантов ВИЧ-1 из Беларуси
Здесь и на рис. 2, 5, 6 последовательности от инфицированных ВИЧ-1 лиц из Беларуси обозначены согласно номерам пациентов в табл. 2. Для референс-последовательностей субтипов ВИЧ-1 и последовательностей, специфичных для эпидемии в бывшем СССР вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, указаны их индивидуальные номера в GenBank

альными последовательностями для участка p17/p24 гена *gag* составили 0,035, колебались от 0,015 до 0,075 и значительно не отличались между различными группами риска и географическими группами (см. рис. 1). Между пробами ДНК от пациентов, инфицирование которых произошло парентерально, средние нуклеотидные p-дистанции составили 0,040 и колебались в пределах от 0,015 до 0,075, что указывает на разные источники инфицирования и/или длительную циркуляцию вируса в популяции данной группы риска. Для лиц, инфицирование которых, по данным эпидемиологических исследований, произошло в результате половых контактов, средние нуклеотидные p-дистанции составили 0,028 и колебались в пределах от 0,006 до 0,041, что, безусловно, указывает на недавнее инфицирование и общий источник инфицирования некоторых пациентов из данной группы. При этом можно с уверенностью сказать, что пациенты Mn-03/03 и Mn-04/03 использовали, скорее всего, общую иглу. При сравнении аминокислотных последовательностей длиной 217 аминокислотных остатков (651 пар оснований) в образцах выявлено только 2 замены (рис. 3). Единственный идентифицированный вирус субтипа B располагался вместе с референс-последовательностями DQ823364 из Украины, что указывает на происхождение данного изолята ВИЧ-1 (см. рис. 1).

Для области V3 петли gp120 гена *env* образцы субтипа A1 ВИЧ-1 также располагались вокруг референс-последовательностей из России, Украины и cons-IDU-A1 (AY500393, AF413987). Однако гетерогенность вируса была еще более значительной, средние нуклеотидные p-дистанции между индивидуальными последовательностями составили 0,072 и варьировали от 0,004 до 0,144. Такие значительные различия в данном участке генома ВИЧ-1 объяснимы, поскольку это наиболее вариабельный район вируса. Средние нуклеотидные p-дистанции между образцами пациентов, инфицирование которых произошло парентерально, составляли 0,070 и варьировали от 0,011 до 0,118, что свидетельствует о длительной циркуляции вируса в данной группе риска. Нуклеотидная p-дистанция 0,011 определялась между пациентами Gr-01/01 и Mn-15/02, что указывает на единый источник инфицирования. Более того, можно говорить о российском происхождении вируса у пациентов, поскольку образцы располагались вокруг референс-последовательности AY500393 из России. Средние нуклеотидные p-дистанции между лицами, инфицирование которых, по данным эпидемиологического расследования, произошло при половых контактах, составили 0,076 и колебались в пределах от 0,019 до 0,118, что указывает на независимое инфицирование и/или длительную циркуляцию вируса в данной группе пациентов. Нуклеотидная p-дистанция 0,019 выявлена у пациентов из Минска Mn-03/03 и Mn-04/03. На участке V3 петли gp120 гена *env* определены только 4 аминокислотные замены, свидетельствующие о недавнем инфицировании, близком родстве вируса и едином источнике заражения пациентов. На недавнее инфицирование указывает и наличие в положении 11 V3 петли остатка серина (S), а в положении 25 — аспарагиновой кислоты (D) (рис. 4), что определяет тропность ВИЧ-1 к CCR5 хемокиновому рецептору моноцитов/макрофагов и slow/low фенотип вируса, свойственное для ранних этапов проникновения вируса [6, 7].

Средняя нуклеотидная p-дистанция между последовательностями гена *env* ВИЧ-1, изолированного от пациентов из Минска, составляла 0,073 по сравнению с дистанциями в 0,078 для последовательностей из Жлобина и Жлобинского района. Для участка гена *gag* нуклеотидные p-дистанции составляли 0,040 и 0,026 соответственно. Более высокую гетерогенность образцов из Минска можно объяснить тем фактом, что минские образцы были получены через год и/или 2 после образцов из Жлобина, а также более гетерогенной популяцией пациентов в Минске. Известно, что в Жлобине в 1996—1997 гг., как и в Светлогорске, была зарегистрирована вспышка среди инъекционных наркопотребителей.

Средние нуклеотидные p-дистанции по участку V3 петли гена *env* между образцами субтипа B из Минска составили 0,134, что указывает на независимое проникновение и циркуляцию данного субтипа ВИЧ-1 на территории Республики Беларусь [1, 2]. Это подтверждают данные филогенетического анализа. Образец Mn-13/04 располагался вместе с референс-последовательностями из России (AY682547), Mn-05/00 — с украинским изолятом DQ823364, а ДНК Mn-16/03 и Mn-12/04 располагались отдельно от всех образцов (см. рис. 2).

Сравнительный анализ ВИЧ-1 из светлогорского очага 1996—1997 гг. с вирусом, изолированным от пациентов в 1999—2006 гг.

Для изучения степени родства ВИЧ-1 из Светлогорска с вирусом из Минска, Жлобина и Гродненской области проведен сравнительный анализ последовательностей ДНК ВИЧ-1, изолированной от пациентов, заражение которых произошло в 1997 г. и в 2000—2004 гг. Изучено 29 последовательностей ДНК ВИЧ-1 по гену *gag* (p17/p24), 12 из которых составили пробы за 1996—1997 гг. и 17 — за 2000—2004 гг.

Филогенетический анализ показал, что все образцы располагались вокруг референс-образцов из России и Украины и cons-IDU-A (AY500393, AF413987), (рис. 5, 6). Средние нуклеотидные p-дистанции между образцами составили 0,023 и колебались от 0,000 до 0,065. Все образцы субтипа A1 формировали единую ветвь (см. рис. 6), что подтверждает единый источник происхождения вирусов. Исключение составили 4 образца: Gom-02/99, Gom-03/99, Mn-09-99 и Mn-02/00, которые располагались отдельно, как от остальных образцов, так и друг от друга (см. рис. 6). Нуклеотидные p-дистанции между этими образцами колебались от 0,019 до 0,055, что может свидетельствовать о разных источниках инфицирования данной группы пациентов. Дальше всех находится образец Mn-09/99, что указывает на независимое инфицирование данного пациента. Средние нуклеотидные p-дистанции между образцами Gom-03/99, Gom-02/99 из Жлобина и Mn-02/00 из Минска составили 0,024, что свидетельствует о едином источнике инфицирования данных пациентов.

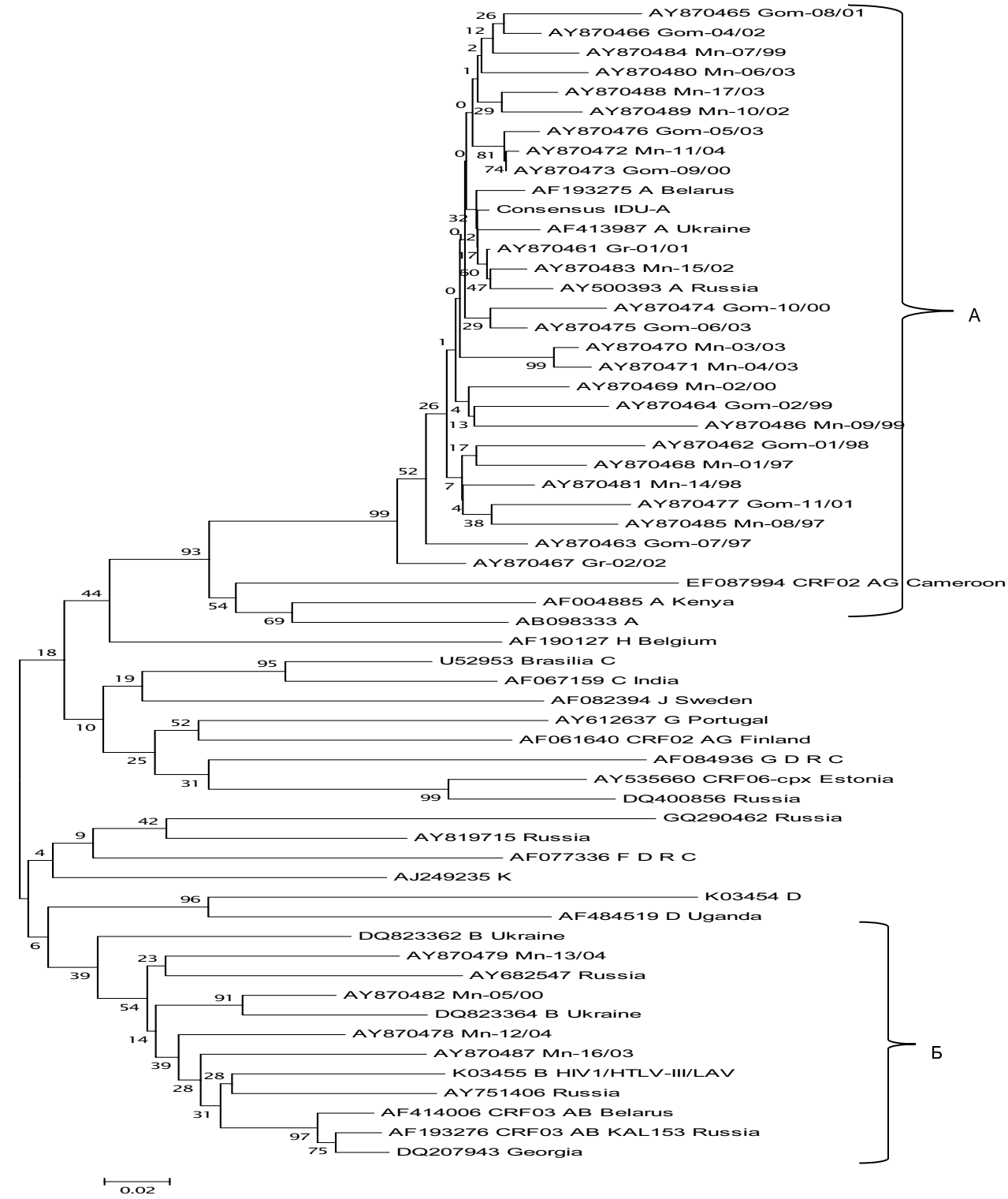


Рис. 2. Филогенетический анализ последовательностей гена *env*, участок V3 gp120 вариантов ВИЧ-1 из Минска, Гомельской и Гродненской областей, полученных в 1999—2006 гг.

Еще ближе располагались друг к другу остальные последовательности ДНК. Средние нуклеотидные p-дистанции между ними составили всего 0,020, что указывает на единый источник инфицирования данной группы пациентов. Интересные данные получены при сравнении пробы Gr-01/01 из Гродненской области и образцов из Светлогорска, полученных в 1996—1997 гг. Средние нуклеотидные p-дистанции составили 0,011 и колебались в пределах от 0,006 до 0,017, что говорит о едином происхождении вируса. При сравнении последовательностей ДНК, изолированных от пациентов, инфицирование которых произошло парентеральным путем, установлено, что средние нуклеотидные p-дистанции составили 0,013 и колебались от 0,008

```
                                10                  20                  30                  40
                    . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . |
AY870497 Mn-03/03   V W A S R E L E R F A L N P S L L E T S E G C Q Q I L A Q L Q P T L K T G S E E   40
AY870498 Mn-04/03   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .   40

                                50                  60                  70                  80
                    . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . |
AY870497 Mn-03/03   L K S L Y N T V A T L Y C V H Q L I E I K D T K E A L D K I E E I Q N K S K Q K   80
AY870498 Mn-04/03   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .   80

                                90                  100                 110                 120
                    . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . |
AY870497 Mn-03/03   T Q Q A A T G T G S S S T V S Q N Y P I V Q N A Q G Q M I H Q S M S P R T L N A   120
AY870498 Mn-04/03   . H . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . T . . . . . . . . . . . .   120

                                130                 140                 150                 160
                    . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . |
AY870497 Mn-03/03   W V K V I E E K A F S P E V I P M F S A L S E G A T P Q D L N M M L N I V G G H   160
AY870498 Mn-04/03   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .   160

                                170                 180                 190                 200
                    . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . | . . . . |
AY870497 Mn-03/03   Q A A M Q M L K D T I N E E A A E W D R L H P A Q A G P F P P G Q M R E P R G S   200
AY870498 Mn-04/03   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .   200

                                210
                    . . . . | . . . . | . . . . | . .
AY870497 Mn-03/03   D I A G T T S T L Q E Q V G W M T   217
AY870498 Mn-04/03   . . . . . . . . . . . . . . . . .   217
```

Рис. 3. Аминокислотные последовательности участка гена *gag* (p17/p24) ВИЧ-1 длиной 217 аминокислотных остатков (651 п. о.), определенные у пациентов Mn-03/03 (мужчина) и Mn-04/03 (женщина)

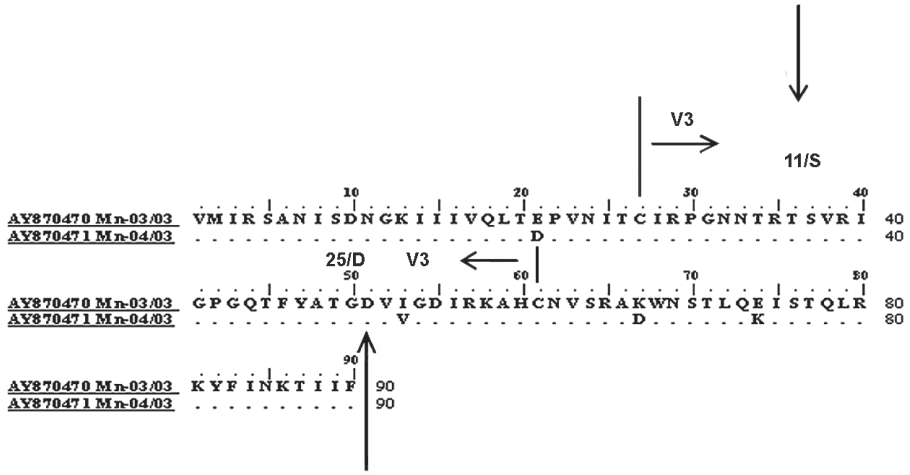


Рис. 4. Аминокислотные последовательности участка V3 петли gp120 гена *env* ВИЧ-1 длиной 90 аминокислотных остатков (270 п. о.), определенные у пациентов Mn-03/03 (мужчина) и Mn-04/03 (женщина)

до 0,025, что еще раз подтверждает единое происхождение вируса в данной группе пациентов. При сравнении образцов, полученных у инъекционных наркопотребителей из Светлогорска, с пробами из Минска, Гомельской и Гродненской областей, инфицирование которых произошло при половых контактах, установлено, что средние нуклеотидные p-дистанции между пробами составили 0,022. Полученные данные указывают на единое происхождение вируса как в группе наркопотребителей, так и среди пациентов, инфицирование которых произошло при половых контактах. Возможно, в данном случае имеют место и неверно проведенные эпидемиологические расследования, поскольку установить путь инфицирования у потребителя наркотиков достаточно не просто. С другой стороны, обнаружение вируса субтипа A1 в группе пациентов, которые были инфицированы в результате половых контактов, подчеркивает тот факт, что ВИЧ-1 данного субтипа легко передается как парентерально, так и при половых контактах.

Полученные данные показали, что варианты ВИЧ-1 субтипа A1, эволюционно близки вариантам, распространенным на территории бывшего СССР (Россия и Украина), доминируют в эпидемии ВИЧ-1 в Беларуси. Эти варианты обнаружены во всех образцах, полученных от инъекционных наркопотребителей (n=31) и у 15 из 19 лиц, инфицированных половым путем. При этом филогенетическое кластрирование образцов не наблюдалось ни по группам риска, ни в соответствии с их географическим происхождением [1, 2].

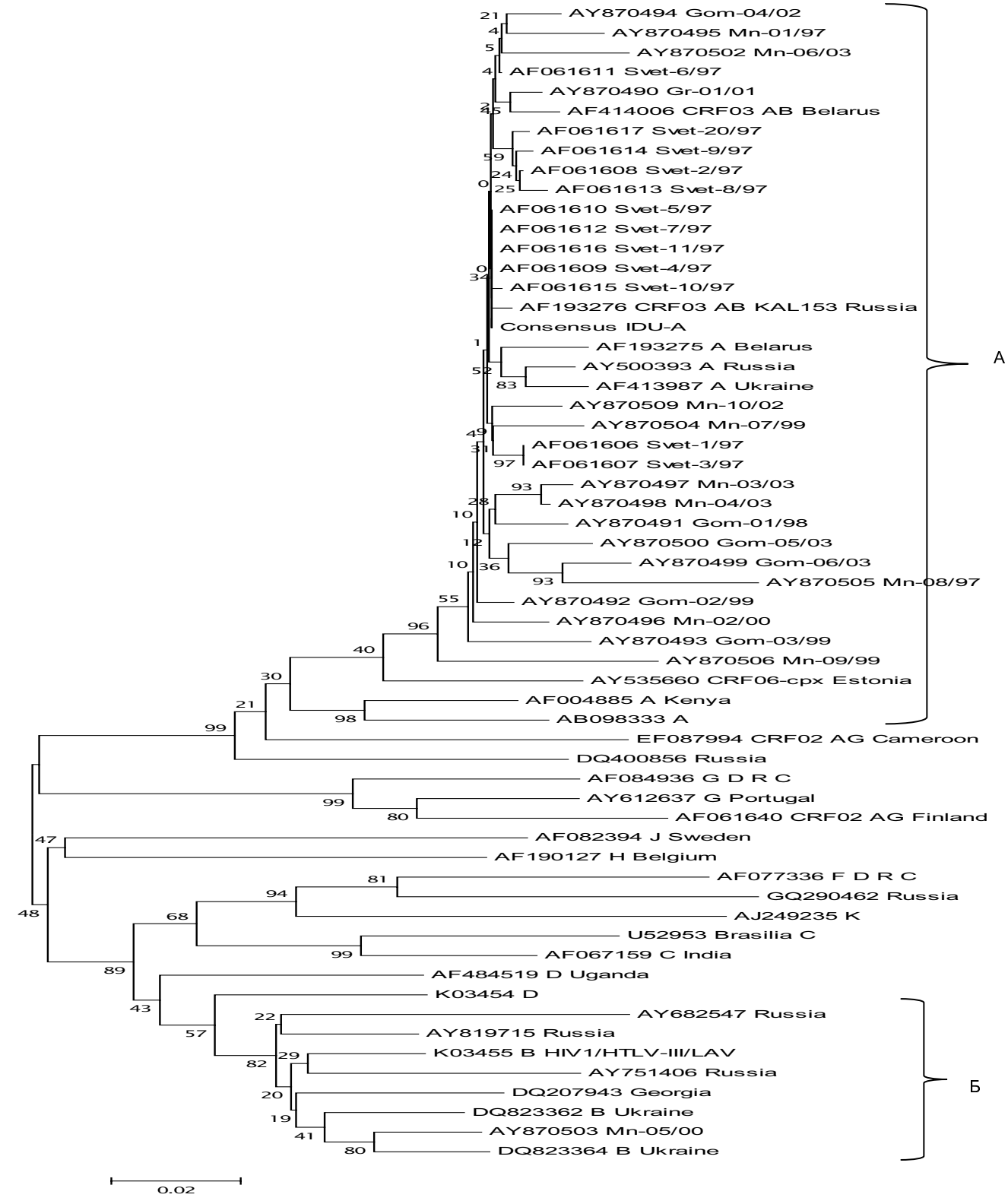


Рис. 5. Филогенетический анализ последовательностей гена *gag*, участок p17/p24 вариантов ВИЧ-1 из Беларуси

Эти данные позволяют рассматривать циркуляцию ВИЧ-1 субтипа А1 в Беларуси как единую эпидемию, а инъекционных наркопотребителей и лиц, инфицированных половым путем, — как единую эпидемиологическую сеть, в отличие от эпидемиологической ситуации в Западной Европе, где различные варианты ВИЧ-1 субтипа В циркулируют среди внутривенных наркопотребителей и лиц, инфицированных в результате гомосексуальных контактов [8]. Средние нуклеотидные p-дистанции между образцами субтипа В из Беларуси составили 0,134 для гена *gag*, что указывает на разное происхождением этих вирусов. У 4 лиц,

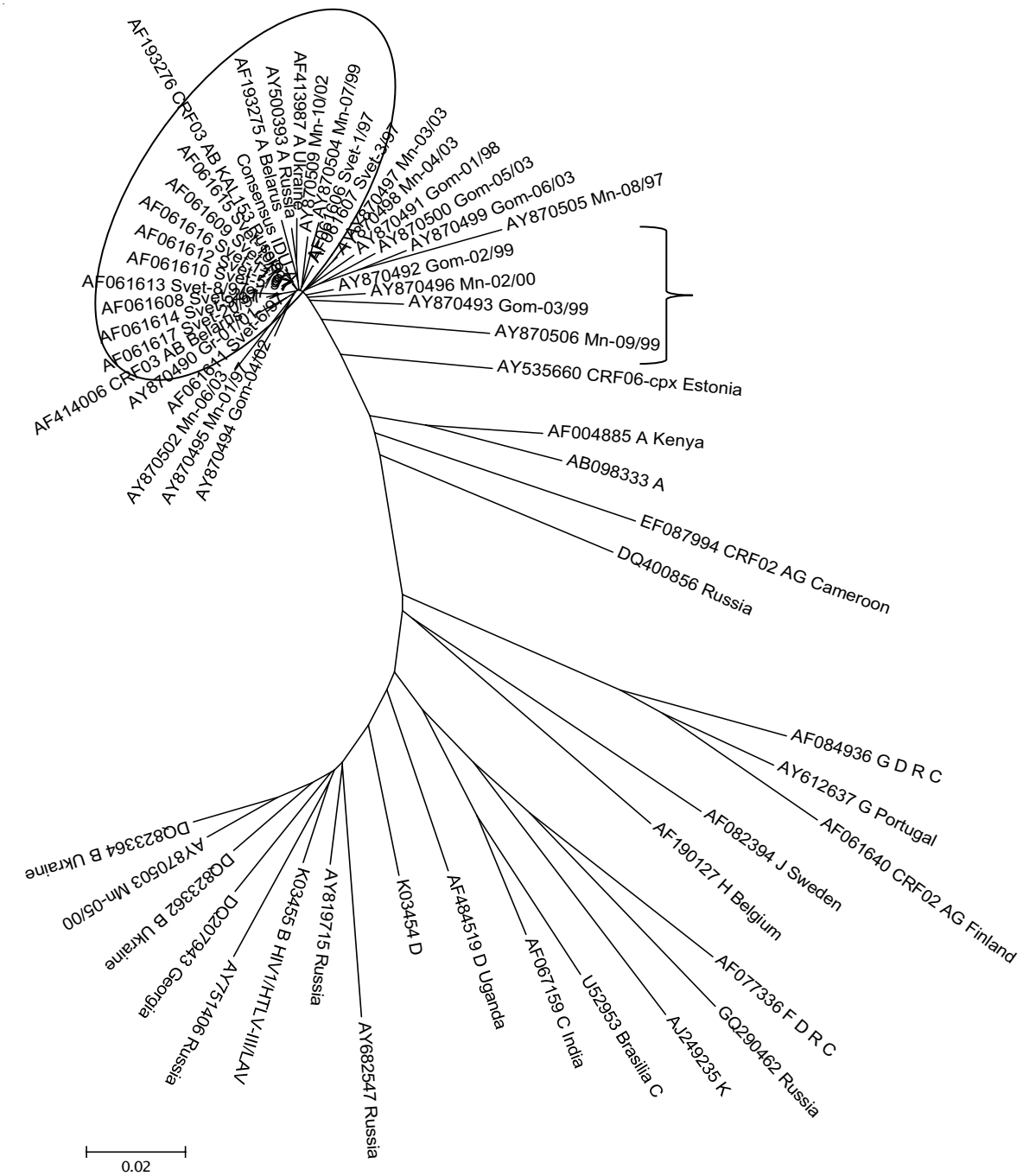


Рис. 6. Филогенетический анализ последовательностей гена *gag*, участок p17/p24 вариантов ВИЧ-1 из Беларуси

инфицированных в результате половых контактов, обнаружены филогенетически не связанные между собой и с вирусами ВВН-В варианты ВИЧ-1 субтипа В. Полученные данные свидетельствуют, что эти инфекции являются результатом отдельных заносов вирусов. Ранее варианты ВИЧ-1 субтипа В были описаны в Беларуси и других странах на территории бывшего СССР, включая Россию и Литву [9]. Подобная гомогенность вирусной популяции не была ранее описана ни для одной человеческой популяции. Для сравнения средняя генетическая гетерогенность популяции ВИЧ-1 субтипа В среди инъекционных наркопотребителей в Нидерландах в 30 раз выше и составляет более 0,1 [10]. Последовательности субтипа А, полученные в Беларуси в 2002—2004 гг., обладали более высокой гетерогенностью по сравнению с образцами из светлогорского очага.

Выводы

1. В 1999—2004 гг. эпидемический процесс в Гомельской области и Светлогорске поддерживался за счет продолжающейся циркуляции ВИЧ-1 субтипа А1.

2. Популяция ВИЧ-1 в 1999—2004 гг. уже не имела высокого уровня гомогенности, а обладала выра-

женной гетерогенностью, что указывает на длительную циркуляцию вируса и, в некоторых случаях, разные источники инфицирования пациентов.

3. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Минске и Гродненском регионе в 2000—2004 гг. поддерживалась за счет циркуляции в основном субтипа А из светлогорского очага.

4. Выявленный в Минске ВИЧ-1 субтипа В, определенный у мужчин, инфицирование которых произошло при гетеро- и гомосексуальных контактах и парентерально, а также у женщины, инфицированной при гетеросексуальных контактах, имеет разные, не связанные между собой истории происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремин В. Ф., Лазовская Н. В., Гасич Е. Л. и др. Актуальные проблемы гигиены и эпидемиологии: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию сан.-эпид. службы Республики Беларусь.— Минск, 2006.— С. 425—429.

2. Суетнов О. Н., Падуто Д. С., Еремин В. Ф., Карпов И. А. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.— 2002.— Т. 6, № 1.— С. 145.

3. Суетнов О. Н., Лавочкин В. М., Еремин В. Ф., Карпов И. А. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.— 2004.— Т. 8, № 2.— С. 57—58.

4. Еремин В. Ф., Лазовская Н. В., Гасич Е. Л. и др. Актуальные вопросы инфекционной патологии: Междунар. Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням.— Витебск, 2008.— Т. 1, С. 18—19.

5. Lukashov V. V., Karamov E. V., Eremin V. F., et. al. // AIDS Res. Hum. Retrovir.— 1998.— Vol. 14.— P. 1299—1303.

6. de Wolf F., Hogervorst E., Goudsmit J., et al. // AIDS Res. Human Retrovir.— 1994.— Vol. 10.— P. 1387—1399.

7. Briggs D. R., Tuttle D. L., Sleaeman J. W., Goodenow M. M. // AIDS.— 2000.— Vol. 14.— P. 2937—2955.

8. Lukashov V. V., Kuiken C. L., Vlahov D., et al. // AIDS Res. Hum. Retrovir.— 1996.— Vol. 12.— P. 1179—1183.

9. Lukashov V. V., Cornelissen M. T. E., Goudsmit J., et al. // AIDS.— 1995.— Vol. 9.— P. 435—439.

10. Lukashov V. V., Goudsmit J. // J. Mol. Evol.— 2002.— Vol. 54.— P. 680—691.

Поступила 18.06.12.

SPECIFIC FEATURES OF HIV/AIDS EPIDEMICS DEVELOPMENT IN GOMEL REGION IN 1999—2006. Report 2

V. F. Eremin, E. L. Gasich, O. N. Suyetnov, T. P. Grushko, P. N. Grushko, S. V. Sosinovich, V. V. Lukashov

Objective. *To characterize the HIV/AIDS epidemics development in Gomel region in 1999—2006 using methods of molecular epidemiology was the aim of the study. The HIV 1 subtypes were to be detected and the virus origin was to be determined.*

Materials and methods. *Blood serum/plasma samples taken in HIV/AIDS patients were used as the material for studies. OT-PCR, sequencing, phylogenetic analysis of the HIV 1 DNA fragments were carried out. Programs Sequencing Analysis, SeqScape, BioEdit, MEGA 4 were applied.*

Results. *The 1999—2006 epidemic process in Gomel region and Svetlogorsk was maintained by the HIV 1 subtype A continuing circulation, however the virus population was not highly homogenous anymore and was characterized by an evident geterogenecity indicating at the virus prolonged circulation and various sources of patients infecting. HIV infection in Minsk and Grodno region in 1999—2004 was maintained by the Svetrlogorsk subtype A1 circulation. The HIV 1 subtype B detected in Minsk men infected in hetero- and homosexual contacts and parenterally and in women infected in heterosexual contacts had different origins.*

Conclusion. *Methods of molecular epidemiology allow improve the HIV 1 circulation monitoring qualitatively as well as improve the anti-epidemic actions quality.*

Key words: *HIV/AIDS, epidemics, molecular epidemiology, HIV 1 subtypes, sequencing.*

Адрес для корреспонденции:
Еремин Владимир Федорович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-04-16.

В. П. ФИЛОНОВ, А. С. ДОЛГИН, С. В. ШАТОН

ДЕЗИНФЕКЦИЯ ИСТОЧНИКОВ НЕЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ В ПАВОДКОВЫЙ ПЕРИОД

ЗАО БелАсептика

Рассматривается проблема ухудшения качества воды из нецентрализованных источников водоснабжения в паводкоопасный период. Приведены данные Всемирной организации здравоохранения о доступности и обеспеченности населения планеты питьевой водой. Определена взаимосвязь возникновения инфекционных заболеваний с загрязненными талыми водами, приведены основные требования к проведению дезинфекционных мероприятий. Дана характеристика дезинфицирующих средств компании «БелАсептика» и режимы их применения.

Ключевые слова: *нецентрализованное водоснабжение, качество питьевой воды, дезинфекция.*

Вода является первой необходимостью для поддержания жизни, поэтому обеспечение качественной водой должно быть доступно для всех. Наряду с использованием воды из водопроводов, в Республике Беларусь около 1,4 млн человек продолжают пользоваться водой из нецентрализованных источников водоснабжения (шахтные и трубчатые колодцы, каптажи родников (ключи)), среди которых 1,1 млн человек проживают в сельской местности. При этом, по результатам лабораторных исследований, около 16% проб воды из колодцев не соответствуют требованиям санитарных норм и правил по микробиологическим показателям [1].

Источником воды в колодцах являются грунтовые воды (верховодка), уровень стояния которых сильно изменяется в зависимости от количества и времени выпавших осадков, в период сезонного половодья. Наибольшую опасность представляют талые воды с поверхности почвы, которые могут быть загрязнены стоками с животноводческих ферм, выгребных ям надворных туалетов. Учитывая, что большинство шахтных колодцев в сельской местности не имеют надеж-

ной герметизации, все то, что смывается с поверхности земли талыми водами, попадает в колодец.

Использование воды из загрязненного колодца приведет с высокой долей вероятности к возникновению инфекционных заболеваний, вызванных патогенными бактериями, вирусами и гельминтами.

В этой связи устройство, содержание и эксплуатация нецентрализованных источников водоснабжения должно осуществляться их владельцами в соответствии с требованиями санитарных правил и норм «Гигиенических требований к источникам нецентрализованного питьевого водоснабжения населения», утвержденными постановлением Минздрава Республики Беларусь № 105 от 02.08.2010.

Для обеззараживания воды установлена следующая периодичность дезинфекции шахтных колодцев: с профилактической целью — не реже 1 раза в год; по эпидемическим показаниям; по окончании строительства новых колодцев.

Кроме того, владелец шахтного колодца также должен проводить его чистку не реже одного раза в год с одновременным текущим ремонтом оборудования и крепления. После чистки или ремонта источников проводится дезинфекция водозаборных сооружений хлорсодержащими реагентами.

Для обеззараживания воды источников нецентрализованного питьевого водоснабжения, а также для дезинфекции воды колодцев по эпидемическим показаниям, в том числе в паводковый период, могут применяться хлорная известь, двутретьосновная соль гипохлорита кальция или любые другие средства дезинфекции, отвечающие требованиям законодательства Республики Беларусь [2].

Однако такие широко применяемые хлорсодержащие препараты, как хлорная известь, хлорамин и т. д. теряют свои свойства при нарушении правил хранения или при длительном хранении, в связи с чем их эффективность (содержание активного хлора) может значительно снижаться. Поэтому перед применением необходим дополнительный лабораторный контроль, который занимает время и связан с определенными экономическими затратами.

Компания «БелАсептика» предлагает для этих целей современное дезинфицирующее средство «Хлороцид». Оно содержит в качестве действующего вещества 99,7% натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты и выпускается в форме таблеток по 2,7 г (1,5 г активного хлора — 55,5%), расфасованных в герметичную полимерную тару.

«Хлороцид» обладает широким антимикробным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (включая микобактерии туберкулеза), грибов рода кандида и трихофитон, вирулицидным (включая возбудителей парентеральных гепатитов, ВИЧ-инфекции, гриппа, в том числе высокопатогенные штаммы гриппа А H1N1 и возбудителей особо опасных инфекций (чума, холера, сибирская язва)).

Если шахтный колодец затоплен, то вода из него для питьевых целей использоваться не должна. После окончания паводка необходимо провести предварительную дезинфекцию колодца, его очистку и повторную дезинфекцию.

При предварительной дезинфекции обработка нижней (водная) части шахтного колодца проводится объемным методом путем внесения средства «Хлороцид» 100—150 мг дозы активного хлора на 1 дм^3 (1л) воды в шахтном колодце или 1 таблетка на 10 л воды. Вода в шахтном колодце перемешивается в течение 5 мин, по окончании перемешивания шахтный колодец должен быть закрыт крышкой на 2 ч [3].

После завершения очистки и ремонта стенок ствола проводится повторная дезинфекция. Однако предварительно необходимо выдержать время, в течение которого шахтный колодец вновь заполнится водой, по режимам предварительной дезинфекции. По окончании перемешивания воды время, в течение которого шахтный колодец должен быть закрыт крышкой, увеличивается до 6 ч.

Таким образом, своевременное применение современных и эффективных средств обеззараживания воды источников нецентрализованного водоснабжения позволяет предотвратить возникновение на территории сельских населенных пунктов инфекционных заболеваний, связанных с употреблением воды из колодцев, подвергнутых загрязнению талыми водами в паводковый период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1234 от 15.09.2011 «О государственной программе по водоснабжению и водоотведению “Чистая вода” на 2011—2015 годы».

2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 105 от 02.08.2010 «Об утверждении санитарных норм, правил и гигиенических нормативов “Гигиенические требования к источникам нецентрализованного питьевого водоснабжения населения”».

3. Инструкция по применению средства дезинфицирующего «Хлороцид», согласованная письмом ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» № 16-12-01/7355 от 19.11.2008.

Поступила 18.02.13.

DISINFECTION OF SOURCES OF DECENTRALIZED WATER SUPPLY IN FLOOD PERIOD

V. P. Filonov, A. S. Dolgin, S. V. Shaton

The article is devoted to the problem of deteriorating water quality from the decentralized water sources in dangerous high water period. The article presents data from the World Health Organization on the availability and security of the world's population with drinking water, an interconnection of infectious diseases from contaminated melt water, are the basic requirements for disinfection measures, describing the disinfectant of “BelAseptika” and modes of their application.

Key words: *non-centralized water supply, drinking water quality, disinfection.*

Адрес для корреспонденции:
Филонов Валерий Петрович.
ЗАО «БелАсептика».
223043, Минский р-н, д. Цнянка, в/г 137 «А», п/о Большевик;
сл. тел. (8-017) 500-33-02.

М. А. ЮРАНОВА, Д. Ю. РУЗАНОВ, Е. В. ДЕМИДОВА

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Гомельский государственный медицинский университет

Каждый год почти 9 млн человек заболевают туберкулезом, приблизительно 2 млн из них умирают от этой болезни. Туберкулез — инфекционное заболевание, вызванное M. tuberculosis. В настоящее время минимальный курс химиотерапии несколькими препаратами одновременно составляет 6 мес, однако многие пациенты не в состоянии закончить основной курс лечения по ряду причин. В данном обзоре представлены основные группы факторов, оказывающих влияние на приверженность химиотерапии.

Ключевые слова: *туберкулез, приверженность лечению, основной курс химиотерапии, факторы, влияющие на приверженность.*

Туберкулез в настоящее время является актуальной медицинской и социальной проблемой. Несмотря на действенные режимы химиотерапии и разветвленную сеть противотуберкулезных учреждений, лечение не всегда эффективно [1—3, 66]. Основные причины — преждевременное прекращение терапии и перерывы приема противотуберкулезных препаратов [56]. Низкая приверженность терапии является одной из наиболее значимых в мире проблем при лечении туберкулеза [14]. Вопрос о формировании мотивации пациентов весьма актуален.

Известно, что 50% лиц с хроническими заболеваниями, которым назначают медикаменты, прекращают лечение. Среди тех, кто продолжает принимать препараты, лишь 50—60% следуют предписанным дозам [4, 5].

Это касается пациентов, лечащихся от туберкулеза [6—8]. По данным разных авторов, доля лиц, преждевременно выписанных из противотуберкулезных стационаров, составляет от 27,5 до 52,7% [53—56]. Терапия прервавших стационарное лечение больных в большинстве случаев возобновляется лишь через 3—5 нед [53].

Частота уклонения от приема препаратов при гипертензии и сахарном диабете, артрите, астме и застойной сердечной недостаточности достигает 65%. Даже серьезные нарушения не убеждают больного строго выполнять назначения врача. Улучшение самочувствия и устранение симптомов болезни еще чаще ведут к отказу от дальнейшего приема медикаментов. Тяжесть болезни, ее продолжительность, функциональные нарушения и многочисленные сопутствующие заболевания не влияют на соблюдение медицинских рекомендаций.

Нерегулярный прием химиопрепаратов и перерывы в лечении туберкулеза могут привести к развитию лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза и прогрессированию процесса с формированием трудноизлечимых форм заболевания, длительному периоду бактериовыделения, рецидивам и смерти [1—3]. Результаты исследования медико-социальных факторов, влияющих на смертность больных туберкулезом, показали, что в структуре причин, приведших к летальному исходу, негативное отношение больных к лечению занимает третье место (20,5%). Преждевременное прекращение терапии и перерывы в приеме препаратов, по мнению И. Ф. Копыловой и соавт., в 74% случаев являются причиной прогрессирования заболевания у пациентов с выявленными излечимыми формами туберкулеза [67].

Развитие лекарственной устойчивости является следствием неадекватной химиотерапии, причинами которой могут быть как ошибки медиков и недостаточное обеспечение противотуберкулезными препаратами, так и недостатки программы борьбы с туберкулезом в области контроля за регулярностью приема медикаментов [9—14]. Самая распространенная причина — низкая приверженность лечению и, как следствие, нерегулярный и неполный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) [15]. По данным ВОЗ по надзору за туберкулезом, полученным на основе мониторинга в Беларуси за 2010 г., туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью в 76,6% случаев зарегистрирован среди ранее леченных пациентов. Согласно официальной статистике, 25,7% — это новые случаи, 60,2% — среди ранее леченных больных.

Необходимо оказывать помощь и поддержку пациентам в соблюдении режимов приема ПТП. В мире проведено большое количество исследований, позволяющих выявить факторы, влияющие на приверженность лечению туберкулеза. Причины, которые препятствуют выполнению рекомендаций врача и строгому следованию противотуберкулезной терапии, являются общими как для развитых, так и для развивающихся стран. Большинство авторов изучали проблему низкой приверженности лечению больных туберкулезом по отдельным признакам, без учета их комплексного воздействия. В России проводили несколько исследований по определению количественного влияния различных факторов на отношение к противотуберкулезной терапии, но они не предусматривали анализ личностных особенностей пациентов [56].

Отсутствие целостного понимания основных проблем, связанных с низкой приверженностью лечению, в настоящее время является основным препятствием для нахождения эффективных решений. Цель данного обзора — комплексный анализ причин низкой приверженности лечению на основании публикаций из различных стран мира, выделение наиболее значимых и поиск наиболее успешных путей их устранения.

Факторы, определяющие преждевременное прекращение лечения

Медицинский персонал и система здравоохранения. Во многих исследованиях по анализу факторов, влияющих на низкую приверженность лечению, на первый план выходит плохая организация

контролируемой химиотерапии пациентов как на стационарном, так и амбулаторном этапах. Данную причину отмечают и больные, и медицинский персонал [20, 24, 27, 29].

Некоторые исследователи считают, что самовольный уход больного из лечебного учреждения и отказ от дальнейшего приема ПТП может быть связан с неудовлетворенностью пациентов условиями пребывания в стационарах (перенаселенность палат, пребывание совместно с лицами, освободившимися из учреждений пенитенциарной системы, плохие бытовые условия) [18, 57].

Плохая организация контролируемого лечения на амбулаторном этапе (неудобный график работы кабинета приема ПТП и его удаленность от места жительства, длительное ожидание в очереди) также снижает приверженность терапии [18, 19, 22—26].

В работе Е. М. Богородской и соавт. рассмотрено влияние удаленности места проведения лечения от места проживания пациента [68]. Установлено, что чем дальше от лечебного учреждения живет больной, тем чаще он досрочно прекращает терапию. Некоторым пациентам нужна помощь по доставке препаратов (организация стационара на дому), что позволит продолжить основной курс химиотерапии.

Некоторые пациенты испытывали трудность в получении консультаций врачей-фтизиатров и медицинских сестер из-за неудобного графика приема; некорректное отношение со стороны медицинских работников также приводит к низкой приверженности в отличие от общения, основанного на терпении и уважении [15, 16, 22, 28—34].

Повышение доверия к врачам и положительные результаты лечения стимулируют больных не прерывать курс. В то же время Е. М. Богородская отмечает, что гуманитарная работа медицинского персонала с пациентами проводится недостаточно, следствием чего является недоверие к своему лечащему врачу у 16% впервые выявленных больных туберкулезом [68].

Финансовые трудности. Тяжелое материальное положение пациентов можно отнести к факторам, в наибольшей степени влияющим на результаты лечения. Считается, что нерешенность социально-экономических вопросов и снижение уровня жизни населения обусловливают низкую эффективность лечения туберкулеза и рост смертности [58—61].

В ряде исследований указывается, что одной из основных причин досрочного прекращения лечения стала необходимость зарабатывать деньги, так как значительная часть пациентов не имеют постоянного места работы и вынуждены ехать в другую страну, в связи с чем не могут получать лечение [64]. Многие пациенты скрывали свою болезнь от работодателей, опасаясь, что их уволят или переведут на низкооплачиваемый труд, что в свою очередь влияло на соблюдение графика приема ПТП [15, 16, 18—23, 25—33, 42—46]. Некоторые оказывались перед выбором «работа или лечение», поскольку вынуждены были удержаться от длительных командировок. Не все могли ежедневно посещать пункты приема ПТП, поскольку рабочее место находилось за городом. Наиболее остро данная проблема стоит в сельских районах [16—23, 25, 27—36, 44].

Больные часто объясняли прерывание основного курса химиотерапии затратами на лечение: либо препараты были дорогими, либо существовали скрытые затраты (транспортные расходы, невозможность заработать деньги из-за пребывания в больнице и др.), которые были для пациента довольно существенными [18, 20, 22—24, 27].

Семья и общество. Во всех исследованиях прослеживалась еще одна важная проблема — отношение общества к больным туберкулезом [15, 18—25, 27, 31—37, 42, 43, 45—49, 52]. Пациенты часто скрывали свой диагноз, так как чувствовали себя виноватыми за свою болезнь [22, 24, 25, 33, 42, 65].

По данным И. М. Абашеева и соавт., 32,6% больных хотели бы скрыть от родственников свою болезнь, что, очевидно, имеет психологические основы, связанные со стигматизацией, поскольку 97,6% пациентов считают, что туберкулез представляет опасность для окружающих [62]. Значительная часть заболевших туберкулезом испытывает психологический дискомфорт, который является следствием изменившихся отношений со стороны родственников, друзей, сослуживцев и знакомых [63, 79]. Статус больного туберкулезом может затронуть и семейное положение, существенно возрастает риск развода.

Как правило, у этих пациентов отмечается заниженная самооценка (они недовольны собой, не ощущают своей значимости в жизни). Иногда обязательства перед членами семьи способствовали ответственному отношению к лечению [15, 31, 34, 47, 52]. Однако в ряде случаев забота о доходах семьи приводила к снижению приверженности лечению [23]. Финансовая и эмоциональная поддержка со стороны родственников становилась фактором, способствующим ее повышению [15, 18—20, 25, 27, 29, 31, 33, 42, 45, 46—49, 52].

Проанализировано влияние пола на приверженность: более высокая отмечается у женщин, среди мужчин чаще прерывают лечение лица в возрасте от 25 до 50 лет [29, 56].

Считается, что образованные и финансово обеспеченные пациенты будут лучше придерживаться назначенного лечения [71]. Е. М. Богородская и соавт. приводят данные, подтверждающие, что уровень образования больных туберкулезом влияет на соблюдение ими режима лечения [68]. Частота встречаемости досрочного прекращения курса химиотерапии достоверно выше у больных с низким уровнем образования. Следует отметить, что в группе лиц с начальным, неполным средним и средним образованием другие факторы риска (злоупотребление алкоголем, безработица, одиночество и др.) отмечали у 83,6% больных. Низкий уровень образования следует рассматривать как дополнительный фактор риска уклонения от лечения и учитывать его при организации медико-санитарного просвещения больных туберкулезом.

Побочные эффекты при приеме ПТП. Отмечено, что наличие побочных эффектов на фоне приема ПТП снижает приверженность лечению [16, 23, 25, 29, 30, 37, 43, 44, 47]. Некоторые пациенты сообщали

о прекращении лечения из-за плохой переносимости ПТП [35, 37]. Часть пациентов отмечали, что им не сообщили о возможных побочных эффектах во время химиотерапии и о том, как правильно их купировать [17, 25, 47]. В некоторых случаях больные сами не сообщали лечащему доктору о наличии у них побочных реакций при приеме ПТП [29]. Были случаи, когда работники здравоохранения не обращали внимание на жалобы пациентов или насмешливо отвечали на попытку получить какую-либо информацию [16, 23, 27]. Часть пациентов не хотели прерывать основной курс химиотерапии из-за плохой переносимости ПТП и были согласны на дополнительный прием медикаментов, устраняющих побочные реакции [41, 44].

В некоторых работах есть указания на то, что особенности режима химиотерапии могут воздействовать на регулярный прием ПТП. Пациенты могли «устать» от лекарств, прекратить принимать ПТП из-за продолжительности курса лечения, числа таблеток или страха перед болезненными инъекциями или внутривенным введением препаратов [16, 20, 21, 29, 31, 35—38, 69].

Игнорирование диагноза пациентом. Отсутствие корреляции между субъективной симптоматикой при туберкулезе и процессом в легких делает нецелесообразной для пациента необходимость длительного лечения. Исследования в этом направлении показали, что больные прекращали лечение, потому что они чувствовали себя лучше и думали, что были вылечены, либо потому, что симптомы болезни ослабевали [16, 30, 31, 36, 38—43, 54, 58, 64, 68]. Пациенты, которые почувствовали себя во время химиотерапии хуже, чем перед ее началом, или отмечали, что в результате регулярного лечения их состояние не улучшается, достоверно чаще его прекращали [15, 16, 23, 37]. Исследования, проводимые в Гамбии, показали, что эмигранты, прибывшие в страну, чтобы получить ПТП, возвращались обратно как только они чувствовали себя лучше [18]. Эта проблема может быть связана с непониманием пациентами тяжести заболевания и необходимости длительного и регулярного приема ПТП.

По результатам анкетирования пациентов прерывание лечения было также связано с плохой осведомленностью о туберкулезе как болезни; хотели лишь вылечить признаки заболевания и прекращали химиотерапию, как только симптомы болезни уменьшались [24, 34, 42]. Но всегда были люди, мотивированные продолжить лечение до конца, чтобы улучшить самочувствие [21, 44].

Некоторые пациенты с самого начала отказывались от лечения, объясняя это тем, что они чувствуют себя хорошо и регулярный прием ПТП может только ухудшить состояние их здоровья [26]. Но страх ухудшения состояния мотивирует больных, испытывающих тяжелые симптомы болезни, придерживаться основного курса химиотерапии [30, 34, 44].

Низкая информированность. Множество авторов, изучавших проблему информированности больных туберкулезом о своем заболевании, сходятся во мнении, что уровень знаний пациентов недостаточен [15, 63, 65]. Результаты анкетирования и тестирования обследуемых показали, что 35% из них имеют низкий уровень знаний о туберкулезе, у 20% этот показатель на среднем уровне. Порядка 80% пациентов отметили, что нуждаются в дополнительной информации [61, 70]. Серьезного внимания требует тот факт, что больные неверно представляют сроки лечения (54%), уверены в неизлечимости заболевания (31%) [61]. По данным Т. В. Вежниной, И. Ф. Копыловой, подавляющее большинство пациентов убеждено в том, что они обладают полной информацией о заболевании [62]. По результатам анкетирования 38% респондентов не знали сроков лечения, 10% — считали туберкулез неизлечимым заболеванием, 17% — полагали, что перерывы в лечении не нанесут вреда конечному результату и вполне допустимы, 7% — уверены в том, что полное излечение возможно только народными средствами, 27% — не знали об опасности нерегулярного приема препаратов. Недостаточная осведомленность пациентов о соблюдении лечебных норм исключает возможность участвовать самому в лечебном процессе, оказывает неблагоприятное влияние на исход терапии туберкулеза [61, 63, 70, 71], что приводит к тому, что 28,6% из них скрывают заболевание, 21,4% — нерегулярно выполняют предписания врача, 12,9% — не выполняют их в полном объеме [63]. Следовательно, знания больных о туберкулезе являются ресурсом, который можно использовать для повышения приверженности лечению.

При диагностировании туберкулеза только 55% больных удовлетворены объяснениями фтизиатра. Каждый пятый после первого визита к врачу «ничего из кабинета не вынес, кроме разочарования» [64]. Значительная доля больных (60—70%) получает информацию о болезни от соседей по палате. Система подачи информации населению требует коренной реорганизации.

И. М. Абашев и соавт. утверждают, что 96,1% больных туберкулезом желают все знать о характере своей болезни, лишь 3,9% пациентов хотели бы иметь частичную информацию или не знать ничего [62]. О медикаментозных средствах, применяемых при лечении туберкулеза, желают иметь информацию 96,9% опрошенных, 3,1% больных такая информация не нужна. Наибольший интерес вызывают побочные действия ПТП, о чем желают знать 98,4% лиц.

У пациентов, которые были убеждены в эффективности лечения, приверженность была гораздо выше, чем у тех, чье отношение было скептичным или переменчивым [30, 32, 42, 48]. Сомнению подвергают эффективность лечения таблетками, предпочитая инъекции, в ряде случаев опровергают результаты диагностических тестов. Уверенность в эффективности лечения была связана с доверием пациентов к медицине в общем [17, 26, 33]. В некоторых случаях программы по борьбе с туберкулезом, привлекающие на помощь пациентов, которые уже успешно закончили курс лечения, усилили уверенность больных в эффективном ее завершении [28, 45].

При увеличении числа курсов лечения нарастает риск самовольного прерывания химиотерапии. Боль-

ные с рецидивом туберкулеза легких имеют риск досрочно прекратить лечение в 1,3 раза выше, чем с впервые выявленным заболеванием, у тех, кто получает другие курсы повторного лечения, риск в 1,9 раза выше по сравнению с больными, у которых болезнь выявлена впервые [68].

Факторы, связанные с состоянием пациента. Как пациенты, так и медицинские работники при анкетировании отмечали влияние личностных особенностей характера и образа жизни на формирование приверженности лечению [16, 17, 19, 27—29, 51].

Злоупотребление алкоголем являлось основной причиной нерегулярного приема ПТП. Значение этой проблемы среди больных туберкулезом достаточно велико [53, 54, 56, 66, 67]. Украинские авторы отмечают, что от 22,5 до 35,7% пациентов во время лечения в стационаре употребляют алкоголь и (или) наркотики [73].

По данным исследований, факторами риска в плане уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, одиночество, отсутствие постоянного места работы, пребывание в прошлом в местах лишения свободы, психические заболевания [17, 18, 40, 50, 68, 74]. Религиозность и личная мотивация пациентов — важный фактор в формировании высокой приверженности лечению [15, 18, 21, 28, 30, 37—44].

Длительное течение туберкулеза легких сопровождается деформациями в эмоционально-волевой сфере. Помимо соматического недомогания в состоянии больных значительное место занимают жалобы невротического характера: апатия, тревожность, навязчивые мысли, тяжесть на душе, тоска, плаксивость, вспыльчивость, обидчивость, гипотимия, гипобулия, страхи, которые снижают мотивацию, дисциплину и эффективность лечения [56].

Туберкулез характеризуется высокой частотой нарушения психической адаптации [57, 64] в виде формирования патологических типов переживания болезни, определены преобладающие патологические типы отношения к ней, диагностируемые у 76,6% больных туберкулезом: тревожно-сенситивный (37,8%), анагнозическо-эйфорический (17,4%), неврастенически-апатический (14,3%) и эргопатический (7,1%).

Представляется важным изучение отношения больных к своему заболеванию и раннее выявление прогностически неблагоприятных факторов, определяющих низкую эффективность лечения.

У пациентов фтизиатрического стационара отмечено нарастание невротической и депрессивной симптоматики по мере увеличения длительности заболевания [75]. Больные, имеющие различные невротические нарушения, не могут пунктуально выполнять рекомендуемое лечение, поскольку у них резко снижены волевые качества, неудачи в проводимой терапии и отсутствие быстрого эффекта вызывают паническое настроение, что ведет к отказу выполнять предписанные рекомендации [76].

Некоторые медицинские работники склонны считать, что трудности с приверженностью лечению почти полностью заключаются в самих пациентах и не могут быть связаны ни с какими другими проблемами [16, 18, 29, 37, 52]. По их мнению, трудные пациенты всегда лишены мотивации, ленивы и не заботятся о своем здоровье или хотят оставаться больными, чтобы иметь право на определенные льготы (например, группа инвалидности по туберкулезу), не стремятся найти выход из сложившейся ситуации и прилагают недостаточно усилий для соблюдения лечебного режима [20, 30, 32, 43].

Среди пациентов, которые имели одновременно ВИЧ и туберкулез, отмечена низкая приверженность лечению, отсутствие мотивации они объясняли диагнозом ВИЧ/СПИД [52].

Беременные или планирующие материнство женщины отказывались от химиотерапии, поскольку полагали, что лечение может быть вредным для их будущего ребенка [44].

Мероприятия по предупреждению преждевременного прекращения противотуберкулезного лечения

Существует несколько направлений, начиная с широкой санитарно-просветительской работы и поощрения за выполнение врачебных назначений, заканчивая жесткими принудительными мерами [61, 64, 77, 78].

Перед началом химиотерапии следует оценить все факторы риска преждевременного прекращения лечения индивидуально для каждого пациента. Разработана таблица на основе последовательной диагностической процедуры Вальда, которая заключается в сравнении частоты встречаемости каждого из анализируемых признаков. Учитывают следующие факторы: длительность заболевания, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы, распространенность процесса, тип отношения к болезни, тяжесть состояния при поступлении в противотуберкулезные учреждения и др. Таблица создана для раннего прогнозирования преждевременной выписки из стационара.

С. Е. Борисов и соавт. определили и оценили следующие значимые факторы досрочного прекращения лечения в противотуберкулезных стационарах: мужской пол, отсутствие работы, повторное лечение, злоупотребление алкоголем, тяжелые формы туберкулеза легких, возраст 25—50 лет, проживание в городе, пребывание в заключении. Проведено логическое моделирование этих характеристик и разработаны условия, позволяющие формировать группы высокого и очень высокого риска прерывания лечения [56].

Таким образом, можно сделать вывод, что лишь проведение комплекса мероприятий позволит улучшить приверженность пациентов к лечению.

Необходимо улучшить систему контролируемой выдачи ПТП в учреждениях общей лечебной сети (фапы, амбулатории, участковые больницы, офисы врачей общей практики и др.). Медицинские сотрудники общей лечебной сети должны получить соответствующее обучение, разъяснение обязанностей, иметь стимулы для контролируемой выдачи ПТП по назначению врачей-фтизиатров. Для пациента должна быть создана социальная сеть, включающая фти-

зиатров и медицинских работников общей лечебной сети, общественные организации, социальные службы, членов семей и других, с целью возможной доставки медикаментов на дом.

Российские авторы отмечают важность расширения системы стационарозамещающих технологий и повсеместного развертывания дневных стационаров и стационаров на дому при туберкулезных амбулаторно-поликлинических учреждениях. Большинство пациентов (67%), по данным В. Я. Якубовика, предпочитают амбулаторное лечение [64].

Оказание социальной поддержки в виде ежедневного горячего питания и выдачи продуктового набора позволило резко сократить отрывы от лечения и повысить его эффективность. Лишь 5,4% больных преждевременно прекратили лечение, клиническое излечение было достигнуто в 86% случаев. Предложена система постепенного увеличения поощрений пациента при соблюдении режима химиотерапии и предоставления дополнительных бонусов в виде продуктовых наборов в конце каждого месяца лечения. Метод выдачи пациентам наличных денежных средств за высокую приверженность лечению продемонстрировал свою эффективность, однако не получил широкого распространения (стремление пациентов к извлечению «вторичной выгоды», злоупотребление алкоголем) [39].

При анкетировании пациентов В. Я. Якубовик выяснил, что денежное поощрение в качестве социальной поддержки предпочитали 67% пациентов, продукты и горячую пищу — 41%, оплату за проезд на общественном транспорте — 32% опрошенных [64]. Среди предложенных схем социальной поддержки наиболее популярными явились те, которые предусматривали небольшое ежедневное поощрение (23%) или большой финальный бонус (21%). Авторы отмечают, что для полноценной организации социальной поддержки пациентов необходимо выделение дополнительных средств из бюджета страны и/или муниципальных образований. Наиболее оптимальным вариантом организации социальной поддержки для улучшения мотивации к лечению является сотрудничество противотуберкулезных служб с общественными организациями и наркологической службой наряду с доступностью психосоциального консультирования.

В целях повышения эффективности лечения вновь выявленных больных туберкулезом легких также проводилось материальное стимулирование и медицинских работников противотуберкулезных учреждений за эффективно излеченные случаи. Это позволило увеличить в 1,3 раза прекращение бактериовыделения, в 1,4 раза — закрытие полостей распада у больных с впервые выявленным туберкулезом и в 3,6 раза снизить частоту преждевременного прекращения лечения [78].

В. М. Мельник и В. В. Волошина видят решение проблемы в создании закрытых противотуберкулезных учреждений с принудительной терапией для пациентов, которые отличаются неадекватным поведением [73]. Привлекает внимание тот факт, что, по данным И. М. Абашева, за принудительное лечение высказались 80,6% больных туберкулезом [62].

Н. О. Лебедева и Е. В. Сухова для повышения приверженности лечению больных туберкулезом предложили использовать метод положительного и отрицательного подкрепления, предусматривающий материальное вознаграждение за добросовестное лечение и использование системы судопроизводства [72]. Анализ результативности показал, что перерывы в лечении больных туберкулезом сократились до 22,1%, отрыв от лечения — до 2,5%. Однако метод имел высокую себестоимость, что сделало его недоступным для широкого применения.

В последние годы в лечении хронических заболеваний все большую роль отводят программам терапевтического обучения пациентов. Многие авторы указывают на необходимость проведения санитарно-просветительской работы среди больных туберкулезом, а также необходимость психологической коррекции. В настоящее время разработано и применяется на практике около 15 основных методов психотерапии, каждый из которых — вид ввода, переработки и действия информации. Однако большинство из этих методов требует специальных знаний и компетенции психиатра или психолога. Одним из немногих методов, доступных для практического врача-фтизиатра, является рациональная психотерапия, предоставление информации. В результате у больного появляются новые знания о заболевании, которые определяют его поведение. Техника сводится к проведению с больным обстоятельных бесед, во время которых врач разъясняет характер возникающих болезненных и неприятных ощущений, объясняет в доступной форме их этиологию и патогенез, непременно указывает на их обратимый характер и пути устранения. При этом настойчиво подчеркивается роль самого пациента и его личной ответственности за результаты лечения. Благодаря активному участию больного в процессе рациональной психотерапии открывается возможность коррекции взглядов и установок пациента — формирование адекватной внутренней картины болезни, которая в данном случае играет роль оптимизатора, определяющего направленное ее преодоление [79].

Предложен комплекс мероприятий по предупреждению преждевременного прекращения лечения, который включает в себя: улучшение условий пребывания в стационаре, социальную поддержку больных, обеспечение преемственности между пенитенциарной системой и противотуберкулезными учреждениями гражданского здравоохранения, применение стационарозамещающих технологий, внедрение судебной практики привлечения к лечению, обучение пациентов.

Таким образом, приверженность к долгому курсу лечения туберкулеза — сложное динамическое явление с широким диапазоном факторов, воздействующих на поведение пациента. В данном обзоре выделены основные, наиболее важные группы факторов, влияющих на приверженность лечению. Определены рациональные методы их решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchison D. A. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 1998.— Vol. 2.— P. 10—15.

2. Zellweger J. P., Coulon P. // Ibid.— P. 372—377.

3. Burman W. J., Cohn D. L., Rietmeijer C. A., et al. // Chest.— 1997.— Vol. 111.— P. 1168—1173.

4. Andrade S., Walker A., Gottlieb L., et al. // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 332.— P. 1125—1131.

5. McDonnell P., Jacobs M. //Ann. Pharmacother.— 2002.— Vol. 36.— P. 1331—1336.

6. Chaulk C. P., Kazandjian V. A. // JAMA.— 1998.— Vol. 279.— P. 943—948.

7. Davidson B. // Chest.— 1998.— Vol. 114.— P. 1239—1243.

8. Sbarbaro J. A. // Ann. Allergy.— 1990.— Vol. 64.— P. 325—332.

9. Crofton J. // Bull. Int. Union Tuberc.— 1980.— Vol. 55.— P. 93—101.

10. Mahmoudi A., Iseman M. D. // JAMA.— 1993.— Vol. 270.— P. 65—68.

11. Barnes P. F. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 136.— P. 325—328.

12. Crofton J. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis.— Geneva, 1997.

13. Sumartojo E. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol. 147.— P. 1311—1320.

14. Pablos-Mendez A., Santha T., Morsy A. M., et al. // Am. J. Med.— 1997.— Vol. 102.— P. 164—70.

15. Khan M. A., Walley J. D., Witter S. N., et al. // Health Policy Plan.— 2005.— Vol. 20.— P. 354—365.

16. Jaiswal A., Singh V., Ogden J. A., et al. // Trop. Med. Int. Health.— 2003.— Vol. 8.— P. 625—633.

17. Singh V., Jaiswal A., Porter J. D., et al. // Trop. Med. Int. Health.— 2002.— Vol. 7.— P. 693—700.

18. Harper M., Ahmadu F. A., Ogden J. A., et al. // Trans. R. Soc.Trop. Med. Hyg.— 2003.— Vol. 97.— P. 506—510.

19. George L. J. Compliance with medication and directly observed therapy in the treatment of TB in Lesotho: PhD dissertation.— Philadelphia, 2003.

20. Johansson E., Diwan V. K., Huong N. D., Ahlberg B. M. // Tuberc. Lung Dis.— 1996.— Vol. 77.— P. 178—183.

21. Gleissberg V. G. Patient views on tuberculosis: Is compliance withtreatment the key to success or beside the point: MSc thesis.— Uxbridge, 2001.

22. Sanou A., Dembele M., Theobald S., Macq J. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2004.— Vol. 8.— P. 1479—1483.

23. Greene J. A. // Cult. Med. Psychiatr.— 2004.— Vol. 28.— P. 401—425.

24. Watkins R. E., Plant A. J. // Qual. Health Res.— 2004.— Vol. 14.— P. 691—703.

25. Edginton M. E., Sekatane C. S., Goldstein S. J. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2002.— Vol. 6.— P. 1075—1082.

26. Joseph H. A., Shrestha-Kuwahara R., Lowry D., et al. // Am. J. Infect. Control.— 2004.— Vol. 32.— P. 456—461.

27. Nair D., George A., Chacko K. // Health Policy Plan.— 1997.— Vol. 12.— P. 77—85.

28. Coleman R. L., Wilkinson D., MacAdam K. P. // Trop. Doc.— 1998.— Vol. 28.— P. 78—80.

29. Matebesi Z. Living with TB: The career of the tuberculosis patient in the FFree state: PhD dissertation.— Bloemfontein, 2004.

30. Menegoni L. // Med. Anthropol.— 1996.— Vol. 10.— P. 381—401.

31. Dick J., van der Walt H., Hoogendoorn L., Tobias B. // Tuberc. Lung Dis.— 1996.— Vol. 77.— P. 173—177.

32. Ellis J. H., Beyers N., Bester D., et al. // S. Afr. Med.— 1997.— Vol. 87.— P. 1047—1051.

33. Johansson E., Winkvist A. // Qual. Health Res.— 2002.— Vol. 12.— P. 473—491.

34. Asamoa K. Social counseling and tuberculosis treatment adherenceat Bethania hospital, Sialkot, Pakistan: Master's thesis.— Heidelberg, 1998.

35. San Sebastian M., Bothamley G. H. // Respir. Med.— 2000.— Vol. 94.— P. 648—653.

36. Allen S. The feasibility of implementing brief motivational interviewing in the context of tuberculosis treatment in South Africa: Master's thesis.— Stellenbosch, 2006.

37. Watkins R. E., Rouse C. R., Plant A. J. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2004.— Vol. 8.— P. 218—225.

38. Pushpananthan S., Walley J. D., Wright J. // Trop. Doc.— 2000.— Vol. 30.— P. 216—220.

39. Bock N. N., Sales R. M., Rogers T., DeVoe B. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2001.— Vol. 5 (Suppl).— P. 96—98.

40. Klink W. B. Problems of regimen compliance in tuberculosis treatment: PhD dissertation.— New York, 1969.

41. Rowe K. A., Makhubele B., Hargreaves J. R., et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2005.— Vol. 9.— P. 263–269.

42. Mata J. I. // Med. Anthropol.— 1995.— Vol. 9.— P. 57—64.

43. Ito K. L. // Med. Anthropol.— 1999.— Vol. 13.— P. 338—364.

44. Fong C. Gender and access to DOTS program (Directly Observed Treatment, Short Course) in a poor rural and minority area of Gansuprovince, China: PhD dissertation.— Baltimore, 2004.

45. Liefooghe R., Michiels N., et al. // Soc. Sci. Med.— 1995.— Vol. 41.— P. 1685—1692.

46. Demissie M., Getahun H., Lindtjorn B. // Soc. Sci. Med.— 2003.— Vol. 56.— P. 2009—2018.

47. Wares D. F, Singh S., Acharya A. K., Dangi R. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2003.— Vol. 7.— P. 327—335.

48. Marra C. A., Marra F., Cox V. C., et al. // Health Qual. Life Outcomes.— 2004.— Vol. 2.— P. 58—68.

49. Coreil J., Lauzardo M., Heurtelon M. // J. Immigr. Health.— 2004.— Vol. 6.— P. 63—69.

50. Curtis R., Friedman S. R., Neaigus A., et al. // Public Health Rep.— 1994.— Vol. 109.— P. 319—327.

51. Dick J., Clarke M., Tibbs J., Schoeman H. // S. Afr. Med. J.— 1997.— Vol. 87.— P. 1042—1047.

52. Ngamvithayapong J., Winkvist A., Diwan V. // AIDS.— 2000.— Vol. 14.— P. 1413—1419.

53. Ильина Т. Я., Муминов Т. А., Колдыбаев С. К. // Пробл. туберкулеза.— 2000.— № 4.— С. 9—11.

54. Ханин А. Л., Долгих С. А., Бутцев В. А. // Сб. материалов науч.-практич. конф.— Кемерово, 2004.— С. 55—56.

55. Аминев Х. К., Азаматова М. М., Гилязитдинов К. А. и др. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2007.— № 6.— С. 4—9.

56. Борисов С. Е., Белиловский Е. М., Кук Ф. и др. // Пробл. туберкулеза.— 2007.— № 5.— С. 17—25.

57. Гурылева М. Э., Герасимова О. И. // Пробл. туберкулеза.— 2002.— № 8.— С. 10—11.

58. Гращенкова О. В. // Материалы съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров.— Йошкар-Ола, 1999.— № 38.— С. 14—17.

59. Приймак А. А., Кучеров А. Л. // Туберкулез и экология.— 1997.— № 1.— С. 5—8.

60. Анисимов И. В., Иванов Е. А., Павлова В. Т. и др. Сб. резолюций Съезда врачей-фтизиатров.— Саратов, 1994.— С. 16—17.

61. Ткаченко С. О., Ободзинский В. Н. Материалы VII Рос.съезда фтизиатров.— М., 2003.— С. 249.

62. Абашев И. М., Рзай О. В., Козлова А. И. и др. // Пробл. туберкулеза.— 2001.— № 6.— С. 35.

63. Трифонова Н. Ю., Кузьмишин Л. Е. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.— 2006.— № 1.— С. 53—54.

64. Якубовик В. Я., Богородская Е. М., Данилова И. Д., Ломакина О. Б. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2009.— № 3.— С. 18—23.

65. Сухова Е. В., Сухов В. М., Корнев А. В. // Пульмонология.— 2005.— № 6.— С. 101—104.

66. Шилова М. В., Хрулева Т.С. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2005.— № 3.— С. 3—11.

67. Вежнина Т. В., Копылова И. Ф. // 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, III Конгресс Европейского региона международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких: Сб. тезисов.— М., 2004.— С. 387.

68. Богородская Е. М., Данилова И. Д., Ломакина О. Б. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2007.— № 3.— С. 46—51.

69. Приймак А. А., Шестерина М. В., Тарасова Е. Ф. и др. // Пробл. туберкулеза.— 1991.— № 1.— С. 54—56.

70. Валиев Р. Ш., Смирнов Г. А. // Казан. мед. журн.— 1998.— № 5.— С. 366—368.

71. Валиев Р. Ш. Богатова Э. В., Бурнашов Р. У. // Казан. мед. журн.— 2002.— № 3.— С. 223—225.

72. Лебедева Н. О., Сухова Е. В. // Пробл. туберкулеза.— 2006.— № 12.— С. 13—16.

73. Мельник В. М., Волошина В. В. // Пробл. туберкулеза.— 2004.— № 2.— С. 22—24.

74. Лукина А. М. Организация диспансерного наблюдения и лечения социально-дезадаптированных больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед.наук.— М., 2007.

75. Макиева В. Г., Калинина М. В., Богадельникова И. В. и др. // Проблемы туберкулеза.— 1999.— № 4.— С. 7—9.

76. Носачев Г. Н., Гусарова Г. И., Павлов В. В. Психология и этика общения с пациентом. Психология и этика общения в системе «врач—пациент».— Самара, 2003.

77. Богородская Е. М., Ольховатский С. Ю., Борисов С. Е. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2009.— № 4.— С. 8—14.

78. Адзиев А. А., Асхабалиев М. Г., Пунга В. В., Русакова Л. И. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2009.— № 6.— С. 37—41.

79. Соколова Е. Д., Хаит Ф. И.,. Манухина Н. М. // Вопр. гуманитарных наук.— 2003.— Т. 4, № 1.— С. 358—362.

Поступила 26.03.12.

FACTORS EFFECTING TREATMENT COMPLIANCE FORMATION IN TUBERCULOSIS PATIENTS

M. A. Yuranova, D. Yu. Ruzanov, E. V. Demidova

Approximately nine million subjects fall ill with tuberculosis every year and approximately two million die from the disease. Tuberculosis is an infectious disease caused by M. tuberculosis. The minimal course of chemotherapy consisting of several preparations administered simultaneously is six months nowadays however many patients fail to complete the basic course of treatment for a number of reasons. The review presents the main groups of factors effecting the treatment compliance.

Key words: *tuberculosis, treatment compliance, chemotherapy basic course, factors effecting the treatment compliance.*

Адрес для корреспонденции:
Юранова Марина Александровна.
Гомельский государственный медицинский университет.
246009, г. Гомель, ул. Добрушская, 5; сл. тел. (8-0232) 35-61-47.

М. К. КЕВРА

РЕЦЕПТ ВРАЧА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Белорусский государственный медицинский университет

Представлен обзор литературы по истории появления рецепта врача, приведены правила его выписывания и отпуска лекарственных препаратов из аптек пациентам в Республике Беларусь. Показаны перспективы применения электронных рецептов в медицинской практике.

Ключевые слова: *рецепт врача, правила выписывания, лекарства, аптека, электронный рецепт.*

Рецепт (от лат. *receptum* — взятое, полученное) врача — это письменное предписание аптеке (фармацевту) изготовить лекарство и отпустить его пациенту в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием способа применения.

Общеизвестно, что на протяжении истории развития человеческого общества лекарственные средства применялись всегда, однако рецепт врача как медицинский документ в современном значении этого понятия появился относительно недавно. Как это ни удивительно, но такие известные древние врачи, как Гиппократ, Гален, Цельс медицинские рецепты не выписывали, поскольку в этом не было необходимости: они самостоятельно (или их помощники — ученики) изготавливали лекарства и выдавали их больным.

Необходимость в рецепте как письменном предписании по изготовлению лекарств возникла только после появления специалистов, которые занимались их приготовлением, но не лечили больных людей.

В медицинской литературе рецепт врача часто отождествляется с понятием прописи (состава) сложных лекарственных средств — *Formula remediorum* (от лат. *remedium* — средство) или *Formula medicinalis*. Поэтому при характеристике лекарственных прописей, содержащихся в древних письменных документах, их нередко именуют «образцами древнеегипетских, шумерских, вавилонских, древнекитайских, древнеиндийских, тибетских, греческих или римских рецептов».

В качестве лекарственных средств древние целители использовали растения, органы животных, а также минеральные вещества. На ранних этапах развития человеческого общества их применяли в натуральном виде, без дополнительной обработки. Позже научились изготавливать различные простые и сложные лекарственные формы, в состав которых иногда включалось огромное количество ингредиентов.

Сохранившиеся до наших дней лекарственные прописи, по-видимому, предназначались для учеников врача. Известно, что на протяжении многих веков медицине обучались методом индивидуального ученичества. Оно включало не только постижение искусства лечения больных, но и умение изготавливать необходимые лекарственные средства. Первоначально ученики врача изучали существовавшие методы приготовления (сушка, измельчение, растирание, просеивание, нагревание, настаивание, процеживание и др.) лекарственных форм — порошков, сока растений, мазей, примочек, микстур, суппозиториев, клизм, бальзамов, пилюль, настоев, отваров, ингаляций, окуриваний. Только после усвоения этого раздела будущих врачей допускали к постижению величайшего таинства — обучению лечить больных.

Из исторических документов известно, что в древнем мире знаниями и умениями в различных областях человеческой деятельности чаще всего обладали служители религиозных культов. Науки, в том числе и медицина, первоначально зародились и развивались в храмах. Многим культурам древнего мира свойственны представления о том, что искусство врачевания было даровано людям богами.

В древности врачи представляли собой особую касту, они занимали высокое социальное положение и пользовались большим уважением и почетом. Они были обязаны строго соблюдать высокие этические требования и профессиональные идеалы, а также нормы личной жизни. Одежда, речь, поведение и манеры — все должно подтверждать исключительный статус врача. С той же целью они оберегали свои знания и умения от непосвященных.

При раскопках в Месопотамии была найдена глиняная клинописная табличка, относящаяся к III тысячелетию до н. э., в которой написано: *«Дай знающему показать свои секреты магических знаний; непосвященный да не увидит их. Что касается сына, которому ты покровительствуешь, то заставь его поклясться именем бога … а затем расскажи ему все»*.

Древние целители Шумера сложные лекарственные прописи, составленные из растений, минералов и тканей животных, записывали на глиняных табличках. Они использовали тимьян, горчицу, иглы пихты и сосны, листья ивы, соки и плоды фигового дерева, сливы, груши, можжевельника, опий; из минералов — глину, асфальт, серу, сурьму, медь, ртуть, мышьяк, поваренную соль; для изготовления лекарств брали молоко, кожу, шерсть, копыта и внутренние органы животных.

Древнешумерские врачи имели свою печать, представляющую собой небольшой каменный цилиндр, покрытый резьбой, который носили на шее. При использовании цилиндр прокатывали по влажной глине. Сохранилась печать врача Ур-Лугаль-Эдине из города Лугаш, относящаяся к XXIV веку до н. э. На ней изображен сам доктор, сосуды для приготовления лекарств и хирургические инструменты.

На глиняных табличках сохранился образец древнешумерской врачебной лекарственной прописи: *«Перемешать и просеять растолченный панцирь черепахи, побеги растения нага, соль и горчицу. Омыть больное место крепким пивом и горячей водой; растереть больное место приготовленным составом, после чего натереть растительным маслом и обложить растертыми в порошок иглами пихты»*.

Ученым удалось расшифровать и ряд других закодированных древних лекарственных прописей. Вот образец древнеегипетской прописи, взятой из известного папируса Эберса (XVI век до н. э.): *«Возьми одну часть собачей лапы, две части ослиных копыт, три части крови черного быка и вари это в достаточном количестве касторового масла, а затем энергично втирай в кожу головы»*.

По-видимому, указанное лекарственное средство предписывалось использовать при выпадении и поседении волос. Даже при беглом знакомстве с представленной лекарственной прописью видно, что она написана в повелительном наклонении с перечислением всех составных частей лекарства и их дозировок, с приказанием (учитель имел право приказывать ученику!), как приготовить лекарственное средство и назначить его больному.

Сложившаяся структура лекарственных прописей, первоначально предназначенных для учеников врача, была в последующем использована врачами при написании записок (рецептов) в аптеку, где по их предписанию изготавливали и продавали больному необходимые лекарства.

Согласно имеющимся письменным источникам, первая в мире аптека была открыта в Багдаде в 754 г. (этот год считается официальной датой разделения медицинской профессии на лечебное дело и фармацию). Однако известно, что еще в III веке н. э. в Риме были лица, которые занимались только изготовлением лекарств и не лечили больных. Их называли «фармакопеусами», а лиц, которые продавали лекарственное сырье, именовали «фармакополами». Об аптеке как месте хранения лекарств имеются упоминания в трудах Гиппократа (400 лет до н. э.). Известный римский врач Клавдий Гален (131—207 г. н. э.) в своих трудах писал об аптеке (от греч. *officina* — мастерская) не только как о месте хранения, но и изготовления лекарственных средств.

В Европе аптеки как самостоятельные учреждения для изготовления лекарств и отпуска их больным людям появились значительно позже, чем на Ближнем Востоке, — только в XI веке. Сначала они были открыты в Испании, находившейся в то время под владычеством Западного Арабского Халифата, затем и в других странах Западной Европы.

В средние века в Европе была создана аптечная монополия, что означало, что аптеку мог открыть только обученный специалист, а лекарства отпускать только в аптеке. В XIII веке появились законы, которые регламентировали права и обязанности врачей и аптекарей, а также устанавливали порядок получения врачебного и фармацевтического образования.

В 1221 г. король Сицилии, Германии и Император Священной Римской империи Фридрих II Гогенштауфен издал закон о разграничении обязанностей врачей и аптекарей и указал на опасность их объединения. Врачам запрещалось изготавливать и продавать лекарства, вступать в сговор с фармацевтами с целью извлечения прибыли, а аптекарям запрещалось лечить больных, то есть каждый должен заниматься только своим, строго определенным делом.

Для стандартизации дозирования лекарственных средств была разработана специальная аптекарская система измерения, которая заимствована из древнеримской и древнегреческой системы мер и весов. Основной единицей веса являлся аптекарский фунт (либра), который делился на 12 унций; 1 унция — на 8 драхм, 1 драхма — на 3 скрупула, 1 скрупул — на 20 гранов. Впервые введенная весовая единица — гран (от лат. *granum* — зерно) была равна весу одного пшеничного зерна.

При переводе на современную метрическую систему русский аптекарский фунт составлял 358,323 г, 1 унция — 29,860 г, 1 драхма — 3,732 г, 1 скрупул — 1,244 г, 1 гран — 62,209 мг.

Только в XX веке аптекарская система измерения была заменена метрической: в Советском Союзе — в 1927 г., в Великобритании — в 1973 г., в США — в 1993 г.

На территории современной Беларуси первые аптеки появились в XVI веке. В переписной книге жителей Пинска за 1561—1563 гг. упоминается аптекарь Станислав. В это же время в Бресте имел аптеку другой аптекарь Станислав, который, как видно из сохранившихся документов, платил за это налоги в магистратуру. Известно, что в 1583 г. цирюльник Генрих Петерсон получил от короля Стефана Батория привелей на организацию аптеки в Бресте. По повелению польского короля Сигизмунда Августа III 28 ноября 1748 г. аптекарю и члену магистрата Яну Давиду Шейбе было разрешено открыть аптеку в Минске «*для поратованья здоровья людей духовного, светского стану в том городе живущих, так и для всего воеводства Минского*».

В России первая аптека была организована в московском Кремле в 1581 г., она обслуживала только царя, его семью и приближенных лиц. Для широких слоев населения первая аптека в России была организована в Москве только в 1672 г., ей вменялось в обязанности *«продавать спирты, водки и всякие лекарства всех чинов людям по указанной книге»*.

В России 29 сентября 1789 г. был издан «Аптекарский Устав», жестко регламентирующий деятельность аптек и аптекарей. В отношении последних в Уставе сказано, что *«аптекарь, как примерный гражданин, хранящий верность присяге, должен быть искусен, честен, благоразумен, трезв, прилежен, в любое время быть готовым и исполняющим свое звание ко всеобщему благу»*.

«Аптекарь должен быть очень внимателен, чтобы изготавливаемые лекарства ингредиентами и весом точно соответствовали назначению врача, чтобы этим была предотвращена любая погрешность, могущая подвергнуть опасности здоровье и жизнь больного человека, и обесславить доброе имя врача».

В п. 19 Устава записано: *«Аптекарям запрещается назначать для больных лекарства и лечить их»*.

По мере роста количества аптек постоянно совершенствовались и правила оформления рецептов, которые во всех цивилизованных странах писались только на латинском языке до XX века. В Лондонском музее сохранился образец врачебного рецепта XI века, который начинался со слов *«Cum Deo — С Богом»*. Позже эти слова были заменены соответствующими символами: «†» и «#». Впоследствии символ «#» стали использовать для разделения рецептов, которые выписывали на одном рецептурном бланке.

В рукописи романа «Арап Петра Великого» сохранился медицинский рецепт, написанный А. С. Пушкиным на латинском языке:

Возьми:

Воды дистиллированной, мятной.

Алкоголя Копайского бальзама (сока деревьев рода Копайфера).

Сиропа каменной руты (папоротника рода Адиантум) поровну, по 2 унции.

Флердоранжевой воды (ароматной воды цветков померанца).

Спирта, обработанного азотной кислотой, поровну, по 1 драхме.

Смешай.

Постоянно совершенствовалась технология получения различных лекарственных форм, а одновременно с ней изменялись структура и состав лекарственных прописей, которые становились все более сложными и тоже нередко зашифровывались.

За раскрытие секретов рецептурных прописей их создатели нередко требовали большие вознаграждения. Так из истории известно, что английский аптекарь Роберт Тэблор продал секрет «порошка иезуитов» (измельченная кора хинного дерева), применявшегося для лечения малярии, французскому королю Людовику IV за 2 тыс. луидоров и 1 тыс. ливров годовой ренты.

Стабильная структура оформления врачебных рецептов сложилась в первой половине XIX века и существенно не изменилась к настоящему времени.

На протяжении многих веков лекарства для пациентов готовили в аптеках в индивидуальном порядке по именным рецептам врача, который составлял их самостоятельно, используя свои знания и опыт в лечении пациентов. Такие рецептурные прописи получили название магистральных (от лат. *magister* — учитель, руководитель, начальник).

Относительно редко использовали так называемые мануальные прописи (от лат. *manus* — рука), под которыми понимали сложные лекарства, составленные известными врачами, которые зарекомендовали себя хорошо на практике. Примером такой прописи является линимент А. В. Вишневского.

Лекарства по мануальным прописям могли готовиться впрок, обычно небольшими партиями, поскольку они, как правило, не содержали ядовитых и сильнодействующих ингредиентов, то их нередко реализовывали без рецепта врача.

Положение дел на фармацевтическом рынке коренным образом изменилось в XX веке, когда лекарства стали производиться в массовых количествах на заводах. Существовавшая длительное время как основная, аптечная технология стала мало востребованной.

Параллельно изменялись и правила прописывания рецептов врача. В настоящее время крайне редко встречаются магистральные и сложные прописи рецептов. Обычно используют сокращенные варианты, поскольку сейчас нет опасности, что аптекарь может произвольно изменить дозу лекарства в лекарственной форме заводского изготовления.

Рецепт является медицинским документом особой важности, отображающим весь сложный процесс мышления врача при лечении больного. Следует всегда помнить, что рецепт является отражением эрудиции доктора. Неправильно или небрежно выписанный

рецепт свидетельствует о недостаточной профессиональной подготовке врача, о его нерадивом отношении к выполнению своих прямых функциональных обязанностей. По оформлению рецепта и его содержанию у окружающих медицинских работников (врачи, фармацевты, фельдшеры и медсестры) и пациентов складываются первые впечатления о профессиональной квалификации специалиста.

Рецепт — это финансовый документ, по которому в аптеке рассчитывают стоимость лекарственного средства для пациента. Он служит также основанием для расчетов между учреждением здравоохранения и аптекой в случаях бесплатного или льготного отпуска лекарственных средств амбулаторным пациентам.

Рецепт — чрезвычайно важный психотерапевтический фактор, магическое средство воздействия на организм человека. Уже только само получение пациентом рецепта врача с выписанным ему лекарственным препаратом повышает угнетенное настроение тяжело больного человека, вселяет в него надежду на выздоровление. Для других получение рецепта — тяжелый удар по психике, крушение их фантазий о своем бессмертии и призрачной надежды на то, что с ними ничего «страшного» случиться не может.

О священнодействии врача в процессе выписки и выдачи рецепта пациенту очень красочно написал 200 лет назад известный российский терапевт М. Я. Мудров: *«Рецепт должно писать четким почерком и прочитать его два раза внимательно, прежде чем отдать его больному. А затем растолковать больному вкус лекарства, цвет, запах и действие оного, и тогда больной будет принимать его с восхищением, а сие восхищение, радость и уверенность, иногда полезнее самого лекарства».*

Знание правил прописывания лекарственных препаратов в рецептах обязательно для врача-лечебника любой специальности. Нигде так не вреден шаблон, как при назначении лекарственных средств. Каждый пациент индивидуален и требует эксклюзивного подхода со стороны лечащего врача. Если врач недостаточно глубоко знает клиническую фармакологию лекарственных средств, то он может выписывать ненужные, а иногда и опасные препараты, без учета их фармакокинетики и фармакодинамики, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Поэтому даже формальное знание врачом методики выписывания рецепта не дает гарантии, что пациенту будет назначена эффективная и безопасная лекарственная терапия.

Неверно выписанный в рецепте лекарственный препарат может причинить вред, ухудшить состояние человека и даже вызвать отравление со смертельным исходом. В таких случаях выписанный врачом рецепт может квалифицироваться следователем как юридический документ.

Рецепт врача должен содержать данные, которые необходимы фармацевту для выдачи (изготовления) лекарственного препарата пациенту определенного возраста и разъяснения, как следует его использовать. Кроме того, в рецепте указывается фамилия врача, его адрес и телефон, чтобы фармацевт имел возможность быстро уточнить интересующие его сведения по отпуску лекарственных препаратов.

Различают простые рецепты, в состав которых входит одно лекарственное вещество, и сложные.

Структура сложного рецепта состоит из 5 основных частей.

1. Inscriptio — надпись, в которой указаны наименование учреждения здравоохранения, адрес и телефон; фамилия и инициалы пациента, его возраст; дата, когда выписан рецепт; фамилия и инициалы врача, выписавшего рецепт.

2. Invocatio — обращение врача к фармацевту, выраженное сокращенным словом *Rp.* (повелительное наклонение латинского глагола *Recipe* — возьми) и обозначением лекарственных веществ — *Designatio materiarum, seu Ordonatio*.

В сложном рецепте на первом месте выписывается ***basis, seu remedium cardinale*** — главное средство, на фармакологический эффект которого врач рассчитывает прежде всего. На втором месте указывается ***remedium adiuvans*** — вспомогательное средство, которое усиливает действие основного, или же наоборот ослабляет его фармакологические эффекты, уменьшает нежелательные, побочные явления.

В тех случаях, когда имеется необходимость улучшить вкус лекарства или уменьшить его раздражающее действие, придать необходимый цвет, нивелировать неприятный запах и т. п., выписывают ***remedium corrigens*** (корригирующее, исправляющее средство).

Завершается перечисление компонентов сложного рецепта прописыванием ***remedium constituens*** — формообразующее средство, которое придает лекарству желательную лекарственную форму, однако выраженной фармакологической активностью, как правило, не обладает.

3. Subscriptio, seu praescriptio — предписание фармацевту о способе изготовления лекарства с указанием, в какой лекарственной форме, посуде, упаковке и в каком количестве следует выдать пациенту.

4. Signatura — обозначение, предназначенное для пациента, в котором указывается режим дозирования лекарственного препарата: куда, сколько и как часто применять. В некоторых случаях более подробно описываются особенности использования прописанного лекарства.

5. Подпись врача, заверенная его *личной печатью.*

Правила выписывания рецептов врача и порядок отпуска лекарственных препаратов пациентам из аптек в нашей стране регламентированы специальной инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь (в ред. постановления Минздрава № 181 от 31.10.2008). Рецепт выписывается чернилами или шариковой ручкой, четким и разборчивым почерком. Исправления в рецепте врача не допускаются!

Важность разборчивого написания рецептов трудно переоценить. Небрежный почерк врача при выписывании рецепта может привести к трагедии. Есть публикации о том, когда фармацевт не смог правиль-

но прочесть каракули с указанием названия лекарственного средства, фамилии и адреса врача, который выписал рецепт, что не позволило ему получить необходимые разъяснения, и он выдал пациенту лекарственный препарат со сходным названием, что привело к трагическому исходу. Для предотвращения подобных случаев врач должен выписывать рецепт разборчивым почерком (можно печатными буквами или же с помощью принтера).

Врач при выписке рецепта обязан: заполнять все предусмотренные в нем графы; четко обозначать оттиски штампа и печатей организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя; заверять его подписью и своей личной печатью.

Рецепт врача выписывается на русском (белорусском) языке, *Invocatio*, *Designatio materiarum* и *Subscriptio* — на латинском.

Дозирование лекарственных средств в рецепте осуществляется в весовых (граммы — г; g) или в объемных (миллилитры — мл; ml) единицах, а также в единицах активности (действия) — ЕД; IU.

Количество лекарственного вещества в рецепте указывается на правой стороне рецептурного бланка рядом с наименованием лекарственного ингредиента (или на одну строчку ниже). Следует всегда помнить, что после целого числа граммов всегда необходимо ставить запятую, даже в тех случаях, когда лекарство дозируется целыми числами, без дробных долей грамма (то есть после запятой пишется ноль). К месту поставленной запятой при указании дозировок лекарственных препаратов следует относиться чрезвычайно серьезно. Запятая, поставленная не на нужном месте может резко уменьшить лечебный эффект препарата или наоборот усилить, вплоть до возникновения токсических проявлений, что может нанести ущерб здоровью пациента или даже привести к летальному исходу.

В последнее время врачи в рецептах при обозначении дозы лекарственного средства, которая составляет меньше 1 г, очень часто указывают ее в миллиграммах, что более удобно и вполне допустимо.

При выписывании в рецепте двух и более лекарственных веществ в одинаковой дозировке, цифровая величина дозы пишется только один раз после названия последнего лекарственного ингредиента. Перед указанием этой дозы пишется слово «*ana*» (поровну), что означает, что указанное количество относится ко всем лекарственным веществам.

В том случае, когда врач желает повторить рецепт, не делая новой прописи, то он пишет вверху на рецептурном бланке *«Repetatur!»* («Повторить!»), датируя это обращение числом и подкрепляя его личной подписью. Если доктор заранее знает, что выписанного лекарства не хватит пациенту на курс лечения и потребуется обязательное повторение, однако он не может одномоментно выписать требуемое количество лекарственного препарата, который содержит ядовитые, сильнодействующие или же нестойкие вещества, то он на рецепте может написать «*Repetatur bis, seu tres*!» («Повторить дважды или трижды!»). В таких случаях лекарственный препарат может быть отпущен повторно из аптеки, без дополнительной врачебной прописи. Когда врач по каким-либо соображениям не желает, чтобы лекарство было отпущено повторно, то он должен написать вверху на рецептурном бланке *«Non repetatur!»* («Не повторять!»).

При необходимости экстренного приготовления по рецепту врача и реализации пациенту лекарственных средств аптечного изготовления в верхней части рецепта указываются обозначения *«Cito!»* («Срочно!»), *«Statim!»* («Немедленно!»).

Выписывая рецепт на изготавливаемое в аптеке лекарственное средство списка «А» или «Б» в дозе, превышающей высшую разовую дозу, врач обязан указать дозу прописью, поставить восклицательный знак и подкрепить его личной подписью.

При выписке рецепта врача разрешается использование основных рецептурных сокращений на латинском языке, указанных в приложении к Инструкции. Сокращения следует оканчивать на согласную букву. Если рядом стоят две согласных буквы, то сокращения оканчиваются на второй согласной букве (табл. 1).

Запрещается сокращать наименования (названия) лекарственных средств, не позволяющих установить, какой именно препарат выписан в рецепте врача.

Для выписки рецептов установлены специальные формы рецептурных бланков, которые изготавливаются типографским способом.

Для выписки рецепта формы 1 допускается использование бланка рецепта врача, отпечатанного с использованием компьютерных технологий или клише. Штамп организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя может наноситься печатным способом.

На бланке рецепта формы 1 выписывают: одно лекарственное средство, рецепт врача на которое остается в аптеке; два лекарственных средства (за исключением лекарственных средств, требующих растворения при медицинском применении; в этом случае растворитель может быть выписан третьим), рецепт врача на которые возвращается больному.

Наркотические средства, выписываются на специальных (розового цвета) бланках, предусматривающих защиту от подделки, имеющих серию и индивидуальный номер.

На бланке рецепта формы 2 выписывается только одно наркотическое средство.

Рецепт врача, выписанный на бланке формы 2, дополнительно подписывается руководителем учреждения здравоохранения или его заместителем по медицинской части и заверяется круглой печатью организации. Номер бланка рецепта формы 2 указывается в медицинской документации пациента, которому выписано наркотическое средство.

Наркотические средства реализуются в аптеках, расположенных в пределах административно-территориальных единиц, на территории которых находятся учреждения здравоохранения, врачи которых выписали рецепт на наркотическое средство.

Срок действия рецепта на наркотические средства, выписанные на бланке рецепта формы 2, составляет

Таблица 1

Основные рецептурные сокращения на латинском языке

Название на латинском языке	Сокращение	Перевод на русский язык
ana	*āā*	по, поровну
acidum	*ac.*	кислота
aqua destillata	*aq. destill.*	вода очищенная
capsula	*caps.*	капсула
cortex	*cort.*	кора
Da. Signa	*D.S.*	выдай, обозначь
Da tales doses Numero	*D. t. d. N.*	выдай таких доз числом
emulsum	*emuls.*	эмульсия
extractum	*extr.*	экстракт, вытяжка
flos	*fl.*	цветок
folium	*fol.*	лист
fructus	*fruct.*	плод
gutta, guttae	*gtt.*	капля, капли
infusum	*inf.*	настой
in ampullis	*in amp.*	в ампулах
in tab(u)lettis	*in tab.*	в таблетках
linimentum	*lin.*	жидкая мазь
liquor	*liq.*	жидкость
Misce. Da.	*M.D.*	Смешай. Выдай.
Misce, ut fiat	*M.f.*	Смешай, чтобы образовалось
mixtura	*mixt.*	микстура
oleum	*ol.*	масло (жидкое)
pasta	*past.*	паста
pulvis	*pulv.*	порошок
quantum satis	*q. s.*	сколько достаточно
radix	*r., rad.*	корень
Recipe	*Rp.*	Возьми
Repete	*Rep.*	Повтори
rhizoma	*rhiz.*	корневище
Signa	*S.*	Обозначь
semen	*sem.*	семя
sirupus	*sir.*	сироп
species	*spec.*	сбор
spiritus	*spir.*	спирт
Sterilis	*Steril.*	Стерильный
solutio	*sol.*	раствор
suppositorium	*supp.*	свеча
suspensio	*susp.*	суспензия, взвесь
vitrum	*vitr.*	склянка
tinctura	*t-ra, tinct.*	настойка
unguentum	*ung.*	мазь

5 дней. Исчисление срока действия рецепта врача начинается со дня его выписки.

Аптеки, осуществляющие реализацию наркотических средств по рецептам врача, оформленным на бланках рецепта для выписки наркотических средств, обеспечиваются образцами оттисков печатей, подписей врачей, работающих в учреждении здравоохранения и выписывающих наркотические средства.

Руководители учреждений здравоохранения, финансируемых из бюджета, обязаны ежегодно направлять в аптеку списки лиц, страдающих хроническими заболеваниями, которым выписываются наркотические средства, и должны обновлять эти списки по мере необходимости.

При выписке пациенту наркотических средств в виде трансдермальных лекарственных форм впервые врач обязан сделать отметку в медицинской документации пациента о том, что данный препарат назначается в первый раз. В последующем для выписки нового рецепта врача на наркотические средства в виде трансдермальных лекарственных форм пациент должен сдать врачу использованные трансдермальные пластыри. Их количество врач обязан сверить с записями в медицинской документации и сделать отметку об использовании ранее выписанных трансдермальных лекарственных форм.

Наркотические лекарственные средства отпускаются пациентам в аптеках в количествах, не превышающих норму единовременной реализации по одному рецепту врача (табл. 2).

Для лечения инкурабельных пациентов количество наркотических средств, выписываемых в одном рецепте врача, может быть увеличено в 2 раза по сравнению с их количеством, указанным в табл. 2. В этих случаях в рецепте врача должна быть дополнительная надпись: «По специальному назначению», заверенной подписью и личной печатью врача.

Для выписки рецепта врача на психотропные препараты, а также на лекарственные средства, обладающие анаболической активностью, используются специальные рецептурные бланки (форма 3). Как и бланки для выписки наркотических средств, они изготавливаются на специальных предприятиях на специальной бумаге желтого цвета с защитными знаками, исключающими возможность их подделки, имеют серию и индивидуальный номер.

На одном бланке рецепта врача формы 3 выписывается только одно наименование психотропного препарата или лекарственного средства, обладающего анаболической активностью.

Таблица 2

Нормы выписывания наркотических средств в рецепте врача

Название наркотического средства	Предельно допустимая норма единовременной реализации
Бупренорфин	0,1 г
Декстропропоксифен	1,3 г
Гидроморфон в таблетках пролонгированного действия (8 мг; 16 мг; 32 мг; 64 мг)	по 7 табл.
Кодеин	0,2 г
Морфин	0,1 г
Морфин, таблетки с продолжительностью действия не менее 12 ч: (10 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг; 200 мг)	по 10 табл.
Тримеперидин	250 мг
Фентанил, трансдермальная лекарственная форма (пластыри) (12,5 мкг/ч; 25 мкг/ч; 50 мкг/ч; 75 мкг/ч; 100 мкг/ч)	по 5 пластырей
Фентанил, таблетки сублингвальные (100 мкг; 200 мкг; 300 мкг; 400 мкг; 600 мкг; 800 мкг)	по 10 табл.

Срок действия рецепта на психотропные и анаболические средства, выписанные на бланке рецепта формы 3, составляет 30 дней.

Психотропные вещества, на которые не установлены нормы единовременной реализации по одному рецепту врача, отпускаются в аптеках в количестве, указанном в рецепте врача (табл. 3, 4).

Приказом Минздрава Республики Беларусь к лекарственным средствам, обладающим анаболической активностью, отнесены: даназол, местеролон, метилтестостерон, нандролон, соматотропин, тестостерон, тиболон.

Этиловый спирт выписывается на обычном рецептурном бланке (форма 1) и отпускается пациентам в аптеках в количествах, не превышающих норму единовременной реализации по одному рецепту врача (табл. 5).

Лекарственные препараты, а также перевязочные материалы, отпускаемые из аптек бесплатно или на льготных условиях, выписываются на рецептурных бланках специального образца. Они, как и бланки формы 2 и 3, изготавливаются на специальных государственных предприятиях, на особой бумаге по технологиям, исключающим возможность подделки, указывается серия и индивидуальный номер.

На бланке льготного рецепта выписывается только одно лекарственное средство.

При выписке на бланке льготного рецепта основных лекарственных средств, назначаемых по решению консилиума, включенных в утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Перечень основных лекарственных средств» заключение консилиума вносится в медицинскую документацию пациента.

При выписке на льготных рецептах лекарственных наркотических, психотропных и анаболических средств врач должен выписать 2 рецепта: один — на рецептурном бланке формы 2 или формы 3, другой — на бланке льготного рецепта.

В отдельных случаях, когда в аптеке отсутствует указанная в рецептах формы 1 и 3 дозировка лекарственного средства, фармацевтический работник имеет право (с согласия пациента) заменить иной дозировкой прописанного препарата. При этом общее количество реализованного лекарственного средства или психотропного вещества должно соответствовать выписанному в рецепте врача количеству с учетом дозировки и лекарственной формы.

Заменять наркотические средства, выписанные на бланках рецепта врача для выписки наркотических средств (форма 2), запрещается. Если на момент обращения в аптеке отсутствует лекарственное средство, выписанное в рецептах формы 1 и 2, фармацевтический работник имеет право (с согласия пациента) заменить его аналогичным лекарством с другим торговым названием, за исключением препаратов и психотропных веществ, выписанных на льготных условиях, в том числе бесплатно.

При несогласии пациента на предлагаемую замену фармацевтический работник обязан зафиксировать рецепт в «Журнале регистрации рецептов врача, находящихся на отсроченном обслуживании» и орга-

Таблица 3

Нормы выписывания в рецепте врача лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету

Лекарственное средство	Предельно допустимая норма единовременной реализации
Бензобарбитал	25 г
Комбинированные лекарственные средства, содержащие эфедрин и псевдоэфедрин, в виде сиропа или микстуры	2 флакона
Тианептин	2,3 г
Трамадол	12 г

Таблица 4

Нормы выписывания психотропных средств в рецепте врача

Психотропное лекарственное средство	Предельно допустимая норма единовременной реализации
Алпразолам	45 млг
Диазепам	0,45 г
Диазепам / Циклобарбитал	0,3 г / 3 г
Золпидем	0,6 г
Клонидин	15 млг
Клоназепам	240 млг
Лоразепам	200 млг
Медазепам	1,5 г
Мидазолам	0,9 г
Мультинол (порошок в пакетах)	50 штук
Нитразепам	0, 6 г
Оксазепам	3 г
Псевдоэфедрин	3 г
Т-Федрин	60 табл.
Темазепам	1 г
Теофедрин	30 табл.
Триазолам	15 млг
Феназепам	50 млг
Фенобарбитал	1,5 г
Хлордиазепоксид	1,5 г
Эфедрин	0,6 г

Таблица 5

Нормы единовременной реализации этилового спирта для лекарственных средств, изготовленных в аптеке, или при его реализации в чистом виде

Способ применения этилового спирта	Количество этилового спирта, разрешенное к выписке в одном рецепте врача
Этиловый спирт для изготовления лекарственных средств в аптеке в смеси с другими лекарствами	100 г 96% спирта этилового
Этиловый спирт в чистом виде: для наложения компрессов; для наружного применения 70% во флаконах по 100 мл	100 мл (этиловый спирт различной концентрации) 2 флакона

Таблица 6

Сроки хранения рецептов врача в аптеке

Название лекарственных средств, наркотических средств и психотропных веществ, выписанных в рецепте	Срок хранения рецепта
Наркотические средства, выписанные на бланке врача для выписки наркотических средств	3 года
Лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, выписанные на бланке рецепта врача для выписки лекарственных средств на льготных условиях, в том числе и бесплатно	5 лет
Психотропные вещества, выписанные на бланке рецепта врача для выписки лекарственных средств и психотропных веществ	1 год
Лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету в аптеке	1 год
Лекарственные средства, обладающие анаболической активностью	1 год
Лекарственные средства списка «А», не подлежащие предметно-количественному учету	1 мес
Стероидные гормоны в ампулах	1 мес
Готовые лекарственные средства, содержащие кодеин и декстропропоксифен и не подлежащие предметно-количественному учету (пенталгин, спазмавералгин и др.)	1 мес
Этиловый спирт в чистом виде и в смеси с другими лекарственными средствами	1 мес

низовать лекарственное обеспечение гражданина в течение 5 рабочих дней.

Рецепты на сильнодействующие лекарственные препараты, находящиеся на предметно-количественном учете, а также на формы, содержащие спирт этиловый, остаются в аптеке. Взамен рецепта пациенту выдается сигнатура (от лат. *signo* — указываю, обозначаю) — специальный бланк с косой желтой полоской на лицевой стороне, на котором указано название лекарственного средства и режим его дозирования. Сигнатура не имеет юридической силы (то есть по ней нельзя получить лекарство в аптеке), однако при повторном обращении пациента врач при необходимости сможет выписать новый рецепт.

В соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1323 Министерством здравоохранения предусмотрена возможность одновременного выписывания рецептов на период до 6 мес пациентам, имеющим хронические заболевания, при получении лекарственных средств бесплатно и на льготных условиях, за исключением наркотических, психотропных веществ и этилового спирта, на которые установлены нормы единовременной реализации.

В случае выписывания пациентам наркотических веществ Постановлением дополнительно уточняется, что срок действия рецепта врача (форма 2) составляет 5 дней (письмо Минздрава № 12-2-06/828-1186 от 01.11.2010).

С целью уменьшения нагрузки на врачей на амбулаторном приеме, повышения доступности и качества оказания медицинской помощи, а также лекарственного обеспечения Минздрав Республики Беларусь письмом № 02-3-09/738-378 от 25.12.2011 разрешил одновременно выписывать на бланке формы 1 рецепты с оплатой за полную стоимость на период до 6 мес пациентам, имеющим хронические заболевания, с обязательной записью в левом верхнем углу лицевой стороны рецепта *«Пациенту, имеющему хроническое заболевание»*.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь определены сроки хранения рецептов в аптеке (табл. 6).

Неправильно выписанные рецепты врача погашаются штампом аптеки «Рецепт недействителен» и регистрируются в журнале учета неправильно выписанных рецептов врача, о чем руководитель аптеки ежемесячно сообщает в учреждение здравоохранения или индивидуальному предпринимателю для принятия мер в отношении врача, который выписал рецепт.

Запрещается выписывать рецепты врача на лекарственные средства, не зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном порядке, а также по просьбе пациентов и (или) их родственников, без осмотра пациента и установления диагноза.

Выписывание рецептов на приобретение лекарств является неотъемлемой частью деятельности врача, который не только должен хорошо знать фармакологические свойства назначаемых им препаратов, но также диагноз и индивидуальные особенности пациента, которому они предназначены.

При этом врач всегда обязан помнить, что лечение — это просто подбор необходимого лекарственного средства для конкретного пациента, который доверяет ему свое здоровье, а нередко и свою жизнь; и он должен постоянно чувствовать огромную ответственность за свои действия и использовать все знания и опыт, мастерство и мудрость для того, чтобы помочь больному.

Наши познания об окружающем мире постоянно расширяются и совершенствуются. Это касается всех областей деятельности человека, в том числе и медицины. На основе современных научных достижений в медицинскую практику внедряются новые методы диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе и тех, которые еще недавно считались неизлечимыми. Современные технологии привнесли революционные изменения во все сферы человеческой деятельности. Компьютерная диагностика и лечение заболеваний становится рутинной практикой врача.

Одним из элементов глобальной компьютеризации медицины явилось создание электронного рецепта *(digital prescription*). Технически он представляет собой электронный документ, предназначенный для получения пациентом лекарственного препарата в аптеке. Он снабжен электронной подписью врача, что позволяет идентифицировать его аутентичность. Его

не выдают на руки пациенту, а отправляют электронной почтой непосредственно в аптеку, где больной человек, предъявив удостоверение личности, может получить необходимые лекарственные препараты.

Электронный рецепт снабжен штрих-кодом, в котором закодированы данные врача, фамилия пациента и его диагноз, дата выписки рецепта, наименование препарата, режим его дозирования. Аптечные учреждения при помощи сканера штрих-кода смогут считывать необходимую информацию, что значительно быстрее и надежнее, чем внесение данных вручную.

Внедрение электронного рецепта в практику врача позволит существенно улучшить качество врачебной помощи пациентам и, при наличии в компьютере врача базы данных о лекарственных средствах, полностью исключить вероятность ошибок при выписывании названий и форм выпуска лекарственных препаратов. Он будет способствовать оптимизации и сокращению времени, которое тратит врач на выписку и регистрацию рецептов, что позволит уделять больше внимания пациенту. Все электронные рецепты врачей будут постоянно храниться в электронной карте пациента, что позволит избежать дублирования препаратов, а также проявлений лекарственной несовместимости при выписывании нескольких лекарств одному человеку разными специалистами, в случае необходимости всегда будет возможность проверить обоснованность и правильность их выписки.

Электронный рецепт существенно облегчит труд фармацевтических работников в аптеке. Безбумажный рецепт полностью исключает вероятность ошибки при выдаче лекарственных препаратов, поскольку фармацевту не надо будет «расшифровывать» неразборчивый почерк врача. Электронный рецепт позволит совершенствовать в аптеке систему учета и отпуска лекарственных средств.

Для организаторов здравоохранения введение электронных рецептов позволит совершенствовать контроль за назначением лекарственных средств каждым врачом конкретному пациенту, что особенно важно при выписывании их на бланках формы 2 и 3, а также на бланках рецептов льготного лекарственного обеспечения. Внедрение электронных рецептов позволит осуществлять перманентный контроль за расходованием финансовых средств, предназначенных на закупку лекарств.

Электронный рецепт создает много преимуществ и для пациентов, которым для приобретения лекарств не нужно будет всегда предъявлять бумажный рецепт, а они смогут по удостоверению личности получить препарат в любой аптеке, имеющей электронную почту. Защита прав личности неприкосновенна, только сам пациент будет иметь право проверить личную информацию в электронной базе данных, а также узнать, кто и когда ее мог использовать. По личному разрешению пациента лекарство по электронному рецепту сможет получить доверенное лицо. Лица, страдающие хроническими заболеваниями, будут иметь возможность получать рецепты на лекарственные препараты, которые они принимают на постоянной основе, без визита к врачу, а после обращения к нему по электронной почте. Врач выпишет ему электронный рецепт на необходимый лекарственный препарат, скрепит его личной электронной или биометрической подписью (отпечаток пальца) и разошлет его по всем аптекам.

Электронный рецепт усложнит жизнь разного рода мошенникам, поскольку пациенты не получат на руки никаких документов, поэтому нельзя будет сделать их копию. Он сделает практически невозможным несанкционированный доступ к ядовитым, наркотическим и психотропным средствам, анаболическим стероидам и спортивным допингам.

В настоящее время электронные рецепты широко используют в своей деятельности врачи США, Италии, Испании, Финляндии, Эстонии и ряда других стран. В Республике Беларусь ведется подготовительная работа по внедрению электронных рецептов в практику здравоохранения. На базе 29-й и 34-й городских поликлиник Минска отработаны технологии использования электронных рецептов лечащими врачами. Основным сдерживающим фактором повсеместного внедрения электронных рецептов являются технические возможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гореньков В. Ф. Фармация Беларуси XX века.— Минск, 2001.

2. Грицкевич В. П. С факелом Гиппократа: из истории белорусской медицины.— Минск, 1987.

3. Завидова С. С., Кондратьева М. Н. // Ремедиум.— 2001.— № 10.— С. 58—60.

4. Кветной М. В. От Гиппократа до Хьюмтрена.— М., 2008.

5. Марчукова С. М. Медицина в зеркале истории.— М., 2003.

6. Лесиовская Е. Е., Пастушенков Л. В. Фармакотерапия с основами фитотерапии.— М., 2003.

7. Реутская Л. А., Шарабчиев Ю. Т., Дудина Т. В. и др. // Медико-социальная экология личности: Материалы II Междунар. конф.— Минск, 2004.— С. 210—211.

8. Прогресс в разработке лекарств и развитие клинической фармакологии в XX веке: историч. обзор // Фарматека.— 2001.— № 7.— С. 3—10.

9. Чентли Э. Проблемные лекарства.— Рига, 1998.

10. Cohen M. R., Davis N. M. // Hosp. Pharm.— 1992.— Vol. 27.— P. 513—528.

Поступила 26.10.12.

DOCTOR'S RECIPE: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW

M. K. Kevra

A literature concerning the doctor's prescription history has been reviewed and the principles of a medicinal agent prescription and order of sale at the Republic of Belarus pharmacies are presented. The perspectives of electronic prescription use in medical practice are demonstrated.

Key words: *doctor's prescription, principle of prescription, drugs, pharmacy, electronic prescription.*

Адрес для корреспонденции:
Кевра Михаил Константинович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 208-27-71.

В. В. ПОНОМАРЕВ, А. В. АНТОШИН, Ю. В. СЫТЫЙ, А. Е. БАРАНОВСКИЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМАНТАДИНА СУЛЬФАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, 5-я клиническая больница Минска

Цель исследования. *Изучить клинические проявления острейшего периода тяжелой черепно-мозговой травмы, оценить переносимость и безопасность амантадина сульфата.*

Материал и методы. *Наблюдали 60 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в острейший период, находившихся в нейрореанимационном отделении 5-й городской клинической больницы Минска с января по ноябрь 2012 г. Выделено две группы (основная и контрольная) пациентов, равнозначные по возрасту, полу и клиническим проявлениям. Эффективность лечения оценивали по динамике уровня сознания (шкала комы Глазго), канадской неврологической шкале, нарушению витальных функций (стабильность гемодинамики и дыхания).*

Результаты. *Назначена стандартная консервативная терапия, в 73,3% случаев больные подвергались оперативным вмешательствам. Пациенты основной группы в первые 3-е суток после поступления получали амантадина сульфат в дозе 200 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки.*

Заключение. *Установлено, что включение амантадина сульфата в стандартную консервативную терапию при тяжелой черепно-мозговой травме приводит к улучшению уровня сознания, уменьшению неврологического дефицита, восстановлению системной гемодинамики и спонтанного дыхания, снижению смертности.*

Ключевые слова: *тяжелая черепно-мозговая травма, амантадина сульфат, нейропротекция.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — повреждение механической энергией костей черепа и внутричерепного содержимого (головной мозг, мозговые оболочки, сосуды, черепные нервы). Актуальность проблемы связана с тем, что ЧМТ составляют 30—40% всех травм (ежегодно в мире регистрируют около 10 млн случаев, среди пострадавших преобладают мужчины молодого, среднего возраста, пик приходится на 20—50 лет) [1, 4, 6].

Согласно современной классификации все ЧМТ делят по степени тяжести (легкая, средняя и тяжелая). По отношению к повреждению апоневроза разделяют на закрытые и открытые ЧМТ; среди последних выделяют проникающую травму (с повреждением твердой мозговой оболочки). По сочетанию повреждений ЧМТ делят на изолированную (страдает только головной мозг), сочетанную (с внечерепными повреждениями) и комбинированную (с ожогами, лучевой болезнью, отравлениями и др.) [5]. По этиологии различают бытовые ЧМТ (чаще на фоне употребления алкоголя); производственные (отличаются длительной временной и часто стойкой нетрудоспособностью); автомобильные; криминальные (нередко завершаются посттравматическим стрессовым расстройством); военные; железнодорожные (обычно несовместимые с жизнью); вторичные ЧМТ, полученные в момент эпилептического припадка или синкопа (приводят к усугублению течения основного процесса) [1].

К тяжелой ЧМТ относят тяжелые ушибы головного мозга; его сдавление гематомами или гигромами; переломы костей свода и (или) основания черепа; массивные субарахноидальные кровоизлияния; пневмоцефалию и диффузное аксональное повреждение [3, 4, 6]. В течение тяжелой ЧМТ выделяют несколько периодов, среди которых важнейшее значение имеет острейший (1—7-е сутки после факта травмы). Особая специфика диагностики и лечения пациентов в этот период связана с тем, что патология представляет междисциплинарную проблему, в решении которой участвуют врачи различных специальностей: нейрохирурги, специалисты по лучевой диагностике, анестезиологи-реаниматологи.

Патогенез тяжелой ЧМТ складывается из сочетания многих факторов, к числу которых относят гибель нейронов и глии в области травмы; нарушение межнейрональных связей между отдельными долями и полушариями головного мозга; развитие дисбаланса основных нейромедиаторов, в том числе между дофамином и глутаматом; эндогенную интоксикацию за счет протеолиза разрушенных тканей; цитотоксический отек мозга; сосудистый спазм, вторичную ишемию и дислокацию мозга в пределах полости черепа [4, 5]. Важной особенностью формирования тяжелой ЧМТ является возможность повреждения структур головного мозга не только в месте травмы, но и нередко на отдалении. Для объяснения механизма противоударных повреждений мозга предложены теории взаимоудара «череп—мозг», «передачи силовых волн через мозг и кости черепа», «ударной волны», «вибрационная теория» [1]. Однако в настоящее время наиболее общепринятой является теория «градиента давления», согласно которой вследствие травмы при смещении по инерции мозга на противоположной травмирующему воздействию стороне образуется зона разреженного давления, оказывающая присасывающее и повреждающее действие [5].

В диагностике тяжелой ЧМТ большую роль отводят анамнезу, который чаще собирают со слов пациента либо свидетелей; оценке уровня сознания по шкале комы Глазго; внимательному внешнему осмотру черепа; объективным данным (пульс, АД, частота дыханий); неврологическому осмотру; консультации окулиста с целью выявления застоя дисков зрительных нервов или гемианопсии; рентгенограмме черепа; лабораторным данным (уровень алкоголя, глюкозы в крови) и показаниям для выполнения люмбальной пункции. Золотым стандартом в выявлении тяжелой ЧМТ считают проведение спиральной компьютер-

ной томографии (СКТ). В исключительных случаях при невозможности выполнения КТ пациенту накладывают диагностические фрезевые отверстия [5].

При лечении тяжелой ЧМТ наряду с оперативными вмешательствами используют контроль и коррекцию локальной и системной гемодинамики, дыхания, внутричерепного давления, повторные (санационные) люмбальные пункции, симптоматическую и нейропротективную терапию [5]. Среди большого количества медикаментов, обладающих нейропротективным механизмом действия, внимание исследователей привлек препарат амантадина сульфат («ПК-мерц»). Этот препарат в течение многих лет с успехом применяется для лечения всех видов паркинсонизма в связи с улучшением дофаминергической передачи в ЦНС за счет стимуляции выработки дофамина и угнетения его обратного захвата. Интерес к амантадина сульфату отчасти объясняют выявлением его новых эффектов. Установлено, что «ПК-мерц» одновременно является антагонистом NMDA-рецепторов, препятствует их гиперстимуляции и подавляет возбуждающую трансмиттерную систему [8—10]. Препарат поддерживает равновесие между тормозными и возбуждающими процессами в ЦНС, предупреждает повреждение нейронов, улучшает уровень нарушений сознания (вигильности) [2]. Преимуществом лекарственного средства «ПК-мерц» является наличие таблетированной (по 200 мг) формы и инъекционной (200 мг в 500 мл раствора), которая позволяет проводить длительные инфузии.

С января по ноябрь 2012 г. на базе отделения интенсивной терапии и реанимации № 1 5-й городской клинической больницы Минска проведено клиническое испытание инфузионной формы препарата «ПК-мерц» в комплексном лечении пациентов с тяжелой ЧМТ.

Цель исследования — определить спектр клинических проявлений острейшего периода тяжелой ЧМТ, оценить динамику уровня сознания, витальных функций (системная гемодинамика и дыхание), а также изучить переносимость и безопасность препарата «ПК-мерц» в комплексном лечении.

Материал и методы

Проведено параллельное открытое клиническое исследование в 2 группах пациентов (основная и контрольная) с тяжелой ЧМТ, сопоставимых по спектру травматических повреждений, возрасту и полу. Во всех случаях диагноз у пациентов соответствовал международным критериям диагностики тяжелой ЧМТ [6]. Рандомизацию больных по группам проводили методом случайной выборки. Разработана индивидуальная учетная форма, в которую вносили обстоятельства травмы, продолжительность потери сознания, время до начала оказания специализированной помощи, а также сведения об этиологии, механизме травмы и ее клинических проявлениях.

Дизайн исследования включал оценку состояния пациентов при поступлении, а затем на 3-и и 7-е сутки нахождения в реанимационном отделении. Уровень сознания определяли по шкале комы Глазго (ШКГ), неврологический статус — по канадской неврологической шкале (КНШ) в баллах, оценивали стабильность гемодинамики и адекватность спонтанного дыхания [7]. Всем пациентам при поступлении (при необходимости повторно) проводили СКТ на аппарате «Light Speed Pro 32» («GE MEDICAL SYSTEMS»). Выявляли наличие или отсутствие внутричерепных гематом и ушибов мозга, их локализацию, наличие крови или воздуха внутри черепа, признаки отека мозга. Проводили трехмерную реконструкцию для установления переломов свода и (или) основания черепа. По показаниям выполняли люмбальную пункцию с определением состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Наблюдение за состоянием пациентов включало ЭКГ, пульсоксиметрию, измерение АД с помощью кардиомонитора, мониторинг внутричерепного давления, анализ артериальной крови с определением pCO_2 и pO_2, определение осмолярности, концентрации глюкозы, натрия и калия в плазме венозной крови 1—2 раза в сутки. При нестабильной гемодинамике использовали симпатомиметики (дофамин). В случаях неадекватности спонтанного дыхания проводили интубацию трахеи и подключали пациентов к аппаратам для искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По показаниям большая часть госпитализированных обеих групп в 1-е сутки подвергалась оперативным вмешательствам.

Пациенты получали стандартную консервативную терапию согласно протоколам, утвержденным Минздравом Республики Беларусь для лечения тяжелой ЧМТ [6]. С 1—2-х суток поступления пациентам основной группы проводили инфузии препарата «ПК-мерц» в дозе 200 мг (1 флакон) 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение последующих 3 сут. Оценивали эффективность и побочные действия данного препарата. Пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию.

Результаты лечения по количественным оценочным шкалам обработаны с помощью программ Excel и STATISTICA 6.0. Рассчитаны среднее арифметическое и стандартное отклонения. Степень достоверности определяли с помощью t-критерия Стьюдента ($P<0,05$).

Результаты и обсуждение

Основную группу составили 30 пациентов (27 мужчин, 3 женщины), средний возраст которых — 42,7±2,1 года. У 21 (70%) человека — закрытая тяжелая ЧМТ, у 9 (30%) — открытая (в том числе у 2 — с проникающей ЧМТ). Преобладали пациенты с изолированной травмой, лишь у 1 человека ЧМТ носила комбинированный характер, сопровождаясь одновременно переломом стопы.

По механизму развития чаще встречались лица с бытовой ЧМТ (10 человек), связанной с падением с высоты (лестница, велосипед и др.). Криминальный характер травмы отмечен только в 1 случае. У 5 пациентов ЧМТ носила вторичный характер, так как была получена в момент эпилептического приступа. Обращал внимание тот факт, что в 14 случаях обстоятельства травмы не были известны, при этом часть пациентов отрицали наличие ЧМТ или не могли сообщить о ней за счет нарушений сознания либо из-за

алкогольного опьянения (в подавляющем числе бригады скорой помощи доставляли их с диагнозом «Кома неясной этиологии или алкогольное опьянение»). Эти случаи представляли наибольшую диагностическую сложность, поскольку внешних следов травмы в области головы у них часто не обнаруживалось. Длительность потери сознания у 18 госпитализированных осталась неизвестной, у остальных составляла от 5 мин до нескольких суток. У всех пациентов основной группы наблюдали множественный характер повреждения черепа и структур головного мозга в различных сочетаниях.

В основной группе преобладали (26, или 86,6%) пациенты с различными видами внутричерепных гематом (у 14 из них имели место субдуральные гематомы различного объема (от 50 до 250 мл) и локализации). Классический вариант их течения в виде потери сознания, затем развития «светлого промежутка» с последующей клинической симптоматикой в виде анизокории, контрлатерального гемипареза, брадикардии наблюдали только в половине случаев.

Типичные изменения при СКТ — серповидная зона повышенной плотности над обычно несколькими долями головного мозга с компрессией бокового желудочка с этой же стороны (рис. 1). Внутримозговые гематомы среднего (диаметр 3—4,5 см) или большого (>4,5 см) размера наблюдали у 6 пациентов. Редуцированный светлый промежуток, частая брадикардия, анизокория, гемипарез и нарушение сознания до уровня сопор-кома — клинические особенности. При СКТ выявляли очаг или несколько очагов повышенной плотности, круглой или эллипсовидной формы чаще с ровными контурами (рис. 2). Реже (4 случая) диагностированы эпидуральные гематомы (их обычной локализацией была височная область), часто в сочетании с переломом височной кости. Клинические проявления представляли сочетание общемозговых и очаговых симптомов. При СКТ эпидуральные гематомы проявлялись линзообразной зоной повышенной плотности, прилегающей к височной кости (рис. 3). У 6 больных наблюдали одновременно несколько видов гематом в разных сочетаниях, обычно на стороне противоудара.

Тяжелые ушибы головного мозга чаще с геморрагическим пропитыванием (одиночные или множественные) диагностированы у 20 (66,6%) пациентов. Их типичной локализацией были полюсы лобных или височных долей. Клинически эти формы ЧМТ обычно проявлялись потерей сознания (40—50 мин), нарушением дыхания, общемозговой, очаговой или дислокационной

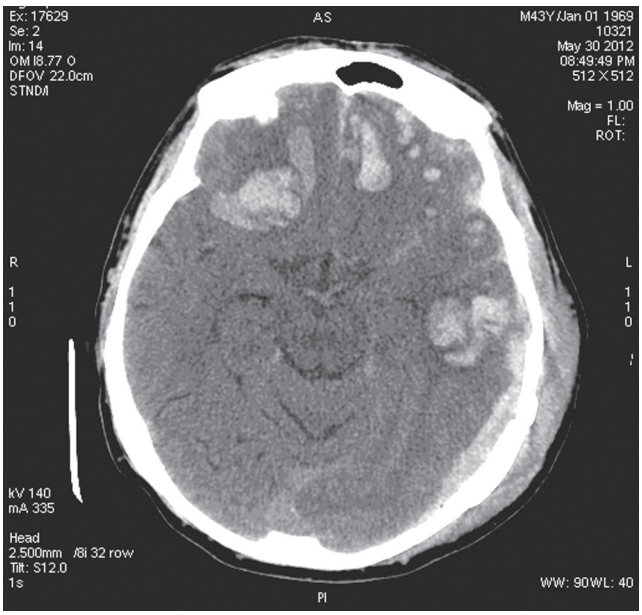


Рис. 1. СКТ головного мозга пациента с острой субдуральной гематомой: серповидная зона повышенной плотности над правым полушарием головного мозга с компрессией бокового желудочка с той же стороны

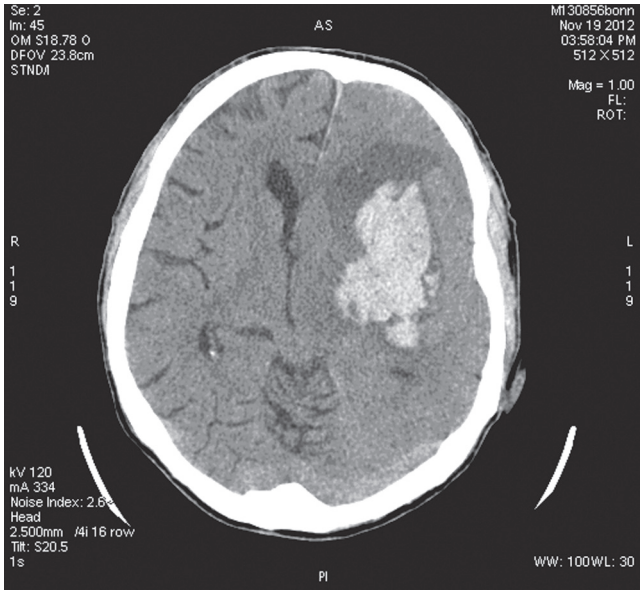


Рис. 2. СКТ головного мозга пациента с травматическими внутримозговыми гематомами

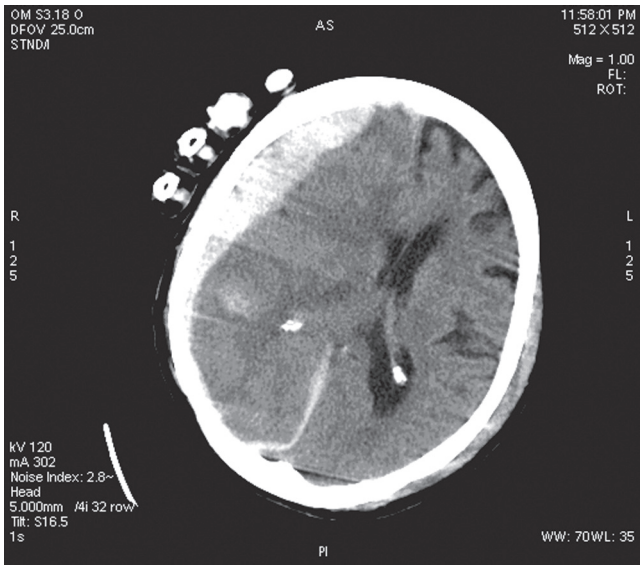


Рис. 3. КТ головного мозга пациента с эпидуральной гематомой: линзообразная зона повышенной плотности прилегает к височной кости

симптоматикой. В 16 случаях ушибы мозга сочетались с различными видами внутричерепных гематом. Диагностическое значение при проведении СКТ в этих случаях имело обнаружение в головном мозге очагов пониженной и повышенной плотности, чаще с геморрагическим пропитыванием внутри или вокруг них (рис. 4).

Переломы костей свода и (или) основания черепа выявлены в 17 (56,6%) случаях. У 3 больных переломы сопровождались гематореей, гематотимпанией или пневмоцефалией. При проведении СКТ эти формы ЧМТ проявлялись линейным или вдавленным изменением целостности чаще затылочной, теменной или височной костей и обычно сочетались с ушибами мозга и внутричерепными гематомами.

Субарахноидальные кровоизлияния выявлены у 14 (46,6%) человек. Эта форма тяжелой ЧМТ проявлялась общемозговыми, менингеальными симптомами, повышением АД, температуры и сопровождалась изменением цвета ЦСЖ (от розового до красного), высоким плеоцитозом за счет свежих и выщелочных эритроцитов. При СКТ обнаруживали следы крови в субарахноидальных пространствах, бороздах и цистернах полушарий. Изолированных травматических субарахноидальных кровоизлияний не наблюдали, так как эта патология во всех случаях сочеталась с другими проявлениями тяжелой ЧМТ.

Диффузная аксональная травма диагностирована только в 1 (3,3%) случае. Она проявлялась длительной потерей сознания (до нескольких суток), отсутствием светлого промежутка, тетрапарезом, бульбарными симптомами, неадекватным дыханием и нарушенной системной гемодинамикой. При СКТ определяли мелкие геморрагические ушибы головного мозга глубинной локализации.

Общеизвестно, что одним из основных прогностических показателей при тяжелой ЧМТ является нарушенное сознание, которое стандартно оценивается по ШКГ. При тяжелой ЧМТ уровень сознания определяется как меньше или равно 8 баллов [3—6]. В данном исследовании при поступлении у пациентов основной группы нарушение сознания различалось от оглушенности до сопора (кома). Уровень сознания по ШКГ составил 9,1±0,2 балла. В неврологическом статусе у этих пациентов преобладали двигательные расстройства от пирамидной недостаточности до гемиплегии. Их тяжесть по КНШ составила 9,1±0,2 балла. У 18 человек были нарушены витальные функции: в 6 случаях наблюдали нестабильную системную гемодинамику, у 12 — в связи с неадекватным дыханием проводили ИВЛ. В 1-е сутки поступления 22 (73,3%) пациента по показаниям подвергались нейрохирургическим вмешательствам: у 15 человек гематомы опорожнены через фрезевые отверстия, 7 пациентам выполнена декомпрессивная трепанация черепа. После операций, базисной консервативной терапии с включением инфузий амантадина сульфата в основной группе у 27 человек наблюдали значительное улучшение состояния. Через 3 сут уровень сознания по ШКГ увеличился до 13,0±0,2 балла ($P<0,05$) (рис. 5). Улучшились показатели неврологического статуса по КНШ до 11,9±0,1 балла ($P<0,05$). Количество пациентов, нуждающихся в ИВЛ, сократилось до 2 человек, в поддержании системной гемодинамики — до 1 ($P<0,05$). Через 7 сут на фоне продолжающейся терапии состояние госпитализированных продолжало улучшаться: уровень сознания по ШКГ увеличился до 14,2±0,1 балла ($P<0,05$), показатели КНШ — до 13,9±0,2 балла. Во всех случаях витальные функции восстановлены. Летальных исходов в основной группе не было. Побочные действия амантадина сульфата в виде психомоторного возбуждения отмечены у 4 (13,3%) человек.

Контрольную группу составили 30 пациентов (27 мужчин, 3 женщины, средний возраст — 42,1±1,5 года). Спектр проявлений тяжелой ЧМТ был сопоставим с таковыми у пациентов в основной группе. Нейрохирургические вмешательства в 1-е сутки поступления выполнены 73,3% больных. Уровень нарушений сознания по ШКГ составил 8,1±0,3 балла, тяжесть неврологических нарушений по КНШ — 8,2±0,2 балла. Нарушение витальных функций отмечено у 23 человек, большей половине проводили ИВЛ в связи с неадекватностью дыхания, в 11 случаях наблюдали нестабильную центральную гемодинамику. На фоне назначенной стандартной консерватив-

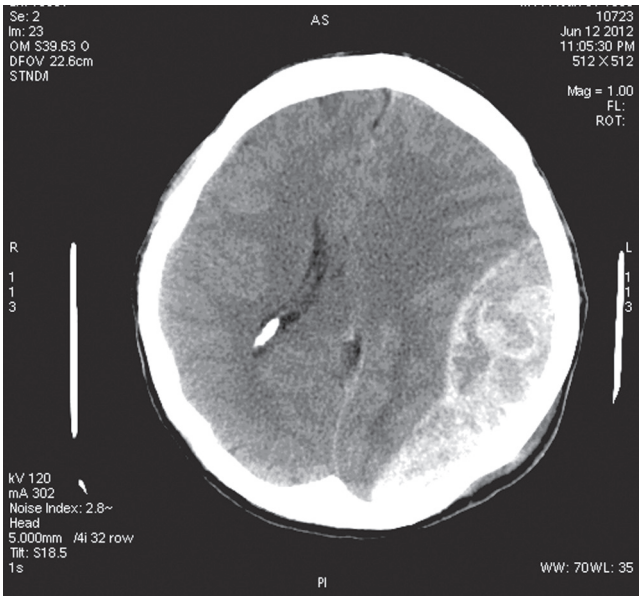


Рис. 4. КТ головного мозга пациента с множественными тяжелыми ушибами мозга

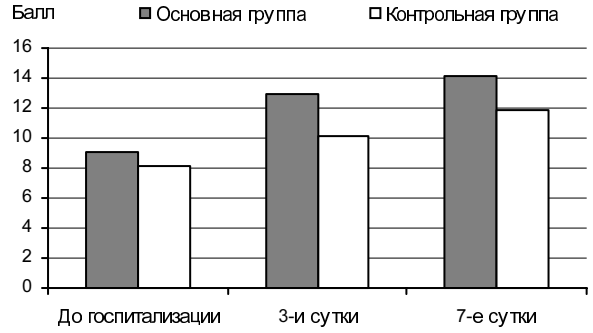


Рис. 5. Динамика сознания по ШКГ у пациентов основной и контрольной групп

ной терапии на 3-и сутки уровень сознания по ШКГ увеличился недостоверно до 10,1±0,4 балла (P>0,05) (см. рис. 5). Также незначительно увеличились показатели неврологического статуса по КНШ до 10,1±0,2 балла (P>0,05). Количество пациентов, нуждающихся в ИВЛ, сократилось до 12 человек, в поддержании системной гемодинамики — до 4. Через 7 сут состояние большинства пациентов также улучшилось. Уровень сознания по ШКГ увеличился до 11,9±0,2 балла, показатели КНШ — до 11,1±0,1 балла. Однако в поддержании самостоятельного дыхания и проведении ИВЛ продолжали нуждаться 8 человек, показатели системной гемодинамики оставались нарушенными у 3. В 3 (10%) случаях в контрольной группе наблюдали летальный исход.

Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта по диагностике тяжелой ЧМТ свидетельствует о необходимости комплексного подхода к таким пациентам с обязательным изучением анамнеза травмы, объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследований. Об этом свидетельствуют случаи ошибочной диагностики тяжелой ЧМТ у лиц в тяжелом алкогольном опьянении, имевших в анамнезе травму глаза с последующей анизокорией или, напротив, исключение этой патологии только на основании отсутствия наружного повреждения в области головы либо нормальной СКТ по заключению специалиста по лучевой диагностике. Данные литературы указывают на тот факт, что у 30% пациентов с тяжелой ЧМТ отсутствуют следы внешних повреждений черепа, а нормальная СКТ-картина выявляется более чем у половины больных с диффузной аксональной травмой [3, 6].

При лечении тяжелой ЧМТ необходимо учитывать гетерогенность травматического повреждения вещества головного мозга и своевременно определять показания и выбор метода операции. Кроме того, для достижения положительных результатов терапии необходимо мониторировать церебральное перфузионное и внутричерепное давление с помощью специальных датчиков, а также проводить своевременную интубацию трахеи, профилактику стрессовых язв, тромбоэмболических осложнений и др. [1, 3—5]. Кроме перечисленных мероприятий, согласно международным протоколам (Brain trauma foundation guidelines, 2000), в комплексное лечение рекомендуют включать антиоксиданты и нейропротекторы [6]. К настоящему времени известен широкий спектр препаратов с данным механизмом действия с различным уровнем доказательной базы. Среди этих медикаментов особое место занимает амантадина сульфат. Ранее проведенными исследованиями установлено, что нейропротективное действие препарата связано с многочисленными биохимическими и клеточными эффектами. К ним относятся блокада внутриклеточного Ca^{2+} потока и NMDA-рецепторов, нормализация нейротрансмиттерной системы при передаче импульса между нейронами [10]. Эти экспериментальные данные подтверждают положительные результаты клинических испытаний по применению амантадина сульфата при инсультах и ЧМТ [2, 8—10].

Полученные позитивные результаты использования инфузионной формы амантадина сульфата у пациентов в острейший период тяжелой ЧМТ совпадают с таковыми у других авторов [8—10]. Сопоставляя эффективность лечения в основной и контрольной группах, можно констатировать, что включение амантадина сульфата в комплексную терапию пациентов в острейший период тяжелой ЧМТ приводит к более быстрому восстановлению сознания и нарушенных витальных функций, регрессу неврологических симптомов и уменьшению летальности. Инфузионная форма амантадина сульфата хорошо переносится и имеет небольшое число побочных эффектов. Включение данного препарата в комплексное лечение пациентов с тяжелой ЧМТ оправдано и заслуживает более широкого внедрения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А. И. Основы нейротравматологии.— Ч. 1.— М., 1980.

2. Белкин А. А., Щеголев А. В., Кондратьев А. Н. и др. // Мед. новости.— 2009.— № 8.— С. 34—38.

3. Педанченко Е. Г., Дзяк Л. А., Сирко А. Г. // Вопр. нейрохирургии.— 2012.— № 5.— С. 30—39.

4. Смычек В. Б., Пономарева Е. Н. Черепно-мозговая травма.— Минск, 2008.

5. Шанько Ю. Г., Танин А. Л., Наледько А. Н. Черепно-мозговая травма: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2008.

6. Bulger E., Nathens A., Rivara F., et al. // Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 30, № 8.— P. 1870—1877.

7. Cote R., Battista R., Wolfson C., et al. // Neurology.— 1989.— Vol. 39.— P. 638—643.

8. Jorg J., Ringendahl H., Ischebeck W., et al. // Nervenheilkunde.— 2000.— № 9.— S. 1—8.

9. Saniova B., Drobny M., Kneslova L., Minarik M. // J. Neural. Transmission.—2004.— Vol. 111.— P. 511—514.

10. Steube D., Gortelmeyer R. // Neur. Rehabil.— 2000.— Vol. 6.— P. 307—312.

Поступила 11.01.13.

AMANTADINE SULFATE EFFICIENCY IN COMPLEX TREATMENT OF SEVERE HEAD INJURY

V. V. Ponomarev, A. V. Antoshin, Yu. V. Syty, A. E. Baranovsky

Objective. *To investigate the clinical manifestations of a severe head injury (HI) in the most acute period and to assess the amantadine sulfate tolerance and safety was the purpose of the study.*

Materials and methods. *Sixty patients with severe head injuries treated at the Department for Neural Resuscitation of Minsk Municipal Clinical Hospital No. 5 in January – November 2012 were observed. Two groups (experimental and control) of patients of similar age, sex and clinical features were formed. The treatment efficiency was assessed by the cognitive level dynamics (Glasgow Coma Scale), Canadian Neurological Scale, the vital functions disturbances (hemodynamic and respiratory stability).*

Results. *Patients of both groups were prescribed the standard conservative therapy, in 73.3% cases the patients were subjected to surgical interferences. The patients of the experimental group were injected 200 mg of amantadine sulfate intravenously by drops twice a day during the first three days after they had been admitted the hospital.*

Conclusion. *Amantadine sulfate inclusion in the standard conservative therapy of a severe HI leads to the cognitive level improvement, the neurological deficiency reduction, the systemic haemodynamics and spontaneous breathing restoration, the death rate decrease.*

Key words: *severe head injury, amantadine sulfate, neuroprotection.*

Адрес для корреспонденции:
Пономарев Владимир Владимирович.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220026, г. Минск, ул. Филатова, 9; сл. тел. (8-017) 296-20-83.

А. В. АВДЕЕВ, В. Ф. ЖЕРНОСЕК, И. В. БЕЗРУЧКО, Т. Б. КОЛЮПАНОВА, Н. А. АНДРОСЮК, Д. В. ЗАЙЦЕВ, И. В. ЛАЗАРЧИК

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минская областная детская клиническая больница

Обследованы 49 детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и бронхов. Показано, что хронические неспецифические воспалительные бронхолегочные заболевания в современных условиях имеют маломанифестное течение. Представлен опыт купирования обострений хронического инфекционного воспаления бронхов. Показано, что при хронических бронхолегочных заболеваниях в купировании обострений инфекционного воспалительного процесса препаратами выбора являются цефалоспорины III—IV поколений, при первичном хроническом бронхите — ингибиторзащищенные пенициллины и макролиды. В терапии обострений оправдано назначение комплекса воздействий, направленных на улучшение дренажной функции бронхов.

Ключевые слова: *дети, хронические неспецифические заболевания бронхов и легких, лечение.*

Хронические заболевания легких и бронхов остаются актуальной проблемой пульмонологии детского возраста [3, 8, 9]. Наблюдается определенная эволюция клинического течения данных заболеваний, что связано, видимо, с внедрением в клиническую практику высокоэффективных антибактериальных средств, позволяющих с успехом контролировать хроническое инфекционное воспаление и предотвращать ремоделирование структур бронхов и легких даже при длительном течении заболевания. Публикаций о современном течении хронических бронхолегочных заболеваний за последние 10 лет в отечественной педиатрии практически не было.

Цель исследования — выявить особенности течения хронических бронхолегочных заболеваний у детей в современных условиях и обобщить опыт купирования их обострений.

Материал и методы

В 2006—2011 гг. в пульмонологическом отделении Минской областной детской клинической больницы наблюдали детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Всего обследовали 49 пациентов от 2 лет 10 мес до 17 лет. Средний возраст составил 9,9±1,7 года.

Пациентов госпитализировали в пульмонологическое отделение в плановом порядке как в период обострения, так и в ремиссии бронхолегочного процесса. Обследование проводили с учетом действующего в Республике Беларусь стандарта [2]. Для уточнения диагноза и топики поражения всем пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, по показаниям осуществляли бронхоскопию. В качестве критериев диагностики основных хронических заболеваний использовали общепринятые подходы. При наличии структурной патологии легких и бронхов воспалительный процесс считали вторичным [1—7]. Пациентов с муковисцидозом в разработку не включали. На каждого больного заполняли специальную карту. Статистическую обработку выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с хронической бронхолегочной патологией преобладали мальчики. У обследованных детей чаще встречались пневмофиброз (пневмосклероз), хронический деформирующий бронхит, первичный хронический бронхит (таблица).

В отделение с обострением бронхолегочного процесса поступил и предъявлял определенные жалобы 31 пациент. Почти у трети (28,7%) пациентов наблюдались признаки острой респираторной вирусной инфекции. Повышение температуры тела имело место только у 18,2% детей, поступивших с обострением заболевания. Воспалительные изменения в анализе крови диагностированы лишь у 36,4% пациентов, госпитализированных в период обострения хронического бронхолегочного процесса. Часто выявлялась сопутствующая патология: хронические воспалительные заболевания носоглотки — 57,1%, хронический гастродуоденит — 18,4%, гастроэзофагеальный рефлюкс I — 20,4%, миокардиодистрофия — 2%.

У больных с хроническим деформирующим бронхитом, по данным компьютерной томографии, процесс чаще всего локализовался в нижних долях легких: слева — 44,4%, справа — 22,2% случаев. С обострением поступили 6 из 7 детей, у 2/3 (66,7%) из них параллельно наблюдались признаки острой респираторной вирусной инфекции. При поступлении пациенты с обострением бронхита чаще жаловались на влажный кашель (50,0%) и откашливание мокроты (50,0%), реже — на сухой кашель (33,4%). При наблюдении у всех детей кашель был редким, 50% обследованных откашливали как слизистую (50,0%), так и слизисто-гнойную (50,0%) мокроту. Хрипы в легких выслушивались у 2/3 (66,7%) пациентов, с одинаковой частотой влажные средне- и мелкопузырчатые с обеих сторон и локальные. У 1 из 6 больных отмечали укорочение легочного звука при перкуссии. Всем пациентам с обострением процесса назначали антибиотикотерапию. В качестве стартовых препаратов с учетом выраженности обострения выбирали цефалоспорины III поколения парентерально или макролиды. У 2 пациентов из-за отсутствия эффекта стартовой антибиотикотерапии ее модифицировали: одному из них к цефалоспорину добавлен аминогликозид (гентамицин), второму — карбапенем. Половине детей с обострением назначили бронхолитическую терапию фенотеролом в комбинации с ипратропиума бромидом в растворе через небулайзер или из дозирующего аэрозольного баллончика. Треть больных с обострением параллельно с бронхолитической терапией по-

Общая характеристика обследованных пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями

Заболевание	Число пациентов (девочки/мальчики)	Средний возраст начала (диагностики) заболевания, лет	Средняя продолжительность болезни, лет
Пневмофиброз (пневмосклероз)	12 (10/2)	5,0	3,5
Хронический деформирующий бронхит	7 (4/3)	6,4	3,6
Пороки развития легких	7 (3/4)	3,4	5,4
Хронический первичный бронхит	6 (3/3)	4,0	3,7
Эмфизема легких	3 (1/2)	7,3	4,1
Бронхоэктатическая болезнь	3 (2/1)	2,5	6,4
Хронический облитерирующий бронхиолит	3 (3/0)	5,4	3,4
Кисты легкого	3 (2/1)	10,0	0,9
Гиперсенситивный пневмонит	2 (0/2)	13,0	2,0
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	2 (0/2)	10,0	2,3
Дефицит α_1-антитрипсина	1 (0/1)	0,5	6,1
Всего…	49 (29/20)	6,1	3,8

лучали короткий курс ингаляционного кортикостероида (флутиказон) в низких дозах из дозирующего аэрозольного ингалятора (10—14 сут). Все пациенты с обострением принимали муколитики, занимались лечебной физической культурой с элементами дыхательной гимнастики, им проводили массаж грудной клетки. Треть (33,4%) обследованных получили аппаратную физиотерапию. Средняя длительность госпитализации составила 19,4 сут. В 83,4% случаев детей выписали в состоянии полной ремиссии, у 1 пациента к концу госпитализации сохранялся редкий сухой кашель.

При пневмофиброзе (пневмосклероз), по данным компьютерной томографии, патологический процесс чаще локализовался в нижних долях легких (60,0%): слева (66,7%) и справа (33,3%). Двусторонний процесс отмечен у каждого 5-го (20,0%) ребенка. В 70,0% случаев он был сегментарным, у 30,0% — очаговым. С признаками обострения бронхолегочного процесса, клиническими симптомами вторичного хронического бронхита, поступили 6 детей, у 2 из них имели место признаки острой респираторной вирусной инфекции. Чаще дети жаловались на сухой кашель (50,0%). При наблюдении в стационаре у большинства (83,4%) кашель был редким. Хрипы в легких выслушивались у 41,7% пациентов. Аускультативная картина была пестрой: чаще выслушивались сухие рассеянные и влажные хрипы. Все пациенты с признаками обострения бронхолегочного процесса получили курс антибактериальной терапии: цефалоспорины III поколения парентерально (2 случая), макролиды (4 случая). Всех лечили мукорегулирующими средствами. Также для улучшения дренажной функции бронхов осуществляли бронхолитическую терапию в течение 7—10 сут: ингаляции фенотеролом в комбинации с ипратропиума бромидом в растворе через небулайзер или из дозирующего аэрозольного ингалятора. Одному из пациентов дополнительно проводили терапию ингаляционным кортикостероидом (флутиказон) в низких дозах из дозирующего аэрозольного баллончика (10 сут). Все больные получали массаж грудной клетки, занимались лечебной физической культурой с элементами дыхательной гимнастики. Половине детей с обострением назначали аппаратную физиотерапию. Средняя длительность госпитализации составила 13,9 сут, к концу лечения в стационаре хрипы купированы у всех пациентов с обострением, но у 2 из 6 остался редкий сухой кашель.

Больные с первичным хроническим бронхитом (5, или 83,3%, пациентов) поступили с обострением. Основной жалобой был сухой кашель — 80,0%, 10,0% пациентов беспокоил влажный кашель, 10,0% — отхождение мокроты. Большая часть детей жаловалась на затрудненное дыхание (60,0%). При наблюдении у всех пациентов кашель был редким, в 83,4% случаев — сухим. У детей с обострением бронхита в 80,0% случаев выслушивались сухие рассеянные хрипы, влажные выявили лишь у 20,0%. В гемограмме в 80% случаев обнаружили увеличение СОЭ. В качестве стартовых антибактериальных препаратов пациенты получали макролиды (80%) и защищенные аминопенициллины (20,0%) (амоксициллин/клавулонат). Всем осуществляли мукорегулирующую терапию. Для улучшения дренажной функции бронхов у 4 из 5 детей провели курс терапии (7—10 сут) фенотеролом в комбинации с ипратропиума бромидом в растворе через небулайзер или из дозирующего аэрозольного ингалятора. Пациентам выполняли массаж грудной клетки, они занимались лечебной физической культурой с элементами дыхательной гимнастики, в 60,0% случаев им назначали аппаратную физиотерапию. Средняя длительность лечения составила 13,7 сут. У большинства пациентов наступила полная клиническая ремиссия заболевания к моменту выписки.

У 2 из 3 детей с бронхоэктатической болезнью бронхоэктазы сформировались в одной доле легкого (правое или левое), у 1 пациента — в двух (нижняя доля слева и верхняя доля справа). При поступлении 2 пациента жаловались на влажный кашель, 1 — на откашливание мокроты, 1 — на сухой кашель. Один пациент жаловался на затрудненное дыхание и одышку при физической нагрузке. При наблюдении

кашель у всех детей был редким. У 1 пациента отмечалась одышка в покое, 1 больной откашливал гнойную мокроту. У всех выслушивались влажные хрипы в соответствии с локализацией процесса. У одного из пациентов имело место локальное укорочение легочного звука. Во всех случаях регистрировали увеличение СОЭ (23,0±10,0 мм/ч), значительное повышение уровня СРБ (118,0±10,0 мг/л). Стартовая антибиотикотерапия была представлена цефалоспоринами III—IV поколений, затем применяли защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулонат), макролиды или фторхинолоны (ципрофлоксацин) с учетом предшествующего госпитализации приема антибиотиков. Все пациенты получали мукорегулирующую терапию. Одного больного для улучшения дренажной функции легких лечили фенотеролом в комбинации с ипратропиума бромидом из дозирующего аэрозольного баллончика в течение 10 сут. Всем пациентам выполняли массаж грудной клетки, в обязательном порядке дети занимались лечебной физической культурой. Аппаратную физиотерапию получили 2/3 пациентов. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 24,3 сут. У 2 пациентов кашель купировался к концу лечения в стационаре, количество хрипов в легких значительно уменьшилось у всех наблюдаемых. У всех пациентов добились нормализации анализов крови и уровня СРБ.

При хроническом облитерирующем бронхиолите, по данным компьютерной томографии, у 2 больных была поражена нижняя доля слева, у 1 — процесс был двусторонним. Пациентов госпитализировали для планового обследования и коррекции терапии. С обострением поступил 1 ребенок с признаками острой респираторной инфекции, с жалобами на сухой кашель, который был редким. При аускультации у него выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Пациент получил терапию цефалоспорином III поколения (цефтриаксон), муколитиком (амброксол), продолжил лечение ингаляционным кортикостероидом (флутиказон 500 мкг/сут). Больной занимался лечебной физической культурой, ему выполняли массаж грудной клетки. Длительность лечения в отделении составила 14 сут. Выписан без хрипов и кашля.

При гиперсенситивном пневмоните процесс был двусторонним с преимущественным поражением нижних долей. С обострением поступил 1 из 2 детей. У него отмечался редкий сухой кашель, влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Пациент получил лечение ингаляционными кортикостероидами в средних дозах (флутиказон 500 мкг/сут) в сочетании с лечебной физической культурой и массажем грудной клетки. Выписан с купированием симптоматики.

У обоих больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, отмечался двусторонний процесс. При поступлении у одного из них имелись признаки острой респираторной инфекции. При поступлении дети жаловались на кашель, у одного ребенка он был влажным, у второго — сухим. У 1 пациента имела место одышка при физической нагрузки. У одного из детей выслушивались рассеянные сухие, у второго — рассеянные сухие и мелкопузырчатые влажные хрипы. Пациенту с признаками острой респираторной инфекции назначали цефалоспорин III поколения (цефтриаксон) парентерально. Оба ребенка получали ингаляционный кортикостероид (флутиказон) в средних дозах из дозирующего аэрозольного ингалятора. Дети занимались лечебной физической культурой, им выполняли массаж грудной клетки. Одному из пациентов проведена аппаратная физиотерапия. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 11,5 сут. Дети выписаны с клиническим улучшением.

У всех пациентов с эмфиземой выявлена, по данным компьютерной томографии, долевая эмфизема, чаще поражалась нижняя доля справа (2 из 3 детей).

Кисты легких чаще локализовались в нижних долях (2 детей), реже — в верхней (1 ребенок). С обострением вторичного хронического бронхита поступили 2 детей. У одного из них имелись признаки респираторной вирусной инфекции. Двое пациентов жаловались на влажный кашель, один из них — на откашливание мокроты. Кашель при наблюдении был редким влажным. У 1 ребенка выслушивали влажные мелкопузырчатые хрипы. У обоих детей выявлялось увеличение СОЭ. Стартовую терапию осуществляли цефалоспоринами III поколения или защищенными аминопенициллинами (амоксициллин/клавулонат) в комбинации с аминогликозидами или макролидами, при неэффективности переходили на лечение карбапенемами. На второй курс назначали фторированные хинолоны (ципрофлоксацин). Оба ребенка получали муколитики, занимались лечебной физической культурой. Длительность госпитализации составила 25 сут. К моменту выписки у одного из детей купированы хрипы в легких и кашель, у второго кашель уменьшился. У обоих пациентов анализ крови нормализовался.

Ребенок с дефицитом β_1-антитрипсина поступил с признаками острой респираторной вирусной инфекции. Отмечался влажный кашель, откашливание мокроты, одышка. Кашель был редким, выслушивались рассеянные сухие хрипы. По данным компьютерной томографии, процесс локализовался в правом легком: эмфизема в большей степени верхней доли, деформирующий бронхит $S_{IV—V}$, $S_{VIII—IX}$. В качестве стартового антибиотика назначали цефалоспорин III поколения (цефтриаксон), затем — макролид (кларитромицин). Выполняли небулизацию фенотерола в комбинации с ипратропиума бромидом в течение 25 сут, которую сочетали с терапией ингаляционным кортикостероидом (флутиказон) из дозирующего аэрозольного баллончика в течение 2 нед. Пациент получал муколитическую терапию, массаж грудной клетки в сочетании с лечебной физической культурой. К моменту выписки хрипы в легких и кашель купированы. Продолжительность госпитализации составила 25 сут.

В группу пациентов с врожденными пороками развития вошли: 2 детей с гипоплазией легкого, 2 — с синдромом Картагенера, 1 — с трахеомаляцией, 1 — с лобарной эмфиземой, трахеопищеводным свищом. С обострением сопутствующего вторичного хронического бронхита поступили 85,7% больных.

У большинства детей отмечался влажный кашель (83,3%), а каждый 3-й жаловался на отхождение мокроты. На одышку в покое, при физической нагрузке жаловались 16,6% пациентов. При наблюдении кашель у большинства детей был редким (83,3%), влажным (83,3%), у трети (33,3%) сопровождался отхождением мокроты. У 83,3% пациентов выслушивали рассеянные сухие и влажные хрипы. В трети (33,3%) случаев имело место укорочение легочного звука при перкуссии. В 57,1% случаев процесс был двусторонним. У пациентов с обострением отмечалось повышение уровня СРБ в крови (12,3±8,9 мг/л). В качестве стартовых антибактериальных препаратов чаще использовали цефалоспорины III поколения (83,3%), которые в 16,6% случаев сочетали с макролидами. В более легких случаях антибактериальную терапию выполняли макролидами (16,6%). Для улучшения дренажной функции легких все пациенты получали ингаляционную терапию фенотеролом в комбинации с ипратропиума бромидом в виде раствора через небулайзер или из дозирующего аэрозольного баллончика в течение 7—10 сут, у 1 пациента ее сочетали с ингаляционным кортикостероидом в низкой дозе (флутиказон) в течение 2 нед. Выполняли мукорегулирующую терапию. Всем больным осуществляли массаж грудной клетки, дети занимались лечебной физической культурой. К моменту выписки у 83,3% госпитализированных кашель полностью купирован, у 50% детей исчезли хрипы в легких.

Выводы

1. Хронические неспецифические воспалительные заболевания бронхов и легких у детей (как первичные, так и вторичные) в современных условиях имеют маломанифестное течение, за исключением бронхоэктатической болезни и кист легкого с вторичным хроническим бронхитом — они редко сопровождаются высокой лихорадкой, выраженным синдромом интоксикации, выраженными воспалительными изменениями в анализах крови.

2. В купировании обострений вторичного инфекционного воспалительного процесса в бронхах и легких препаратами выбора являются цефалоспорины III—IV поколений, при первичном хроническом бронхите — ингибиторзащищенные пенициллины и макролиды.

3. В лечении обострений хронического воспалительного процесса в бронхах показано комплексное воздействие, направленное на улучшение дренажной функции бронхов: ингаляционная терапия комбинации фенотерола с ипратропиума бромидом курсом 7—10 сут, применение ингаляционных кортикостероидов коротким курсом (10—14 сут) в низких дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жерносек В. Ф., Новикова М. Е., Котова А. И. и др. // Вопр. практич. педиатрии.— 2009.— № 2.— С. 103—106.

2. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с заболеваниями органов дыхания в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях / Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 156 от 30 сентября 2003 г.

3. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими заболеваниями в условиях поликлиники / Под ред. В. Ф. Жерносека.— Минск, 2007.

4. Редкие заболевания легких у детей: Клинические наблюдения / Под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого.— М., 2009.

5. Середа Е. В. // Вопр. современ. педиатрии.— 2002.— № 2.— С. 33—37.

6. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Под ред. А. Г. Чучалина // Педиатрия.— 2010. — № 4.— С. 1—10.

7. Хронические заболевания легких / Под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого.— М., 2011.

8. British thoracic Society guideline for non-CFbronchoectasis // Thorax.— 2010.— Vol. 65.— P. i1—i58.

9. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2003.— Vol. 168.— P. 356—396.

Поступила 14.06.12.

DIAGNOSIS AND THERAPY OF EXACERBATIONS OF CHRONIC NONSPECIFIC DISEASES OF CHILDREN'S LUNGS

A. V. Avdeyev, V. F. Zhernosek, I. V. Bezruchko, T. B. Kolyupanova, N. A. Androsyuk, D. V. Zaitsev, I. V. Lazarchik

Forty nine children with chronic nonspecific lung and bronchial tubes diseases were examined. Chronic nonspecific inflammatory diseases of the lungs and bronchi were shown to have latent course in the present conditions. Experience of relieving acute exacerbations of the bronchi chronic infectious inflammation is presented. It is shown that the cephalosporins of generations III—IV are preparations of choice for cupping exacerbations of infectious inflammatory processes in bronchi and lungs, inhibitor-protected penicillins and macrolides are the preparations of choice for the primary chronic bronchitis. Appointment of the complex effects to improve the drainage function of bronchi is justified in treatment of exacerbations.

Keywords: *children, chronic nonspecific diseases of bronchi and lungs, treatment.*

Адрес для корреспонденции:
Авдеев Алексей Викторович.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 292-25-83.

В. С. ВАСИЛЬЕВ, М. И. ШЕЙКО, А. В. ВАСИЛЬЕВ, С. М. ИЛЬКЕВИЧ, А. В. ХУДОВЦОВА, И. Н. НЕВГЕНЬ, В. М. ЦЫРКУНОВ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ СЕПСИСА

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродненская областная инфекционная клиническая больница

Цель исследования. *Установить особенности госпитализации, верификации диагноза и тактики оказания медицинской помощи больным с тяжелым сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара.*

Материал и методы. *Проанализированы записи 85 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с диагностированным сепсисом, за последние 5 лет.*

Проведенный анализ клинического материала показал пестроту этиологии и клинико-патогенетических проявлений тяжелого сепсиса.

Результаты. *Беспокойство вызывает ситуация с регистрацией сепсиса у детей до 3 мес жизни. Остается недостаточной настороженность врачей при выявлении этой патологии, которая ни в коей мере не уменьшается по частоте распространенности. Необходимо выработать дополнительные критерии оценки степени и характера вовлеченности отдельных органов и систем в общий патологический процесс.*

Ключевые слова: *тяжелый сепсис, настороженность врачей, инфекционный стационар, дети.*

Проблема диагностики сепсиса как своеобразной патологии, полиэтиологичность и особенности патогенетического развития были объектом внимания клиницистов в XX столетии и останутся им в XXI веке [1, 6, 9]. Организационные усилия по формированию полноценной системы оказания помощи септическим больным упираются в трудности, обусловленные прежде всего возможностями верификации, вариантностью патогенетического развития этой патологии, включая и проблемы выяснения роли первичного очага. Это привело к «дроблению» сепсиса на хирургический, гинекологический, неонатологический, одонтогенный и т. д., тем самым вызвало «распыление» пациентов.

В 80-х-годах XX столетия наблюдалась тенденция концентрации госпитализированных в септических центрах, стационарах [4]. Последнее в значительной степени оживило научный интерес к изучению общих закономерностей формирования септического состояния, оценки особенностей иммунного статуса пораженного организма [3, 9]. В этом плане особо следует отметить работы хирургов, придававших большое значение роли в патогенезе болезни первичному очагу инфекции [2, 7]. Вместе с тем противоречивость складывающейся ситуации особенно хорошо оценивается в некоторых обобщающих работах по проблеме сепсиса [8]. Отражение роли экзогенной интоксикации при сепсисе обусловлено интенсификацией поиска и совершенствования методов экстракорпоральной детоксикации [10]. В реальных условиях практической медицины доминирование в клинике сепсиса проявлений инфекционного процесса вызвало резкое усиление потока этих пациентов в инфекционные стационары [5, 6].

Цель исследования — установить особенности госпитализации, верификации диагноза и тактики оказания медицинской помощи больным с тяжелым сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара.

Материал и методы

Объектом исследования были 85 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ инфекционного стационара с окончательным диагнозом «Сепсис», за последние 5 лет. Изучена возрастная, половая структура контингента, особенности клиники, состояния диагностики, тактики и организации помощи госпитализированным.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по возрасту было следующим: до 3 мес жизни — 23 человека; от 3 мес до 1 года — 7; от 1 года до 3 лет — 7; от 6 до 14 лет — 3; от 14 до 18 — 5; от 18 до 25 лет — 3; от 25 до 35 лет — 12; от 35 до 50 лет — 10; от 50 до 60 лет — 8 и старше 60 лет — 7. Из представленных данных видно, что среди лечившихся в ОРИТ пациентов с тяжелым сепсисом 53% — дети. Если учесть, что в популяции дети до 18 лет составляют около 22%, то понятно, что преобладание случаев тяжелого сепсиса в этой когорте не может не вызывать беспокойство.

Углубленный анализ историй болезни детей до 3 мес жизни показал, что в анамнезе их матерей отмечена инфекционная патология во время беременности, что предполагает внутриутробное инфицирование, в постнатальный период — манифестацию септического состояния. Нужно признать тот факт, что в наблюдаемый контингент не попали дети от 3 до 6 лет.

Среди больных с сепсисом умеренно преобладали лица мужского пола (48 человек), эта закономерность особенно заметно проявлялась среди детей первых 3 мес жизни (15 из 23). Место жительства не оказывало влияние на статистическую частоту: 42 — из села, 43 — из города.

Анализ своевременности установления диагноза «Сепсис» на амбулаторно-поликлиническом этапе показал, что в направлениях на госпитализацию только в 18 (21,2%) случаях врачи поликлиник и других стационаров указали данный диагноз. Врачи приемного отделения инфекционного стационара заподозрили септическое состояние еще у 15 (17,6%) пациентов. В остальных 52 (61,2%) случаях сепсис диагностирован в течение 2—6 сут пребывания в ОРИТ.

Интерес представляют сведения об учреждениях, направляющих пациентов на госпитализацию. Из районов области направлено 25 человек, из стационаров города — 17, остальные поступили по направлениям поликлиник или доставлены врачами скорой

помощи. Последнее говорит в пользу развитого «чутья» у врачей первичного звена при диагностировании тяжелого состояния пациентов и определении необходимости в госпитализации.

Анализ историй болезни показал, что, несмотря на клинические признаки полиорганного поражения и назначения исследования крови на стерильность, в приемном отделении инфекционного стационара диагноз «Сепсис» не фиксировался. Выраженность показателей общей вовлеченности организма в патологический процесс, тяжелая интоксикация и выраженная гипертермия не могли «противостоять» доминантной значимости отдельных симптомокомплексов в обосновании диагноза.

Нужно отметить, что у 28 пациентов на первый план явно выходили симптомы поражения центральной нервной системы (менингеальные знаки, нарушение сознания различного характера и выраженности). У 17 госпитализированных доминировало поражение органов дыхания (кашель, одышка, цианоз, физикальные данные при аускультации). В 14 случаях были акцентированы симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея без каких-либо особенностей, увеличение печени и др.). У 26 пациентов отмечалась явная вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем, тем не менее врачи склонялись в сторону какой-то конкретной нозологической единицы (аденовирусная или энтеровирусная инфекция, иерсиниоз, сальмонеллез, болезнь Лайма и др.). Естественно, в указанных случаях это адекватно отразилось на стандарте обследования как конкретного, так и общего порядка по выявлению возможного инфекционного начала, определения динамики патогенетического развития болезни (иммунологические сдвиги, биохимические нарушения, степень вовлечения органов и систем по результатам инструментальных методов).

Отмеченные факты указывают, что у врачей на догоспитальном этапе и коллег, работающих в приемном отделении инфекционной больницы, отсутствует диагностическая настороженность на септическое состояние и доминирует склонность к конкретизации диагноза по нозологическому или синдромальному вариантам (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, в направлении наиболее часто встречались менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, с почти равной частотой — сепсис и ОРВИ. В приемном покое наиболее часто регистрировали сепсис и варианты поражения нервной системы.

У наблюдаемых пациентов в абсолютном большинстве случаев отмечена явная тенденция к гипертермии: у 55 человек температура превышала 38°С, у 16 из них она была устойчиво выше 38°С. Только у 30 пациентов температура длительно держалась в пределах 37,6—38°С.

В динамике наблюдения наиболее частыми были менингеальные знаки с теми или иными энцефалитическими проявлениями (46 человек), кашель различного характера (27), умеренная диарея без заметных признаков дегидратации (22), рвота, нередко повторная, не связанная с приемом пищи, без тошноты (20). Нарушение сознания в виде неадекватного поведения, дезориентации, нарушения речи, сонливость вплоть до сопорозного состояния отмечены у 18 пациентов. Сравнительно редко наблюдались экзантемы различного характера и выраженности (11 человек). В целом вся эта «пестрота» симптоматологии так или иначе была отражением свойственной сепсису полиорганной, полисистемной вовлеченности в патологический процесс. Все это позволило выделить у пациентов с верифицированным диагнозом «Сепсис» наиболее часто встречаемые и/или доминирующие синдромы: менингеальный, менингоэнцефалитический и энцефалитический — у 46 (54,1%) пациентов; респираторный — у 27 (31,8%); лихорадочный с экзантемами различного характера — у 11 (12,9%); диарейный синдром наблюдался у 1 (1,2%) человека.

Изменения в гемограмме обследуемых показаны в табл. 2.

Как видно из представленных данных, в острый период тяжелого сепсиса у детей раннего возраста в гемограмме отмечено снижение количества эритроцитов и в меньшей степени гемоглобина (только у детей до 1 года), что не наблюдалось у пациентов старше 18 лет. Самые высокие показатели гиперлейкоцитоза отмечены у детей старше 3 мес жизни. Лейкоцитоз сопровождался заметным нейтрофилезом преимущественно у взрослых. При этом сдвиг влево вплоть до миелоцитов был свойственен детям. Относительно высокий уровень лимфоцитов также чаще отмечался у детей, в то время как относительное количество моноцитов не отличалось от нормы. СОЭ наиболее высокой была у взрослых. Анализ гемограммы показал, что изменения носили в целом однотипный характер, а статистические различия в зависимости от возраста отражали лишь степень глубины нарушений в организме. Так, у детей от 1 года до

Таблица 1

Перечень наиболее частых диагнозов, выставленных на догоспитальном и раннем гостительном этапах пациентам с окончательным диагнозом «Сепсис»

Диагноз	Догоспитальный этап, абс. (%)	Госпитализация, абс. (%)
Менингит, энцефалит, менингоэнцефалит	28 (32,9)	32 (37,7)
Сепсис, сепсис(?)	18 (21,2)	33 (38,8)
ОРВИ в сочетаниях: пневмония, бронхит, бронхиолит и др.	17 (20)	12 (14,1)
Острые кишечные инфекции различной вариантности	14 (16,5)	—
Лихорадка неясной этиологии	—	5 (5,9)
Конкретные нозологические формы: аденовирусная инфекция, иерсиниозы, Лайм-боррелиоз и др.	8 (9,4)	3 (3,5)
Всего…	85 (100)	85 (100)

Таблица 2

Показатели гемограммы в острый период тяжелого сепсиса у детей раннего возраста и взрослых (по данным ОРИТ инфекционного стационара)

Показатель		1-я группа от 0 до 3 мес, n=23	2-я группа, от 0 до 1 мес, n=11	3-я группа, от 1 до 3 мес, n=12	4-я группа, от 3 до 12 мес, n=7	5-я группа, от 1 года до 3 лет, n=7	6-я группа, старше 18 лет, n=40
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л		3,85±0,08	4,42±0,12*	3,58±0,13*	3,50±0,03*	3,66±0,04*	4,08±0,09
Гемоглобин, г/л		125,4±2,84	165±2,31	105,3±1,38	115,8±1,52	138,3±2,16	133,6±2,69
Тромбоциты, $\cdot 10^{9}$/л		191,7±10,72	175,4±8,15	202±6,27	202,3±5,69	261,0±4,81	231,5±9,98
СОЭ, мм/час		17,8±1,17*	12,0±0,62*	20,0±0,49*	13,2±0,48*	14,5±0,47*	30,1±2,31
Лейкоциты, $\cdot 10^{9}$/л		18,7±1,30	13,2±1,12*	21,9±2,03*	34,1±1,63*	37,4±0,91*	17,1±1,24
Из них в %	миелоциты	0,17±0,02	0,25±0,02	0,10±0,01	—	0,29±0,02 $P_{1,5}<0,001$; $P_{3,5}<0,001$	—
	юные	0,32±0,03, $P_{1,5}<0,001$	0,40±0,03	0,20±0,09	0,29±0,08 $P_{4,5}<0,001$	0,71±0,02	—
	палочкоядерные	17,01±1,72	18,30±1,41	15,25±1,17	16,83±1,31	16,29±1,12	17,4±2,16
	сегментоядерные	41,78±1,75* $P_{1,4}<0,001$	39,40±1,92*	42,25±1,43*	32,67±1,29* $P_{4,5}<0,001$	54,19±1,39* $P_{1,5}<0,001$	60,8±2,64
	лимфоциты	35,61±2,03* $P_{1,4}<0,001$	37,00±1,87* $P_{2,5}<0,001$	36,20±1,76* $P_{3,5}<0,001$	45,39±1,65 $P_{4,5}<0,001$	25,61±1,06* $P_{1,5}<0,001$	17,2±1,83
	моноциты	4,43±0,31*	3,40±0,29	5,40±0,18*	4,82±0,19*	2,76±0,07 $P_{4,5}<0,001$	3,45±0,35
	базофилы	0,23±0,02	0,25±0,02	0,25±0,02	—	0,15±0,01	—
	эозинофилы	0,45±0,06*	1,00±0,07	0,35±0,05*	—	—	1,04±0,09

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в 6-й группе, $P<0,001$.

3 лет изменения в гемограмме в своих особенностях и параметрах приближались к таковым у взрослых.

Проведенная 46 пациентам люмбальная пункция позволила выявить выраженный плеоцитоз преимущественно нейтрофильного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера. Только у 7 человек плеоцитоз был лимфоцитарно-нейтрофильным, что можно объяснить имевшей место антибиотикотерапией, обладающей санирующим эффектом, в течение 5—7 сут, предшествующей исследованию. Выявленное у 45 пациентов увеличение печени, нередко и селезенки не сопровождалось серьезными нарушениями в пигментном обмене, но проявлялось повышением активности АЛТ, АСТ, изменениями тимоловой пробы. Только у 11 обследованных было отмечено умеренное и кратковременное повышение уровня мочевины и креатинина. У отдельных пациентов в моче зафиксирована невысокая протеинурия, лейкоцитурия и эритроциты в осадке. Однако эти изменения были кратковременными, наблюдались в течение 2—3 сут и исчезали на фоне лечения.

Верификация этиологии сепсиса путем бактериологического исследования крови показала, что доминирующим возбудителем был *St. pneumoniae* (26 человек), реже *St. aureus* (14), *St. epidermitidis* (3), *B. cereus* (1), *B. citrobacter* (1), *Klebsiella* (1), *Ps. aeruginoza* (1), *Candida* (1), *Haemophylus infl.* (2). В одном случае была выделена смешанная флора: недифференцируемые кокки и грамотрицательная палочка.

Таким образом, этиология сепсиса подтверждена в 52 (61,2%) случаях. Нужно отметить, что забор крови на стерильность и гемокультуру у всех наблюдаемых проводили неоднократно на фоне лихорадки. Отсутствие выделения возбудителей можно объяснить не только недостаточными возможностями лабораторного исследования, но и тем, что в патогенезе сепсиса возбудитель нередко играет роль «пускового» фактора и наличие его в крови может быть непостоянным. Именно это позволяет думать о перспективной роли ПЦР-диагностики как более чувствительного метода, однако ограниченного в использовании в настоящее время из-за недостаточного обеспечения тест-системами.

Значение этиологической верификации прежде всего определяется необходимостью построения рациональной (адекватной) терапии. Значение инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ) неоспоримо для выявления очаговости патологии. Выявление предполагаемого или явного очага сепсиса (вторичный характер генерализации) привело к проведению организационных мероприятий, направленных на более активную терапию. Так, 17 детей были переведены в ОРИТ детской клиники или в связи с установлением диагноза «Сепсис новорожденных», или вторичным характером болезни. В областную клинику переведены 12 пациентов для необходимой санации первичного очага или проведения экстракорпоральной детоксикации. В 8 случаях сепсис развился на фоне тяжелой специфической патологии, что потребовало перевода наблюдаемых в специализированные стационары, включая РНПЦ (кардио-, нейро-, онкогематологии, ЛОР и др.). По настоянию пациентов и их родственников 4 человека переведены для долечивания в лечебные учреждения по месту жительства, но в период, когда их здоровью и жизни не было угрозы. Из оставшихся в инфекционной клинике 44 госпитализированных умерли 7 (15,9%) пациентов: 1 ребенок и 6 взрослых.

Прослежены сроки пребывания в инфекционном стационаре как у тех пациентов, которые были пере-

ведены или возвращены в другие стационары в связи с подтверждением вторичного сепсиса, так и тех, кто завершил лечение в инфекционной клинике. В среднем количество койко-дней у переведенных составило 5,6. У лечившихся пациентов в возрастной группе от 0 до 3 мес — 29,6 дня; от 3 мес до 1 года — 19,9; от 1 года до 3 лет — 19,7; от 6 до 14 лет — 21; от 14 до 18 лет — 17,8; от 25 до 35 лет — 23,5; от 35 до 50 лет — 19,7; от 50 до 60 лет — 25 дней и старше 60 лет — 19,7. Как видно из представленных данных, идентификация сепсиса по первичности или его вторичности занимала около недели, в то время как лечение сепсиса в целом задерживало пациентов на 3—4 нед и более.

Учитывая тяжесть наблюдаемого контингента и в целом сложность патологии, как и ее патогенетического развития в каждом конкретном случае, нужно признать, что лечение пациентов с сепсисом требует серьезных медицинских затрат. Все это возможно в условиях полноценного технического обеспечения ОРИТ инфекционной клиники, которое должно быть идентичным по возможностям многопрофильной клиники областного уровня.

Таким образом, проведенный анализ клинического материала случаев тяжелого сепсиса показал пестроту этиологии и клинико-патогенетических проявлений болезни. В реальной ситуации инфекционная клиника функционирует как своеобразный диагностический центр, хотя объективных возможностей для подобной работы ОРИТ инфекционного стационара не имеет. Необходимо обеспечение технических и организационных возможностей для подобного рода деятельности.

Нужно отметить, что в поликлинических учреждениях и даже стационарах остается недостаточной настороженность врачей при выявлении этой патологии, которая ни в коей мере не уменьшается по частоте распространенности, а наоборот прогрессирует. В связи с этим резко возрастает роль диагностических мероприятий как по лабораторной диагностике, так и инструментальным возможностям. Особое беспокойство вызывает ситуация с регистрацией сепсиса у детей раннего возраста и особенно первых 3 мес жизни. Вероятно, нужно признать правомочным предположение о пролонгировании внутриутробной инфекции и манифестации сепсиса после рождения, когда организм матери уже не может обеспечить полноценную «детоксикацию». Отраженные в гемограмме изменения наряду с общими закономерностями зависят и от возрастных особенностей организма. Углубленное изучение перечисленных фактов должно быть направлено на выработку дополнительных критериев оценки степени и характера вовлеченности отдельных органов и систем в общий патологический процесс, определение роли в нем фоновой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Members of the American College of Chest Physicians // Crit. Care Med. — 1992.— № 2.— P. 864—874.

2. Белокуров Ю. Н., Граменицкий А. Б., Молодкин В. М. Сепсис.— М., 1983.

3. Билибин А. Ф., Двуреченская Г. С., Марсов Е. А. // Септические заболевания / Матер. Пленума научного совета АМН СССР по эпидемиологии, паразитологии и инфекционным заболеваниям.— Тбилиси, 1982.— С. 77—79.

4. Бочоришвили В. Г. // Терапевт. архив.— 1979.— № 3.— С. 88—94.

5. Васильев В. С., Цыркунов В. М., Васильев А. В. и др. // Здравоохранение.— 2002.— № 7.— С. 29—30.

6. Качанко Е. Ф., Козаченко М. Г., Карпов И. А. // Мед. новости.— 2006.— Т. 2, № 8— С. 36—42.

7. Кузин М. И., Костюченок Б. М., Светухин А. М. // Клинич. медицина.— 1979.— № 12.— С. 3—11.

8. Ребенок Ж. А. Сепсис: современные проблемы.— Минск, 2007.

9. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция. Патологоанатомическая диагностика / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда.— М., 2006.

10. Спас В. В. Синдром эндогенной интоксикации, его диагностика и комплексное лечение: Автореф. дис. … д-ра мед. наук.— М., 1990.

Поступила 16.05.12.

SOME SPECIFIC FEATURES OF SEPSIS SEVERE FORM DIAGNOSIS AND PATIENTS MANAGEMENT

V. S. Vasiliyev, M. I. Sheiko, A. V. Vasiliyev, S. M. Ilkevich, A. V. Khudovtsova, I. N. Nevgen, V. M. Tsyrkunov

Objective. *To determine the specific features of hospitalization, diagnosis verification and tactics of medical care for patients with severe sepsis at the Department for Resuscitation and Intensive Therapy of the Infectious Hospital was the aim of the study.*

Materials and methods. *The case records of 85 patients with the diagnosed sepsis having been hospitalized to the Infectious Hospital for the latest five years were analyzed. The clinical data analysis demonstrated the severe sepsis etiology and clinic-pathogenic manifestations variability.*

Results. *Registration of cases of sepsis in infants younger 3 months is disquieting. Pediatricians are not still on the alert in respect of the pathology its incidence not being reduced. It is necessary to develop additional criteria for assessing the extension and character of some organs involvement into the general pathological process.*

Key words: *severe sepsis, doctor alertness, infectious hospital, infants.*

Адрес для корреспонденции:
Васильев Владимир Семенович.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл тел. (8-0152) 43-53-01.

М. И. РИМЖА, Н. А. МАНАК, И. В. ГАЙШУН

ОБ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАТИСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Белорусский государственный медицинский университет,
Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь,
Институт математики НАН Беларуси

При использовании отдельных статистических приемов как в научных исследованиях, так и в области практической медицины, обязательным условием является соответствие их объемам выборочных совокупностей, а также поставленным конкретным задачам, решение которых лежит в основе принятия адекватных управленческих мер, методологических приемов, в планировании дальнейших научных исследований.

Любой сравнительный анализ, как правило, не обходится без расчета относительных показателей, отражающих частоту явления в среде (интенсивные величины) и указывающих их долю (экстенсивные показатели) в общей совокупности явлений. Поскольку относительные показатели практически всегда рассчитываются из выборочной совокупности, обязательным требованием является их репрезентативность (представительность), которая зависит не только от объема выборки, но и от частоты встречающихся в ней явлений. Например, из 70 проведенных бактериологических обследований объектов внешней среды в палате в 20 случаях обнаружены бактерии, что в относительных показателях составило 28,6±5,4%. При уровне значимости $P \leq 0,05$ и объеме выборки 70 (число исследований) фактическая величина t-критерия Стьюдента будет равна 5,3 (28,6:5,4=5,3) и превышать статистическое значение, установленное расчетным методом для выборки в 70 единиц ($t_{статистич.}$=1,994). Таким образом, количество проведенных исследований достаточно для суждения о частоте микробной обсемененности объектов внешней среды, поскольку соответствует критериям репрезентативности.

С другой стороны, если после выполненной в палате дезинфекции при тех же 70 обследованиях бактерии будут обнаружены в 3 случаях, то это составит 4,3±2,4%, а $t_{фактич.}$=1,792 (4,3:2,4=1,792) окажется меньше $t_{статистич.}$=1,994 при $P \leq 0,05$ для объема выборки в 70 единиц. С математической точки зрения значение показателя частоты (4,3±2,4%) нельзя распространить на генеральную совокупность. В то же время единичное обнаружение микроорганизмов после дезинфекции свидетельствует об эффективности проведенного профилактического мероприятия, поскольку оно привело к тому, что обнаружение микроорганизмов из закономерного явления стало случайным.

Если в научных исследованиях расчет относительных величин с оценкой их репрезентативности является обязательным, то в практической деятельности врача это может и не понадобиться. Допустим, проведено 1250 исследований на стерильность отдельных медицинских инструментов, из которых на 2 (0,16±0,11%) после обеззараживания обнаружены гноеродные бактерии. Полученное значение $t_{фактич.}$=1,454 меньше $t_{статистич.}$=1,957 при $n \geq 500$ и распространять полученный показатель на всю генеральную совокупность по требованиям статистики нельзя. Но с медицинской точки зрения 2 нестерильных инструмента представляют несомненную опасность в плане передачи микроорганизмов и инфицирования пациентов и, несмотря на нерепрезентативность цифровых данных, контаминированные микрофлорой инструменты применять не будут. Другими словами, когда речь идет о явлениях, которые не должны иметь место в данной среде (например, наличие микроорганизмов на объектах, прошедших стерилизацию; постинъекционные абсцессы; обнаружение патогенных микроорганизмов в пищевых продуктах и т. д.), управленческое решение принимают по одному единственному показателю, выраженному натуральным числом.

С другой стороны, нельзя отрицать и научную значимость даже одного случайного положительного результата, если он свидетельствует о ранее не встречающемся явлении, например, о выделении микроорганизма с новой антигенной структурой. Естественно, что данная микробная клетка в лабораторных условиях будет размножена для проведения дальнейших научных изысканий уже на целой популяции. В результате на большой выборке, при которой вступает в действие закон больших чисел, появится возможность с помощью статистического метода подтвердить или опровергнуть закономерность выявленного свойства.

Не только в практической деятельности врача, но и в отдельных научных публикациях можно встретить ошибочную оценку распространенности явления в выборке не по интенсивным, а по экстенсивным показателям. Допустим, из 167 постинъекционных абсцессов 91 (54,5±3,9%) зарегистрирован после внутримышечных инъекций сульфата магния, 46 (27,5±3,5%) — после введения раствора анальгина и 30 (17,9±3,0%) — после инъекции димедрола. На основании данных показателей делать заключение о более частом возникновении нагноительных процессов после инъекционного введения раствора сульфата магния неправомерно, поскольку в данном случае значения долей показывают не частоту развития осложнений, а их структуру (удельный вес, долю) по действующему агенту. Для суждения о частоте распространенности нагноительных процессов необходимо знать объем выборки применительно к каждому препарату, то есть число инъекций каждого лекарственного средства. Если допустить, что сульфат магния был введен 700 пациентам, то при 91 абсцессе частота их составит 13,0±1,3%; при 46 развившихся нагноениях после 110 инъекций анальгина — в 3,2 раза больше (41,8±3,8%; $P \leq 0,001$), 30 абсцессов после 40 инъекций димедрола — 75,0±3,4%. В резуль-

тате самая низкая частота осложнений оказалась после введения сульфата магния и была значимо выше таковой после инъекции анальгина (P≤0,01) и димедрола (P≤0,01), причем после введения димедрола большей, чем после инъекций анальгина (75,0±3,4% и 41,8±3,8% соответственно; P≤0,001), в то время как доля абсцессов от этих препаратов находилась в обратной зависимости (17,9±3,0% и 27,5±3,5% соответственно; P≤0,05). Необходимо помнить, что анализу показателей структуры (экстенсивные величины) всегда должно предшествовать определение частоты интересующих явлений (интенсивные величины) в изучаемой выборке.

При расчете средних величин наиболее частой ошибкой является неправильная группировка исходных данных, вследствие чего полученный результат напоминает «среднюю температуру по больнице». Особенно это касается показателей, характеризующих физиологические и биохимические процессы, степень выраженности которых индивидуальна у каждого человека, в том числе в зависимости от возраста, пола, массы тела и т. д. Допустим, в группе из 32 пациентов определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая до лечения составляла персонально для каждого пациента 2, 4, 6, 2, 10, 8, 8, 10, 12, 8, 8, 2, 16, 20, 18, 18, 20, 22, 22, 24, 18, 16, 20, 22, 24, 20, 22, 20, 24, 26, 22, 20 мм/ч, после лечения — 2, 4, 6, 2, 6, 8, 2, 8, 6, 5, 4, 4, 6, 18, 18, 18, 18, 16, 16, 10, 16, 14, 10, 16, 16, 16, 16, 10, 16, 18, 16, 16 мм/ч. Среднее арифметическое значение СОЭ до лечения составило 15,0±1,3, после лечения — 11,0±1,0 (P≤0,001). Сделанное на основании значимо уменьшившейся (на 4 мм/ч) СОЭ заключение об эффективности лечения поспешно, поскольку количество пациентов с повышенным предельным верхним показателем нормы СОЭ (примем его за 10 мм/ч) существенно не изменилось (12 человек до лечения и 16 — после), что в относительных показателях составило соответственно 37,5±8,6% и 50,0±8,8% (P≥0,05). В данной ситуации для корректной оценки полученных результатов необходимо было не рассчитывать «среднюю СОЭ по больнице», а объединить пациентов хотя бы в 2 группы: а) лица, имеющие показатели СОЭ в пределах физиологической нормы; б) лица, имеющие показатели СОЭ выше физиологической нормы. Для более углубленного анализа целесообразно увеличить количество сравниваемых групп, например, имеющие СОЭ 2—10, 11—15, 16—20 мм/ч и т. д. Естественно, что в этом случае для надежного статистического обоснования причин изменений СОЭ выборка из 32 больных явно недостаточна. Особенно неубедительными являются такие результаты, когда не выдержаны требования стратифицированного отбора пациентов с точки зрения однородности их по возрасту, полу, массе тела и другим показателям. В результате в одну группу включаются лица, анатомо-физиологические особенности которых по анализируемому признаку различаются в силу объективных причин. Например, та же группа из 32 пациентов состоит из больных в возрасте от 20 до 72 лет, в то время как степень выраженности обменных процессов у лиц 20- и 72-летнего возраста неодинакова.

При сравнительной оценке значений средних геометрических (например, титр антител до и после вакцинации) необходимо помнить, что при их расчете каждая последующая переменная не складывается, а умножается на некоторое постоянное число, называемое знаменателем прогрессии, в результате чего распределение признаков графически выглядит в виде прямой линии, а не куполообразной кривой, как при средней арифметической. Поскольку средняя геометрическая не подчиняется закону нормального распределения, рассчитывать для нее статистическую ошибку нельзя.

Некорректные заключения по результатам вычисления коэффициента линейной корреляции, а также получение так называемой ложной корреляции связано в основном с невыполнением следующих требований.

1. Между сравниваемыми переменными должна быть линейная зависимость.

2. Необходимо достаточное количество наблюдений, определяемое как 5—10-кратное превышение числа факторов (от 25 до 100 парных наблюдений), когда вступает в действие закон больших чисел, обеспечивающий взаимопогашение случайных колебаний.

3. Поскольку для расчета коэффициента линейной корреляции используются средняя арифметическая и стандартное отклонение, являющиеся параметрами нормального распределения, то совокупность значений всех факторных и результативных признаков также должна соответствовать многомерному нормальному распределению.

4. Число варьирующих признаков в сравниваемых переменных (x, y) должно быть одинаковым.

5. Исходная совокупность значений должна быть качественно однородной, выражаться в одних и тех же единицах интервальной шкалы или шкалы отношений.

6. Относительные величины в коррелируемых рядах должны быть репрезентативны.

7. Исходные данные необходимо группировать с учетом временных параметров действия причины и наступления следствия. Например, если 1 ноября произошла аварийная ситуация с массовым поступлением в питьевую воду шигелл Флекснера и в этот же день авария устранена (фактор прекратил действие), то среди людей, получивших с водой инфицирующую дозу шигелл, больные будут появляться до истечения максимального инкубационного периода, то есть до 10 ноября. Заболевания в более поздние сроки окажутся вызваны уже действием иных факторов передачи заразного начала. Значение коэффициента корреляции из цифровых данных, сгруппированных по месяцам или по другим временным периодам, превышающим максимальный инкубационный для данной инфекционной патологии, не может служить объективной характеристикой возможной причинно-следственной зависимости.

8. Полученная величина коэффициента должна быть проверена на репрезентативность.

Прежде чем рассчитывать коэффициент корреляции, необходимо убедиться в возможности причинно-следственной зависимости между изучаемыми явлениями, поскольку параллельное изменение статистических показателей само по себе еще не говорит о наличии связи и может быть обусловлено случайным совпадением многих обстоятельств, не связанных друг с другом.

В отдельных публикациях можно встретить некорректное использование критерия хи-квадрат (χ^2). Например, указывается, что «…в группе пациентов, получавших препарат по предложенному методу, клиническое выздоровление наступило в 95,3% случаев, в группе больных стандартной терапии — в 40,5% (χ^2=32,25; P≤0,001)». Складывается впечатление, что разность между показателями частоты 95,3% и 40,5% доказана с помощью критерия χ^2, который для этих целей не используется. Применительно к описанной ситуации достаточно было сослаться на полученную величину χ^2=32,25 в сравнении с критическим уровнем. Известно, что математически χ^2 представляет собой сумму частных от деления квадратов отклонений фактически полученных натуральных чисел от теоретически ожидаемых на число последних. Оценку же значимости различий между относительными величинами 95,3% и 40,5% необходимо провести по t-критерию Стьюдента, но только при наличии следующих условий: анализируемые ряды подчиняются закону нормального распределения; известны величины статистических ошибок обоих показателей частоты.

Ошибочным является использование t-критерия Стьюдента для оценки показателей, выраженных в баллах, когда указывается, что «…болевой синдром у женщин был выражен в большей степени, чем у мужчин, составляя соответственно 9,5±0,3 и 6,6±0,2 балла; t=8,05; P≤0,001)». Если с дискретными признаками, представленными целыми числами (например, число мужчин и женщин с разной степенью выраженности болевого синдрома), можно проводить вычисления, то с теми же показателями, выраженными в баллах, этого делать нельзя, поскольку баллы по своей природе не подчиняются закону нормального распределения, стало быть, t-критерий Стьюдента здесь неприменим.

Отклонение переменных от среднего значения имеет место в каждом отдельном случае, но при увеличении числа переменных отклонения взаимно погашаются, а средняя величина становится более устойчивой. Именно в этом заключается «закон больших чисел», суть которого состоит в том, что при большом числе случайных явлений средний результат практически перестает быть случайным и может быть предсказан с большой степенью уверенности. При большой выборке, когда явления подчиняются закону нормального распределения, статистика использует параметрические приемы, позволяющие получать убедительные данные. Если же выборка составляет менее 100 наблюдений, то необходимо вначале убедиться в нормальности распределения, а при его отсутствии применить менее точные непараметрические критерии, что для научных исследований нежелательно. Например, непараметрические коэффициенты корреляции рангов Спирмена (коэффициент определяется по разности значений рангов), знаков Фехнера (учитывается количество совпадений и несовпадений знаков отклонений значений показателей от их среднего значения), Кендала (коэффициент также определяется по ранжированным значениям) значительно уступают по точности коэффициенту линейной корреляции, поскольку в них фактические значения заменены частотами, рангами, знаками. Проведем ранжирование, то есть присвоим порядковые номера (ранги) каждому значению от меньшего к большему в следующем ряду показателей заболеваемости (‰): 2,5; 3,0; 7,5; 14,5. В результате показатель 2,5‰ будет иметь 1-й ранг; показатель 3,0‰ — 2-й; 7,5‰ — 3-й; 14,5‰ — 4-й. Как видно, каждый последующий ранг отличается на единицу, в то время как между 1-м и 2-м рангом разница в уровне заболеваемости составляет 0,5‰ (3,0—2,5=0,5), между 2-м и 3-м — в 9 раз больше (4,5‰), а между 3-м и 4-м — 7,0‰, что в существенной степени негативно сказывается на чувствительности непараметрических коэффициентов корреляции в сравнении с параметрическими.

Если применение непараметрических методов вполне допустимо в области практического здравоохранения в силу объективной ограниченности объема информации, который имеет место в конкретных временных условиях, то научные исследования в области медицины должны базироваться на больших выборках, когда в действие вступает закон больших чисел, нивелирующий воздействие многих случайных факторов и позволяющий установить детерминирующий фактор. Доказать значимость различий между двумя средними на небольшой выборке — это еще не значит установить закономерности возникновения и/или изменения изучаемого явления, что и определяет цель науки.

Следует также отметить, что широкое использование пакетов статистических программ значительно облегчило вычисление статистических показателей, но в то же время увело авторов не только от необходимости вникать в суть математических расчетов, но и от профессиональной оценки полученных результатов со ссылкой на то, что так подсчитал компьютер. Статистический анализ призван выполнять роль ведущего инструмента объективной оценки выявленных закономерностей, а не служить «украшением» научной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. пособие для вузов. — М., 2004.

2. Елисеева И. И., Юзбашев М. М. Общая теория статистики: Учебник / Под ред. И. И. Елисеевой. — М., 2002.

3. Океанов А. Е., Дардынская И. В. Применение статистических методов в биомедицинских исследованиях.— Минск, 2012.

4. Римжа М. И. // Здравоохр. Беларуси.— 1994.— № 6.— С. 35—39.

5. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика.— Минск, 1973.

6. Теория статистики: Учебник / Под ред. Г. Л. Громыко.— М., 2009.

Поступила 21.01.13.

Адрес для корреспонденции:
Римжа Михаил Иванович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 275-11-60.

Е. Г. ИЛЬИНА, А. А. ЕРШОВА-ПАВЛОВА

СИНДРОМ ВИВЕРА В БЕЛАРУСИ

РНПЦ «Мать и дитя» Минздрава Республики Беларусь

Представлен обзор литературы и дано описание 5 собственных наблюдений очень редкого комплекса врожденных пороков развития — синдрома Вивера. Приводится подробная фенотипическая характеристика как основных диагностических признаков синдрома (олигофрения, макросомия, макроцефалия, лицевые дисплазии, пороки опорно-двигательного аппарата), так и более редких сопутствующих аномалий развития.

Описаны первые наблюдения синдрома Вивера, предложенные для публикации в Белорусском медицинском издании. В 4 из 5 собственных наблюдений пробанды имели типичную клиническую картину синдрома. Еще в одной семье у мальчика, имевшего основные диагностические проявления, наблюдались не описанные ранее симптомы: густые жесткие волосы, необычный рост волосков бровей, птоз, субатрофия зрительных нервов, нижний эктропион, поздняя смена зубов, микродонтия, конусовидные зубы и желтая пигментация эмали, синдактилия III—IV пальцев кистей и III—V пальцев стопы слева, аплазия ногтя V и онихогрифоз I пальцев стоп, врожденная приведенная стопа слева, гипоплазия левой почки, шалевидная мошонка и гипоплазия полового члена. Авторы предполагают наличие более широкого спектра признаков синдрома Вивера либо новой нозологической формы в группе «overgrows»-синдромов.

Статьи подобного рода позволят практическим врачам не генетических специальностей познакомиться с клиническими проявлениями и этиологией редкой наследственной патологии, которая публикуется в основном в англоязычных журналах и мало доступна широкому кругу врачей.

Ключевые слова: *синдром Вивера, диагностика, наблюдение, дети.*

В 1974 г. американские генетики, возглавляемые известным ученым Д. Вивером [9], опубликовали 2 спорадических наблюдения не описанного ранее комплекса врожденных пороков развития (ВПР) у 2 мальчиков. У них отмечались пре- и постнатальное ускорение физического развития, задержка психомоторного развития, характерные черты лица, повышение мышечного тонуса, грубый голос, избыточный аппетит.

Синдром Вивера (СВ) встречается очень редко, в литературе удалось найти описание только 38 пациентов с этой врожденной патологией. СВ относится к группе так называемых «overgrouth» (макросомия) синдромов, что является одним из основных симптомов. У 2/3 пробандов уже при рождении отмечали большую массу тела и рост, а также макроцефалию. С возрастом эти особенности возникают у всех пробандов, как и задержка моторного развития. Снижение интеллекта, обычно не грубое, отмечается у 85% детей.

Черепно-лицевые аномалии у пробандов с СВ включают широкий лоб, макроцефалию, брахицефалию, блефарофимоз, эпикант, телекант, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, большие диспластичные ушные раковины, широкий длинный фильтр, микростомию с тонкими губами, рот «карпа», микрогению, уплощенное переносье, короткую носовую перегородку [1—9].

Среди других аномалий отмечаются утолщенные подушечки пальцев рук и гиперподвижность фаланговых суставов, тугоподвижность крупных сочленений, поперечная линия ладоней, арахнодактилия, конусовидные пальцы кистей, камптодактилия, широкий I палец кистей, тонкие глубоко сидящие ногти, клинодактилия и эквиноварусная деформация стоп, укорочение IV плюсневой кости, контрактуры коленных и локтевых суставов, расширение дистального метафиза бедренных и локтевых костей, дисплазия эпифизов, кифоз, сколиоз, укорочение ребер, ускоренный костный возраст. В ряде случаев наблюдаются вялая, неэластичная кожа, тонкие волосы, пупочная и паховые грыжи, крипторхизм. Отмечена также тенденция к возникновению нефробластомы и лейкемии [1, 2, 5]. Характерно также смягчение выраженности лицевых аномалий с возрастом, что затрудняет установление диагноза у пациентов более старшего возраста [3, 4].

Большинство описанных случаев СВ были спорадическими. В редких семейных наблюдениях установлена передача по вертикали, в том числе от отца к сыну, что позволило предположить его аутосомно-доминантное наследование [3, 7]. Подтверждением тому является повышение среднего возраста отцов пробандов — 65% из них были старше 32 лет. Пенетрантность СВ, очевидно, не полная, так как описана семья, в которой аналогичные симптомы были у прадедушки и бабушки пробанда при нормальном фенотипе у отца [5]. Еще в одной семье у полусибсов мужского пола отмечена полная картина СВ и макросомия у отца и бабушки [6].

В одной из первых публикаций СВ описан у сибсов, но в статье не было информации о фенотипах родителей, что не позволяет предположить рецессивное наследование [8]. Локализация гена и молекулярный дефект при СВ не известны [1].

Приводим описание 5 собственных клинических наблюдений пациентов с СВ, имеющихся в архиве РНПЦ «Мать и дитя». Использовали клинико-генеалогический и цитогенетический методы исследования.

Семья Г–1787. Пробанд мужского пола родился от первой неосложненной беременности в сроке 38 нед с массой тела 4200 г, рост 60 см. Матери и отцу 25 и 30 лет соответственно, оба здоровы, родословная не отягощена.

При осмотре в возрасте 7 мес у ребенка отмечены симптомы, характерные для СВ. Кроме задержки психомоторного развития, макросомии, макроцефалии и типичных лицевых дисплазий наблюдались гипотония, низкий хриплый голос, гипертрофия десен, высокое небо, нистагм, птоз, гиперэластичность фаланговых суставов, контрактуры крупных суставов, большие кисти и стопы, пупочная грыжа и макроорхидизм. Кариотип и результаты биохимического скрининга были нормальными.

Семья К-16482. Пробанд родился от первой беременности в сроке 37 нед с массой тела 3100 г и ростом 52 см. Молодые здоровые родители обратились к генетику в связи с задержкой психомоторного развития у мальчика. Младший брат пробанда здоров, родословная не отягощена.

При осмотре в возрасте 4 лет у ребенка отмечены дислалия, макросомия, макроцефалия, типичные лицевые дисплазии, камптодактилия и арахнодактилия кистей, контрактуры крупных суставов, воронкообразная грудная клетка, сколиоз, сакральный синус и крипторхизм. При цитогенетическом обследовании патология не найдена. На основании клинической картины диагностирован СВ.

Семья М-4894. Девочка родилась в срок от 2-й беременности, масса тела 4100 г, рост 56 см. Родителям ребенка по 41 году, патология не отмечена. Родной и сводный братья пробанда здоровы, врожденной патологии в роду не было.

В возрасте 2 лет у девочки наблюдали задержку психоречевого развития, макросомию, макроцефалию, типичные черты лица (рис. 1). В анамнезе отмечен однократный приступ судорог на фоне респираторной инфекции.

Семья Н-2431. Мальчик родился от 2-й неосложненной беременности в срок с массой тела 4000 г, рост 56 см. В I триместре была угроза прерывания беременности, женщина принимала туринал в стационарных условиях. Родителям 31 и 36 лет, они и старший брат пробанда здоровы, но у матери отмечали микрогению и высокий рост без других проявлений СВ. Врожденной патологии у родственников не было.

При осмотре в возрасте 1 года у пробанда выявлена задержка психоречевого развития, макросомия и характерная фенотипическая картина СВ. Кариотип ребенка нормальный.

Семья Г-5286. Мальчик родился от второй неосложненной доношенной беременности с массой 4000 г, ростом 56 см. Мать и отец ребенка в кровном родстве не состояли, они и старший брат пробанда здоровы. У отца отмечены высокий рост (185 см, max 180,6 см) и пограничная макроцефалия (58,3 см, max 58,2 см), однако в чертах лица сходства с сыном не было. Родословная семьи отягощена наличием синдрома Дауна у одного из двоюродных братьев матери пробанда и расщелины неба у другого. Родители обратились в генетическую консультацию в связи с задержкой умственного развития ребенка.

Рис. 1. Пробанд М-4894: характерные черты лица

При осмотре и обследовании в возрасте 11 лет 6 мес у мальчика установлены нормальный набор хромосом, олигофрения в степени тяжелой имбецильности без речи, макросомия (рост 164 см, max 147,9 см), евнухоидное телосложение, макроцефалия (59,6 см, max 56,5 см). Черты лица позволили предположить наличие СВ, из прочих характерных симптомов отмечены брахидактилия, конусовидные пальцы кистей, большие кисти и стопы, маленькие глубоко посаженные ногти.

Следует отметить, что у мальчика не было изменений со стороны кожи, грубого голоса, квадратной или круглой формы лица, утолщенных подушечек пальцев, узких надплечий, пупочной или паховой грыж.

В то же время у пробанда были признаки ВПР, которые не описывали другие авторы: густые жесткие волосы, необычный рост волосков бровей, птоз, субатрофия зрительных нервов, нижний эктропион, поздняя смена зубов, микродонтия, конусовидные зубы и желтая пигментация эмали, синдактилия III—IV пальцев кистей и III—V стопы слева, аплазия ногтя V и онихогрифоз I пальцев стоп, врожденная приведенная стопа слева, гипоплазия левой почки, шалевидная мошонка и гипоплазия полового члена (рис. 2). Кариотип мальчика нормальный.

У 5 пациентов клиническая картина позволила диагностировать СВ. Все дети имели основные характерные признаки: задержка умственного развития, макросомия, макроцефалия, характерные «узнаваемые» черты лица и аномалия скелета.

Не совсем обычным для СВ представляется клиническая картина у пробанда из семьи Г-5286. Фенотип данного пациента отличается от классических проявлений СВ наличием ряда неописанных аномалий и отсутствием некоторых типичных его проявлений.

Учитывая малое количество опубликованных случаев СВ, можно предположить, что его фенотипический спектр может быть гораздо шире и случаи с редкими сопутствующими пороками могли не попасть в поле зрения генетиков. Не исключена возможность наличия у пробанда не описанного ранее синдрома множественных ВПР из сообщества «overgrowth» — синдрома с умственной отсталостью. Для решения этого вопроса требуется дальнейшее накопление клинико-генетического материала по этой тяжелой врожденной патологии человека. Также рекомендуется проявлять пристальное внимание к фенотипическим особенностям родителей, чтобы не пропустить семейные случаи. В 2 описанных в статье семьях проявления СВ в виде макросомии, макроцефалии и микрогении были отмечены у родителей пробандов. Можно предположить, что это семейные случаи СВ, поскольку в литературе подчеркивается исчезновение лицевых дисплазий с возрастом, случаи синдрома у взрос-

лых, особенно при наличии нормального интеллекта, не диагностируются. Передача по вертикали от отца к сыну и повышение среднего возраста отцов до 31,2 года (в популяции 27,2 года) подтверждает аутосомно-доминантное наследование СВ.

Дифференциальную диагностику СВ следует проводить со следующими синдромами, сопровождающимися макросомией и макроцефалией:

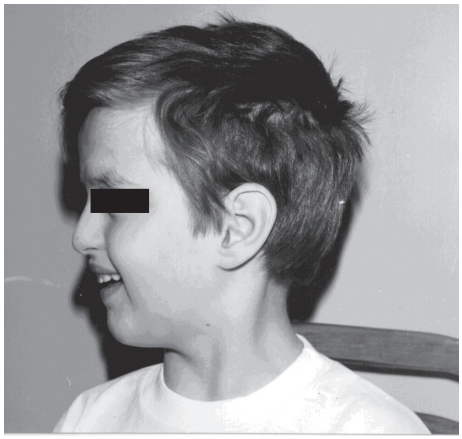
— Видемана—Беквита (отличительные признаки представлены макроглоссией, насечками на мочках ушных раковин и ямками на завитке, омфалоцеле, нефро- и гепатомегалией); синдром генетически гетерогенен;

— MOMO (дифференцирующими признаками являются разнообразные ВПР органов зрения (микрофтальм, глаукома, косоглазие и т. д.) и выпуклые ногти по типу «часовые стекла»); тип наследования синдрома не установлен;

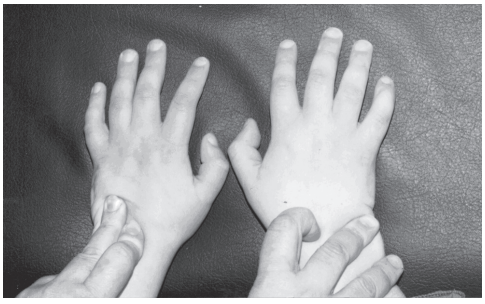
— Симпсона—Голаби—Бемеля (расщелина неба, низкий грубый голос, блокада проводимости, гепато-

а

б



в



г

д

Рис. 2. Пробанд Г-5286: а — общий вид; б — необычные черты лица; в — большая ушная раковина; г — легкая синдактилия кистей; д — врожденная приведенная стопа

мегалия, деформация грудной клетки, грыжи); наследование Х-сцепленное рецессивное;

— полисомия Y (основными отличиями являются агрессивное поведение, гиперактивность, узкое длинное лицо, радиоульнарный синостоз, гипоплазия половых органов); синдром обусловлен наличием лишней Y хромосомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basel-Vanagaite L. // Am. J. Med. Genet.— 2010.— Vol. 152.— P. 383—386.
2. Coulter D., Powell C., Gold S. // J. Pediatr. Hematol. Neurol.— 2008.— Vol. 30.— P. 758—760.
3. Fryer A., Smith C., Rosenbloom L., Cole T. // J. Med. Genet.— 1987.— Vol. 34.— P. 418—419.
4. Greenberg F., Wasiewski W., McCbe E. // Am. J. Med. Genet.— 1989.— Vol. 33.— P. 127—129.
5. Huffman C., McKandless D., Jasty R., Matloub J., et al. // Am. J. Med. Genet.— 2001.— Vol. 99.— P. 252—255.
6. Kelly T., Alford B., Abel M. // Am. J. Med. Genet.— 2000.— Vol. 95.— P. 492—495.
7. Nishimura G., Hasegawa T., Nagai T. // Am. J. Med. Genet.— 1996.— Vol. 65.— P. 249—251.
8. Roussonis S., Crawford M. // J. Pediatr.— 1983.— Vol. 102.— P. 595—597.
9. Weaver D., Graham C. B., Thomas I. T., Smith D. W. // J. Pediatr.— 1974.— Vol. 84.— P. 547—552.

Поступила 28.09.12.

WEAVER SYNDROME IN BELARUS

E. G. Iliyina, A. A. Yershova-Pavlova

A literature review is presented and five cases observed by the authors are described as Weaver syndrome is an extremely rare complex of congenital defects. The authors characterize both the basic diagnostic signs (oligophrenia, macrosomia, macrocephalia, facial dysplasia, locomotor disorders) of that syndrome phenotypically in detail and more rare accompanying developmental anomalies. The publication is interesting because the Weaver syndrome observations are the first observations offered for publication in a Belarus medical issue. Probands had the syndrome typical clinical pictures in four of five own observations. The family of the boy having basic diagnostic manifestations demonstrated symptoms that had not been described earlier: thick coarse hair, the eyebrow hair unusual growth, ptosis, optic nerve subatrophy, lower ectropion, tardy second dentition, microdontia, cone-shaped teeth and yellow enamel pigmentation, hand syndactilism 3—4 and foot syndactilism 3—5 on the left, nail 5 aplasia and toes 1 onychogriphosis, congenital talipes valgus on the left, the left kidney hypoplasia, shawl-like scrotum and penis hypoplasia. The authors supposed that Weaver syndrome symptoms could be more various or that a new nosologic form might be included in the group of overgrows syndromes. Such articles are desirable to be published in general medical journals as they allow practitioners being not experts in genetics get acquainted with the clinical signs and etiology of that rare hereditary pathology described mainly in Anglophone journals and available to few physicians.
Key words: *Weaver syndrome, diagnosis, observation, children.*

Адрес для корреспонденции:
Ильина Елена Георгиевна.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».
220053, г. Минск, ул. Орловская, 66; сл. тел. (8-017) 288-05-25.

Н. В. СОЛОВЕЙ, В. В. ЩЕРБА, И. А. КАРПОВ, Д. Е. ДАНИЛОВ, Н. Н. ЮРОВСКИЙ

ГИПЕРПИРЕТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ПРИЕМ ГИДРОКСИКАРБАМИДА

Белорусский государственный медицинский университет,
Городская инфекционная клиническая больница Минска

Повышение температуры в результате применения ряда лекарственных препаратов является одной из редко диагностируемых причин лихорадки неясного происхождения. Описан клинический случай гиперпиретической лихорадки на прием гидроксикарбамида у пациента с полицитемией. Анализируются имеющиеся сведения о данной нежелательной реакции. Представленная информация будет полезна специалистам различного профиля, сталкивающихся с проблемой дифференциального диагноза лихорадок неясного генеза.
Ключевые слова: *лекарственная лихорадка, лихорадка неясного генеза, гидроксикарбамид, нежелательное явление.*

Лекарственная лихорадка периодически встречается в клинической практике специалистов самого различного профиля, но часто не распознается. Это состояние представляет собой повышение температуры тела, возникающее при назначении лекарственного средства и полностью исчезающее после его отмены [1]. Возможность наличия у пациента лекарственной лихорадки должна рассматриваться, прежде всего, когда исключены другие наиболее распространенные причины повышения температуры тела по данным комплексного обследования больного. В то же время настороженность практических врачей в отношении данного состояния может значительно уменьшить частоту применения трудоемких и инвазивных методов диагностики, а также необоснованного назначения дорогостоящих лекарственных препаратов. В данной статье описывается клинический случай гиперпиретической лекарственной лихорадки с потрясающим ознобом, возникшей в ответ на прием гидроксикарбамида.

П а ц и е н т И., 1955 г. р., поступил в Городскую инфекционную клиническую больницу Минска 30 января 2012 г. На момент поступления больной предъявлял жалобы на лихорадку, максимальные цифры которой доходили до 40,2°С, сопровождающуюся выраженным ознобом, ломотой в теле, головной болью и небольшим першением в горле. Анамнестически пациент заболел остро 27 января, когда появились вышеперечисленные жалобы. В первые дни болезни за медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал ибуклин. 29 января в связи с высокой температурой (до 40°С) была вызвана бригада скорой медицинской помощи, в тот же день пациент начал принимать амоксикар и анаферон. 30 января после визита участкового терапевта в связи с отсутствием улучшения состояния пациент направлен на госпитализацию в инфекционную больницу. Из перенесенных за-

болеваний больной отмечал острые респираторные вирусные болезни, мочекаменную болезнь; в декабре 2011 г. впервые у пациента диагностирована полицитемия, по поводу чего ему были назначены препараты гидроксикарбамид и аллопуринол (2 капсулы гидроксикарбамида 250 мг ежедневно утром, 1 таблетка аллопуринола 100 мг ежедневно в обед). Аллергических реакций на лекарственные препараты в анамнезе больной не отмечал.

Объективно состояние пациента при поступлении оценивалось как среднетяжелое. Обращали на себя внимание диффузная гиперемия кожи лица, а также яркая гиперемия слизистых оболочек полости рта. Сыпи на коже и видимых слизистых оболочках не отмечалось. В легких выслушивалось везикулярное дыхание без хрипов, ЧД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, пульс 86 уд./мин, АД 130/85 мм рт. ст. На пальпацию органов брюшной полости больной не реагировал. Пальпировался нижний полюс селезенки. Стул был ежедневным, 1 раз в день, обычной окраски и консистенции. Расстройств мочеиспускания не было. Ригидность затылочных мышц, симптом Кернига были отрицательными, каких-либо других отклонений в неврологическом статусе пациента не отмечалось. С учетом длительной высокой лихорадки и подозрением на генерализованную воспалительную реакцию назначены флустоп (осельтамивир) по 75 мг 2 раза в сутки *per os*, цефтриаксон по 2,0 г 2 раза в сутки внутримышечно, а также инфузионная дезинтоксикационная терапия. С 30 января по 1 февраля у больного в 15—16 ч ежедневно начинала повышаться температура тела до 39,0—39,5°С, которая сопровождалась потрясающим ознобом и последующим профузным потоотделением. С учетом невозможности на тот момент полностью исключить наличие инфекционного процесса 01.02.12 была проведена смена антибактериальной терапии на меропенем по 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно. Пациент продолжал лихорадить, максимальная температура отмечалась 02.02.12 — до 40,5°С.

С диагностической целью больному выполнены общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование кала на патогенную кишечную флору, посев мочи на флору, исследование крови на стерильность, реакция агглютинации с тифо-паратифозным диагностикумом, иммуноферментный анализ на IgM к энтеровирусам, РПГА на иерсиниоз, иммуноферментный анализ на IgM к ВЭБ, ЦМВ, ПЦР плазмы крови на группу герпес-вирусов и энтеровирусы, люмбальная пункция, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Из патологических отклонений в БАК от 01.02.2012 отмечалось незначительное повышение трансаминаз (АЛТ 90,9 ЕД/л, АСТ 96,5 ЕД/л) и амилазы (86,3 ЕД/л), которые нормализовались в течение 5 дней. В ОАК от 30.01.12: лейкоциты $10{,}5 \cdot 10^9$/л, эритроциты $6{,}2 \cdot 10^{12}$/л, Hb 179 г/л, тромбоциты $392 \cdot 10^9$/л, баз. — 2, н. п. — 18, н. с. — 64, лимф. — 9, мон. — 7, СОЭ — 20 мм/ч, от 02.02.12: лейкоциты $8{,}0 \cdot 10^9$/л, эритроциты $4{,}9 \cdot 10^{12}$/л, Hb 142 г/л, тромбоциты $410 \cdot 10^9$/л, э. — 1, н. п. — 20, н. с. — 55, лимф. — 20, мон. — 4, СОЭ — 15 мм/ч, от 07.02.12: лейкоциты $11{,}8 \cdot 10^9$/л, эритроциты $5{,}76 \cdot 10^{12}$/л, Hb 175 г/л, тромбоциты $733 \cdot 10^9$/л, э. — 1, баз. — 2, н. п. — 4, н. с. — 52, лимф. — 33, мон. — 8, СОЭ — 13 мм/ч. На УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечалась гепатоспленомегалия. Все остальные проведенные больному лабораторные и инструментальные исследования не выявили каких-либо отклонений.

Учитывая наличие диссонанса между имеющейся выраженной лихорадкой с потрясающими ознобами и отсутствием объективных клинических и лабораторно-инструментальных данных в пользу инфекционного процесса, было высказано предположение о приеме гидроксикарбамида как возможной причины лихорадки. С 4 февраля больной перестал принимать гидроксикарбамид и аллопуринол, также был отменен антибактериальный препарат. Вечером 4 февраля максимальный подъем температуры достиг 38°С, 5 февраля температура не поднималась выше 37,2°С, а с 6 февраля в течение последующих трех дней наблюдения подъемов температуры выше 36,8°С не отмечалось. 5 февраля у больного на коже верхней половины грудной клетки появилась обильная уртикарная сыпь без зуда, которая разрешилась к 7 февраля на фоне применения противогистаминных препаратов (лоратадин, хлоропирамин). 8 февраля больной выписан из стационара с рекомендацией продолжить лечение у гематолога. Окончательный диагноз: «Лекарственная лихорадка на прием гидроксикарбамида. Истинная полицитемия, стадия IIA».

Гидроксикарбамид является препаратом из группы противоопухолевых лекарственных средств (антиметаболит). Он используется в клинической практике более 40 лет, применяясь в настоящее время для лечения таких заболеваний, как острый и хронический миелолейкоз, рецидив острого лимфобластного лейкоза у детей, полицитемия, лимфогранулематоз, меланома, опухоли головы и шеи при невозможности радикального хирургического лечения или лучевой терапии и целого ряда других неопластических процессов. Механизм противоопухолевой активности гидроксикарбамида связан с его способностью ингибировать рибонуклеотидредуктазу, один из основных ферментов, необходимых для синтеза ДНК в быстропролиферирующих клетках. В настоящее время известны многочисленные побочные эффекты препарата, являющиеся в значительной степени дозозависимыми [2]. Один из таких нежелательных эффектов — развитие лекарственной лихорадки. Повышение температуры при приеме гидроксикарбамида чаще появляется в течение нескольких недель после назначения препарата и часто требует его отмены [3—5]. Кроме того, в некоторых случаях оно сопровождается появлением пятнисто-папулезной сыпи и нарушением функции печени. Так, один из последних опубликованных клинических случаев сообщает о пациенте, у которого на фоне приема гидроксикарбамида развилась лихорадка, сильные ознобы, общая слабость, головокружение и увели-

чение печеночных ферментов в биохимическом анализе крови. Все проявления благополучно разрешились вскоре после отмены препарата [6]. У нашего пациента также регистрировалась связанная с приемом гидроксикарбамида лихорадка с сильными ознобами, появление экзантемы и повышение трансаминаз в биохимическом анализе крови. Интересной является информация, полученная благодаря базе данных eHealthMe, которая регистрирует нежелательные эффекты применяемых в США лекарств, по сообщениям работников здравоохранения и пациентов, при поддержке управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Так, на 23 января 2011 г. о различных побочных эффектах гидроксикарбамида сообщили 2325 человек, среди которых у 235 (10,11%) отмечалась лихорадка. У 44% пациентов лихорадка развилась в течение 1 мес от момента начала приема препарата, у 32% — в течение первых 1—6 мес. Согласно данному мониторингу, повышение температуры чаще отмечалось у мужчин (77,7% от всех сообщений) и у лиц 40 лет и старше (67,9% случаев).

Из представленных выше данных следует, что развитие лихорадки в ответ на прием гидроксикарбамида является отнюдь не редким, в связи с чем могут возникать определенные трудности в дифференциальной диагностике между наличием у больного инфекционного процесса и лекарственной лихорадкой на данный препарат. Особенно это касается пациентов с неопластическими процессами, у которых наблюдается иммуносупрессия, обусловленная как основным заболеванием, так и применением разнообразных иммунодепрессантов (цитостатики, глюкокортикостероиды и т. д.). Безусловно, в большинстве случаев диагноз лекарственной лихорадки является диагнозом исключения. Одним из практических моментов, подтверждающих данный диагноз, было возобновление повышения температуры после повторного начала приема подозреваемого препарата. Однако к данной методике следует относиться с осторожностью, поскольку ряд экспертов указывают, что повторный прием препарата может спровоцировать значительно более тяжелую побочную реакцию [7]. Подтвердить диагноз лекарственной лихорадки могут также сопутствующие кожные проявления — экзантема в виде уртикарной сыпи (регистрируется у 18—29% пациентов) [8, 9], и умеренное повышение печеночных трансаминаз в биохимическом анализе крови, как правило, не выше 2 норм (наблюдается практически у 90% пациентов) [10, 11].

Лихорадка лекарственного происхождения является редкой и поэтому одной из наиболее трудно диагностируемых причин повышения температуры в практике врача любой специальности. В то же время не следует забывать о применяемых лекарственных средствах как возможной причине длительной и неясной по генезу лихорадки, особенно при тщательном клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании больного, позволяющем исключить большинство инфекций, системных заболеваний соединительной ткани и неопластических процессов, что позволит улучшить тактику ведения, а также сократить сроки госпитализации и уменьшить стоимость диагностики и лечения длительно лихорадящих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel R. A., Gallagher J. C. // Pharmacotherapy.— 2010.— Vol. 30.— P. 57—69.

2. Spivak J. L., Hasselbalch H. // Anticancer Ther.— 2011.— Vol. 11.— P. 403—414.

3. Barosi G., Besses C., Birgegard G., et al. // Leukemia.— 2007.— Vol. 21.— P. 277—280.

4. Lannemyr O., Kutti J. // Eur. J. Haematol.— 1999.— Vol. 62.— P. 354—355.

5. Lossos I. S., Matzner Y. // Ann. Pharmacother.— 1995.— Vol. 29.— P. 132—133.

6. Hallam M. J., Kolesar J. M. // J. Oncol. Pharm. Pract.— 2008.— Vol. 14.— P. 61—63.

7. Cluff L. E., Johnson J. // Prog. Allergy.— 1964.— Vol. 8.— P. 149—194.

8. Mackowiak P. A., LeMaistre C. F. // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 728—733.

9. Oizumi K., Onuma K., Watanabe A., et al. // Tohoku J. Exp. Med.— 1989.— Vol. 159.— P. 45—56.

10. Johnson D. H., Cunha B. A. // Infect. Dis. Clin. N. Am.— 1996.— Vol. 10.— P. 85—91.

11. Tabor P. A. // Drug Intell. Clin. Pharm.— 1986.— Vol. 20.— P. 413—420.

Поступила 15.03.12.

HYPERPYREXIAL FEVER CAUSED BY HYDROXYCARBAMIDE ADMINISTRATION

N. V. Solovey, V. V. Shcherba, I. A. Karpov, D. E. Danilov, N. N. Yurovsky

Temperature rise caused by different drugs administration is a rarely diagnosed cause of fever of an unknown origin. A clinical case of hyperpyrexial fever in a patient with polycythemia treated by hydroxycarbamide is described in the article. The current data about the side effect on this drug administration is analyzed. The information presented will be helpful for various specialists needing differentiation between fevers of unknown origins.

Key words: *drug fever, fever of unknown origin, hydroxycarbamide, side effect.*

Адрес для корреспонденции:
Соловей Никита Владимирович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

А. В. СОЛНЦЕВА, О. Ю. ЗАГРЕБАЕВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛОГОВЫХ ИНСУЛИНОВ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. *Оценить эффективность комбинированного использования инсулиновых аналогов (ИА) ультракороткого (аспарт) и длительного (детемир) действия производства компании «Ново Нордиск» (Дания) у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа по сравнению с человеческими инсулинами (ЧИ) в клинической практике.*

Материал и методы. *Проведен ретроспективный анализ 22 амбулаторных карт детей: 12 девочек и 10 мальчиков с СД 1-го типа, наблюдавшихся в эндокринологическом амбулаторном отделении 2-й городской детской клинической больницы Минска в 2009—2012 гг. Все дети до перевода на ИА находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии с использованием ЧИ. Результаты проведенного лечения оценивали через 12 нед после начала применения ИА по сравнению с исходными показателями при терапии ЧИ.*

Результаты. *Через 12 нед применения ИА по сравнению с исходными данными отмечена тенденция к снижению показателей индекса массы тела у мальчиков. Выявлена положительная динамика показателей углеводного обмена у детей обоего пола: уменьшение уровней тощаковой, постпрандиальной, ночной гликемии; гликированного гемоглобина. Через 12 нед применения ИА наблюдали достоверное снижение суточной дозы инсулинов у пациентов за счет снижения базисного и болюсного компонентов.*

Заключение. *Полученные данные улучшения показателей метаболического контроля диабета подтверждают эффективность комбинированного использования ИА (аспарт и детемир) у детей с СД 1-го типа.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 1-го типа, дети, инсулиновые аналоги, аспарт, детемир.*

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одним из наиболее частых хронических заболеваний в детской популяции. Ежегодно в мире это заболевание манифестирует у 70 тыс. пациентов в возрасте до 15 лет [1]. Исследования DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial, 1993) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, 1995) доказали, что достижение раннего и долговременного адекватного гликемического контроля при применении базис-болюсного режима инсулинотерапии уменьшает риск развития микро- и макрососудистых осложнений у детей с диабетом [2]. Была подтверждена более низкая частота возникновения микро- и макроангиопатий при одинаковом уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне интенсивной инсулинотерапии по сравнению с традиционной схемой [1]. Это объясняется меньшей амплитудой колебания (вариабельность) гликемии в течение суток вследствие приближенного к физиологическому профилю секреции эндогенного инсулина при интенсифицированных режимах введения. Данные Берлинского исследования ретинопатий (Berlin Retinopathy Study, 1994) показали, что снижение показателей HbA1c менее 9% приводило к достоверному уменьшению частоты осложнений в будущем [3].

В настоящее время в диабетологии большое внимание уделяется изучению феномена «метаболической памяти». Согласно ему, короткие периоды декомпенсации, особенно в начале болезни, даже при достижении в последующем адекватных уровней метаболического контроля диабета, способствуют возникновению сосудистых осложнений [1, 4]. Выявлено позднее влияние гипогликемии на возникновение кардиоваскулярных рисков и смертность у пациентов с СД [5]. Отмечено увеличение риска развития атеросклероза у детей при плохом гликемическом контроле и частых гипогликемических состояниях [6].

Цель терапии для каждого пациента с СД — достижение максимально приближенных к оптимальным значениям индивидуальных уровней HbA1c без развития тяжелых гипогликемий. Показатели HbA1c менее 7,5% приняты в качестве целевых значений в ведущих детских диабетологических центрах [1, 7, 8]. Согласно Консенсусу по основным принципам лечения детей и подростков с СД, выделены критерии оптимальных лабораторных уровней компенсации заболевания (табл. 1) [9]. При лечении детей с СД 1-го типа существует ряд трудностей, которые связаны с возрастными особенностями. У маленьких пациентов (0—6 лет) особенно высока частота развития гипогликемий вследствие непредсказуемости количества и времени потребления пищи, разной физической активности в течение суток, отсутствия клинических признаков при резком снижении уровня глюкозы в крови [1, 7]. Американская диабетическая ассоциация (ADA) предложила индивидуализированные

Таблица 1

Целевые значения показателей углеводного обмена в детском возрасте

Показатель	Идеальный уровень	Оптимальный уровень	Субоптимальный уровень	Высокий риск осложнений
ТГ или до еды, ммоль/л	3,6—5,6	5—8	>8	>9
ПГ, ммоль/л	4,5—7	5—10	10—14	>14
ГС, ммоль/л	4—5,6	6,7—10	<6,7 или 10—11	>14
НГ, ммоль/л	3,6—5,6	4,5—9	<4,2 или >9	<4 или >11
HbA1c, %	<6,05	<7,5	7,5—9	>9

Примечание. ТГ — тощаковая гликемия, ПГ — постпрандиальная гликемия, ГС — гликемия перед сном, НГ — ночная гликемия.

по возрасту целевые показатели контроля гликемии (табл. 2) [10].

В настоящее время золотым стандартом лечения детей с СД 1-го типа является интенсифицированная инсулинотерапия. Активное введение базис-болюсного режима инсулинотерапии, доступность современных средств самоконтроля в реальной клинической практике позволили у многих пациентов достигнуть близкие к оптимальным показатели метаболического контроля. Большое значение для клинической диабетологии имела разработка новых высокотехнологичных генно-инженерных методов получения современных инсулинов. Эти лекарственные средства обладают новыми фармакокинетическими характеристиками путем замены аминокислот в определенных положениях молекулы человеческого инсулина. В результате совершенствования препаратов инсулина уменьшилась его иммуногенность и изменилась скорость абсорбции. Инсулиновые аналоги (ИА) имеют профиль, максимально приближенный к физиологическому [1].

ИА детемир («Ново Нордиск», Дания) создан с целью получения стабильных и предсказуемых базальных уровней гликемии [7]. В некоторых работах доказано, что у взрослых с диабетом использование детемира уменьшает вариабельность гликемии и снижает число гипогликемий по сравнению с нейтральным протамином Хагедорна (НПХ) [11—14]. Фармакокинетические характеристики ИА детемир сравнимы у детей (6—12 лет), подростков (13—17 лет) и взрослых (18—64 лет) с СД 1-го типа [15]. Отмечено снижение индекса массы тела (ИМТ) при применении детемира по сравнению с НПХ у пациентов детского возраста с СД 1-го типа [7]. В исследовании продолжительностью 52 нед с участием 348 детей с СД 1-го типа достоверно выявлен более низкий риск развития гипогликемий при применении комбинации ИА детемир и аспарт по сравнению с НПХ и аспартом. У всех обследованных отмечена меньшая прибавка массы тела, ассоциированная с инсулинотерапией. Использование детемира сопровождалось более низким уровнем тощаковой гликемии, но содержание HbA1c было схоже при применении инсулинов детемир и НПХ на протяжении 52 нед терапии [8].

Согласно Консенсусу по основным принципам лечения детей и подростков с СД, ИА ультракороткого действия имеют следующие преимущества по сравнению с человеческими короткими инсулинами (КЧИ):

• снижение постпрандиальной (через 2 ч после еды) гипергликемии и уменьшение ночной гипогликемии;

• возможность введения ультракороткого ИА непосредственно после еды, что особенно важно у детей грудного и младшего возраста;

• более быстрый эффект при лечении гипергликемии, в том числе в состоянии кетоацидоза;

• использование в качестве прандиального (непосредственно перед едой) введения, при перекусах;

• применение в инсулиновых помпах [9].

Фармакокинетический/фармакодинамический (ФК/ФД) профиль ИА ультракороткого действия аспарта подобен физиологическому выбросу инсулина при приеме пищи у здоровых людей (табл. 3). Он идеально подходит для коррекции уровней гликемии при непредвиденных перекусах у детей [4, 16—20]. Доказано положительное влияние инсулина аспарт на углеводный обмен: снижение уровней постпрандиальной гликемии и уменьшение вариабельности суточных значений уровня глюкозы в крови (см. табл. 3) [4]. Другим полезным отличием аспарта является меньшее влияние анатомического расположения места инъекции (живот, плечо и т. д.) на скорость всасывания. При применении аспарта отсутствует зависимость времени пика и общей продолжительности действия от дозы, что наблюдается при введении КЧИ.

Необходимо отметить и возможность влияния аспарта на снижение частоты ночных гипогликемий у детей. Часто причиной этих гипогликемий может быть шлейф действия КЧИ, введенного перед ужином.

Использование в педиатрической практике ИА аспарт и детемир в Республике Беларусь началось с 2000 г. и 2009 г. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированного использования ИА ультракороткого (аспарт) и длительного (детемир) («Ново Нордиск», Дания) действия у детей с СД 1-го типа по сравнению с человеческими инсулинами (ЧИ) в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 22 амбулаторных карт детей: 12 девочек и 10 мальчиков с СД 1-го типа, наблюдавшихся в эндокринологическом амбулатор-

Таблица 2

Индивидуализированные по возрасту целевые уровни показателей углеводного обмена у детей и подростков

Возраст, лет	ПреГ, ммоль/л	ПГ, ммоль/л	HbA1c,%	Рациональные предпосылки
0—6	5,5—10	6,1—11,1	<8,5, но >7,5	Высокий риск гипогликемий
6—12	5—10	5,6—10	<8	Риск гипогликемий. Относительно низкий риск осложнений до пубертата
13—19	5—7,2	5—8,3	<8	Риск тяжелых гипогликемий. Взросление и психологические аспекты. Более низкие целевые значения приемлемы (<7%), если достигаются без большего риска гипогликемий

Примечание. ПреГ — препрандиальная гликемия.

Таблица 3

Данные клинического изучения ИА аспарт у детей

Автор	Исследование	Пациенты с СД 1-го типа	Цель/метод	Выводы
H. B. Mortensen (2000)	Однократное введение	9 детей 6—12 лет 9 подростков 13—17 лет	Профиль ФК/ФД в сравнении с ЧИ	Cmax ИА — 881±321 пмоль/л, ЧИ — 422±193 (P<0,001); Tmax ИА — 40, ЧИ — 75 мин (P<0,001); Cmax гликемии ИА — 7,6±5,1, ЧИ — 9,4±4,4 ммоль/л (P<0,05)
T. Danne (2003)	12-недельное применение	42 ребенка 6—12 лет 34 подростка13—17 лет	Сравнение пре- и постпрандиального введения	Уровни ФА при препрандиальном введении — 378±89,7 мкмоль/л, пост- — 385,4±77,3; через 120 мин после завтрака меньшие уровни гликемии наблюдались при препрандиальном введении ИА (P=0,016). Наблюдалось уменьшение количества эпизодов гипогликемии с 1,36 до 0,99 при препрандиальном введении и с 1,23 до 0,86 при постпрандиальном введении
T. Danne (2007)	12-недельное применение, мультицентровое	26 детей 2—7 лет	Сравнение ЧИ, введенного за 30 мин до еды и ИА через 30 мин от начала приема пищи	Гликемический контроль сходен при применении ИА и ЧИ: HbA1c 7,7% и 7,6% соответственно. Относительный риск гипогликемий составил в обеих группах 1,06 (0,96; 1,17) (P=0,225)
S. A. Weinzimer (2008)	16-недельное применение, мультицентровое	298 детей 4—18 лет	Сравнение ИА и инсулина лизпро	59,7% пациентов при терапии ИА и 43,8% — лизпро достигли целевых уровней HbA1c для данного возраста (P=0,04). Не отмечались достоверные различия в обеих группах по количеству гипогликемий

ном отделении 2-й городской детской клинической больницы Минска в 2009—2012 гг. Возраст девочек при переводе на ИА составлял 8,5±3,3 года, мальчиков — 9,6±3,6 года (P=0,2), стаж заболевания — 2,4±0,8 и 3,4±1 год (P=0,5) соответсвенно. Все дети до перевода на ИА находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии с использованием ЧИ (базальный инсулин НПХ в сочетании с инсулином короткого действия — актрапид), проводили самоконтроль гликемии не менее 4—5 раз в сутки.

Показаниями для перевода на ИА являлись:

• высокая вариабельность гликемии в течение суток;

• наличие лабораторно подтвержденных гипогликемических состояний (гликемия менее 3,5 ммоль/л);

• феномен «утренней зари»;

• невозможность достижения компенсации углеводного обмена (по уровню HbA1c) при применении ЧИ.

На ИА были переведены 9 (40,9%) пациентов после исследования суточных уровней гликемии с помощью системы постоянного мониторирования глюкозы в межклеточной жидкости (CGMS, Medtronic MiniMed, США) в амбулаторных или стационарных условиях. Система позволяет через установленную подкожную иглу-сенсор в течение 72 ч регистрировать значения глюкозы интерстиция каждые 5 мин с дальнейшей компьютерной обработкой данных при помощи специального программного обеспечения. В эндокринологическом стационарном отделении 2-й ГДКБ с проведением мониторинга (не менее 8 раз в сутки) глюкозы в цельной крови (ферментативный метод определения, автоматический анализатор глюкозы «Biosen 5030») на ИА были переведены 13 (59,1%) детей. Инсулин аспарт вводили непосредственно перед приемом пищи, детемир — 2 раза в сутки (утром и вечером).

Результаты проведенного лечения оценивали через 12 нед после начала применения ИА по сравнению с исходными показателями при терапии ЧИ. Была изучена динамика показателей ИМТ пациентов. Анализ показателей гликемии в динамике осуществляли амбулаторно по дневникам самоконтроля пациентов с точками замера не менее 6 раз в сутки (определение уровней тощаковой, постпрандиальной, ночной гликемии). Концентрацию HbA1c исследовали методом иммуноингибирования на биохимическом автоматическом анализаторе «Olympus ИА 400».

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом с использованием программ Microsoft Excel 11.0 и STATISTICA 6.1. Различия считали достоверными при P<0,05.

Результаты и обсуждение

Через 12 нед применения ИА по сравнению с исходными данными отмечена тенденция к снижению показателей ИМТ у мальчиков (с 17,8±0,6 до 17,7±0,59 кг/м^2) при отсутствии изменений ИМТ у девочек (16,6±0,45 кг/м^2 и 16,6±0,44 кг/м^2 соответственно, P>0,05).

За период наблюдения на фоне терапии ИА выявлена положительная динамика показателей углеводного обмена у детей обоего пола (рис. 1—3). Отмечено уменьшение уровней тощаковой гликемии с 10,8±0,44 до 7,8±0,63 ммоль/л (P=0,02) у мальчиков и с 10,7±0,56 до 7,7±0,52 ммоль/л (P=0,04) — у девочек. Постпрандиальная гликемия у мальчиков составила 12,2±0,66 ммоль/л при применении ЧИ и 8±0,65 ммоль/л — при ИА (P=0,01); у девочек —

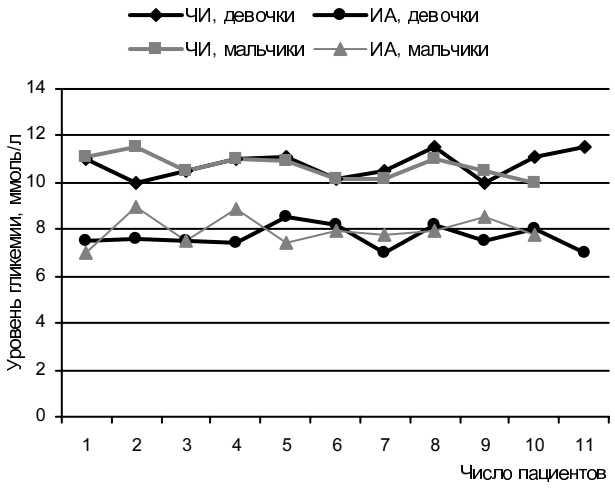


Рис. 1. Уровень тощаковой гликемии до и после назначения аналоговых инсулинов у детей с СД 1-го типа

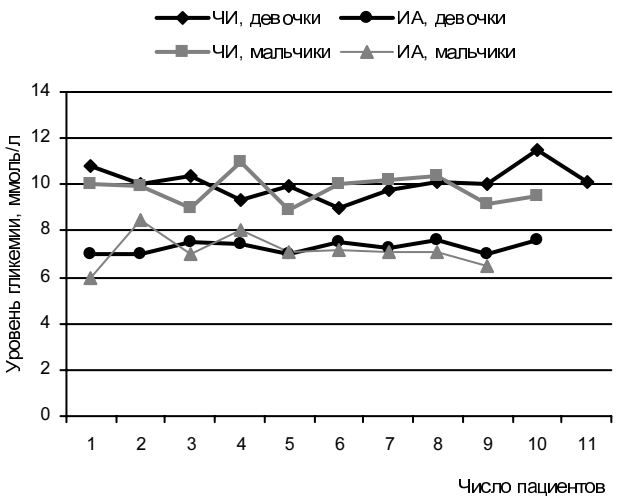


Рис. 3. Уровень ночной гликемии до и после назначения аналоговых инсулинов у детей с СД 1-го типа

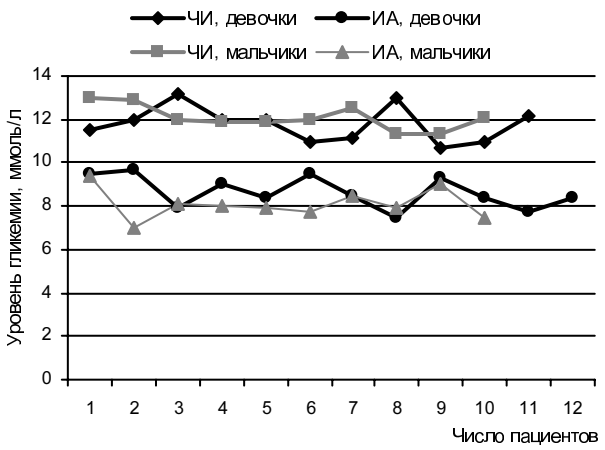


Рис. 2. Показатели постпрандиальной гликемии до и после назначения аналоговых инсулинов у детей с СД 1-го типа

11,8±0,8 ммоль/л и 8,6±0,78 ммоль/л соответственно (P=0,01). Выявлено уменьшение содержания глюкозы в крови ночью у мальчиков с 9,9±0,68 до 7,2±0,84 ммоль/л (P=0,01) и девочек — с 10,1±0,66 до 7,2±0,3 ммоль/л соответственно (P=0,03). Гендерных различий уровней тощаковой (P=0,2), постпрандиальной (P=0,4), ночной (P=0,1) гликемии через 12 нед после начала терапии ИА аспарт и детемир не установлено.

Исходные уровни HbA1c у мальчиков составили 8,0±0,45%, после 12 нед лечения ИА — 7,8±0,47% (P=0,05); у девочек — 7,8±0,5% и 7,5±0,5% соответственно (P=0,04).

Через 12 нед применения ИА наблюдалось достоверное снижение суточной дозы инсулинов у мальчиков с 0,9±0,32 до 0,76±0,25 ЕД/кг (P=0,05) и у девочек — с 0,9±0,15 до 0,7±0,15 ЕД/кг (P=0,03) за счет снижения базисного и болюсного компонентов. Соотношение ЧИ продленного/ИА продленного у мальчиков составило 0,37±0,19/0,29±0,08 ЕД/кг (41,1/39%) (P=0,3), у девочек — 0,35±0,05/0,31±0,08 ЕД/кг (38,2/40%) (P=0,3); КЧИ/ультракороткого ИА 0,53±0,16/0,49±0,18 ЕД/кг (58,9/61%) (P=0,2) и 0,57±0,12/0,48±0,09 ЕД/кг (61,8/60%) (P=0,1) соответственно.

У 12 (54,5%) детей при применении ЧИ отмечались от 1 до 3 эпизодов гипогликемии в сутки (46% ночных, 39% препрандиальных, 15% постпрандиальных; уровень глюкозы в крови — 3,1±0,2 ммоль/л). Через 12 нед терапии ИА по дневникам самоконтроля было выявлено 1—2 эпизода гипогликемий в неделю.

Полученные результаты показателей углеводного обмена у детей при применении ИА совпадают с данными ряда авторов. В работе N. Thalange отмечено снижение уровней тощаковой гликемии при применении инсулинов детемир и аспарт [8]. В исследовании K. J. Robertson указано на достоверное уменьшение содержания тощаковой гликемии на фоне терапии детемиром по сравнению с НПХ [7]. В обеих работах не отмечены значимые различия значений HbA1c у пациентов, находившихся на комбинированных схемах инсулинотерапии НПХ+аспарт и детемир+аспарт. Это не совпадает с результатами настоящего наблюдения, что, возможно, связано с различием исходного болюсного инсулина: в данной работе исходный препарат — КЧИ, в исследованиях вышеуказанных зарубежных авторов был применен ультракороткий аналог.

Таким образом, полученные данные улучшения показателей метаболического контроля диабета подтверждают эффективность комбинированного использования ИА (аспарт и детемир) в реальной клинической практике. Сочетание базального с отсутствием пика действия и ультракороткого аналогов — оптимальный выбор для базис-болюсной инсулинотерапии у детей. С практической точки зрения, важным результатом внедрения ИА в детскую диабетологию является возможность улучшения схем введения и режимов заместительной инсулинотерапии, снижение гипогликемических и кетоацидотических реакций, задержка прогрессирования поздних осложнений СД 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danne T., Lange K., Kordonouri O. // Arch. Dis. Child.— 2007.— Vol. 92.— P. 1015—1019.

2. DCCT/EDIC Research Group // J. Pediatr.— 2001.— Vol. 139.— P. 804—812.

3. Danne T., Weber B., Hartmann R., et al. // Diabet. Care.— 1994.— Vol. 17.— P. 1390—1396.

4. Heller S., McCance D. R., Moghissi E., et al. // Diabet. Metab. Res. Rev.— 2012.— Vol. 28.— P. 50—61.

5. Currie C. J., Peters J. R., Tynan A., et al. // Lancet.— 2010.— Vol. 375.— P. 481—489.

6. Dahl-Jorgensen K., Larsen J. R., Hanssen K. F. // Diabetologia.— 2005.— Vol. 48.— P. 1445—1453.

7. Robertson K. J., Schoenle E., Gucev Z., et al. // Diabet. Med.— 2007.— Vol. 24.— P. 27—34.

8. Thalange N., Bereket A., Larsen J., et al. // Ped. Diabetes.— 2011.— Vol. 12.— P. 632—641.

9. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // Ped. Diabetes.— 2009.— Vol. 10 (Suppl. 12).— P. 210.

10. ADA Clinical Practice Recommendations 2006. // Diabet. Care.— 2006.— Vol. 29 (Suppl. 1).— P. 4—42.

11. Vague P., Selam J. L., Skeie S., et al. // Diabet. Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 590—596.

12. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., et al. // Diabet. Care.— 2001.— Vol. 24.— P. 296—301.

13. Russel-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., et al. // Clin. Ther.— 2004.— Vol. 26.— P. 724—736.

14. Home P., Bartley P., Russell-Jones D., et al. // Diabet. Care.— 2004.— Vol. 27.— P. 1081—1087.

15. Danne T., Lupke K., Walte K., et al. // Diabet. Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 3087—3092.

16. Mortensen H. B., Lindholm A., Olsen B. S., Hylleberg B. // Eur. J. Pediatr.— 2000.— Vol. 159.— P. 483—488.

17. Danne T., Aman J., Schober E., et al. // Diabet. Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 2359—2364.

18. Cherubini V., Iannilli A., Iafusco I., et al. // Diabet. Care.— 2006.— Vol. 29.— P. 2311—2313.

19. Plank J., Siebenhofer A., Berghold A., et al. // Arch. Intern. Med.— 2005.— Vol. 165.— P. 1337—1344.

20. Kristensen P. L., Pedersen-Bjergaard U., Beck-Nielsen H., et al. // BMC Endocrine Disorders.— 2012.— Vol. 12.— doi: 10.1186/1472-6823-12-10.

Поступила 13.12.12.

EFFICIENCY OF INSULIN ANALOGUES COMBINED ADMINISTRATION FOR CHILDREN SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 1

A. V. Solntseva, O. Yu. Zagrebayeva

Objective: *The aim of the study consisted in evaluating the clinical effectiveness of using insulin ultra-short (aspart) and long (detemir, Novo Nordisk) analogues (IA) combination in children with diabetes mellitus type 1 (DM1) in comparison with human insulin (HI) action in the real clinical practice.*

Materials and methods*. The ambulatory records of 22 children including 12 girls and 10 boys with DM1 observed at the endocrinological department of Minsk State Hospital for Children No. 2 in 2009—2012 were examined retrospectively. Before treating with IA all children were on the basis-bolus regime of treatment HIs being administered. The therapy results were estimated in 12 weeks of the IAs treatment comparing the outcomes with the initial results observed when the children received HIs.*

Results. *In 12 weeks of the IAs treatment the BMI values were noted to reduce in boys as compared with the initial data. Positive dynamics of carbohydrates metabolism were observed in children of both sexes: the fasting, postprandial, and night glucose levels as well as of the glycated hemoglobin level reduced. In 12 weeks of the IAs treatment reliable reduction of the daily insulin doses was observed thanks to the basis and bolus components reduction.*

Conclusions: *The data confirming the diabetes metabolic control improvement obtained has proved that the IAs (aspart and detemir) combination is efficient for children with DM type 1 and it may be recommended for the real clinical practice.*

Key words: *diabetes mellitus type 1, children, insulin analogues, aspart, detemir.*

Адрес для корреспонденции:
Солнцева Анжелика Викторовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 250-37-61.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ

Логотько В. А. Сравнительная оценка переносимости цельноклеточных и бесклеточной вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка / В. А. Логотько, О. В. Гаврилова // Актуальные вопросы этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у детей: Тез. Респ. науч. семинара с междунар. участием к 25-лет. юбилею кафедры дет. инфекц. болезней Белорус. гос. мед. ун-та (Минск, 28 мая 2010 г.).— Минск, 2010.— С. 67—69.

Малахов А. Б. Современный календарь профилактических прививок: достижения и перспективы / А. Б. Малахов, С. М. Харит // Педиатрия. Прилож. к журн. Consilium Medicum.— 2012.— № 1.— С. 5—9.— Библиогр.: 33 назв.

Медуницын Н. В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике / Н. В. Медуницын, Т. В. Яковлева // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика.— 2012.— № 3.— С. 70—78.— Библиогр.: 5 назв.

Мейснер А. Ф. Вакцинация БЦЖ и плановая туберкулинодиагностика у московских детей / А. Ф. Мейснер, Л. Б. Стахеева, О. К. Киселевич // Рос. педиатр. журн.— 2010.— № 3.— С. 11—14.

Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О. В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции.— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 25—32.

Нужна ли в настоящее время плановая вакцинация детей против гепатита А? Оценка результатов вакцинопрофилактики в отдельных регионах Российской Федерации / И. В. Шахгильдян [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 6.— С. 123—126.

Опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины в ряде регионов России / А. А. Рулева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 2.— С. 119—123.

Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С. В. Сидоренко [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 1.— С. 62—69.

НИКОЛАЙ КОНСТАНТИНОВИЧ ДЕРЮГО
(к 80-летию со дня рождения)

Исполнилось 80 лет бывшему главному редактору журнала «Здравоохранение Белоруссии» (в настоящее время «Здравоохранение»), врачу-хирургу высшей категории, кандидату медицинских наук Н. К. Дерюго.

Николай Константинович родился 10 марта 1933 г. на хуторе Ходни Вилейского района Минской области в многодетной крестьянской семье. Отец, владевший многими строительными профессиями, восстанавливал народное хозяйство, разрушенное войной, мать работала в колхозе. В семье ему привили любовь к труду и чувство долга, им он остался верен всю свою жизнь.

Окончив среднюю школу и выдержав приемные экзамены, в 1953 г. Николай Дерюго поступил в Минский медицинский институт. Учиться было нелегко. Помощь из дома была невелика, и будущий врач материально обеспечивал себя самостоятельно, подрабатывая на разгрузке железнодорожных вагонов, работал на Минском заводе холодильников и рабочим сцены в драматическом театре. Начиная с IV курса, Николай Константинович работал в приемном отделении 1-й городской клинической больницы Минска. Постепенно он увлекся хирургией и уже на VI курсе выполнял аппендэктомии и грыжесечения.

После окончания института Н. К. Дерюго 3 года работал главным врачом Трабской участковой больницы Гродненской области. Он перенес все тяготы работы медика в сельской местности. Был одновременно терапевтом и хирургом, невропатологом и педиатром. Здесь произошло его становление как врача.

В 1963 г. Николай Константинович переехал в Минск. Работал врачом скорой медицинской помощи, ординатором хирургического, затем детского хирургического отделения 1-й городской клинической больницы Минска. Целеустремленность и высокая работоспособность позволили ему в 1970 г. обобщить клинические данные и защитить кандидатскую диссертацию на тему «Врожденные аномалии развития желудочно-кишечного тракта у детей».

В 1969 г. Н. К. Дерюго направили на работу в Нигерию. Работая заведующим хирургическим отделением госпиталя Лагоса, он оказывал медицинскую помощь местному населению, советским военным и гражданским специалистам. Высокая оценка деятельности за рубежом позволила Минздраву СССР рекомендовать Николая Константиновича для работы в Танзании (1974—1976 гг.), где он возглавлял группу из 13 медиков. В стране в это время шла гражданская война с сепаратистами штата Биафы. Его назначили заведующим хирургическим отделением на 140 коек университетского консультативного госпиталя Дар-эс-Салама. Работать приходилось в непривычном, неблагоприятном для здоровья климате, в условиях нехватки медицинского оборудования и подозрительности со стороны местного населения. Однако внимательное отношение к больным, требовательность к медицинскому персоналу, а главное — высокий профессионализм и хорошие результаты лечения позволили врачу из Белоруссии завоевать авторитет и признательность.

Спектр выполняемых Н. К. Дерюго хирургических вмешательств был чрезвычайно велик: абдоминальные, торакальные, нейрохирургические, травматологические, пластические операции и др. Он был инициатором создания и организатором первого на Африканском континенте детского хирургического отделения и стал его первым заведующим. Менее чем за 2 года в отделении была оказана квалифицированная помощь 2600 детям. За это время Николай Константинович провел 120 консультативных приемов, выполнил более 700 операций. Он не терпел безразличного отношения к работе, постоянно анализировал результаты лечения и стремился их улучшить. Отделение детской хирургии стало лучшим в госпитале. Именно сюда хотели попасть на работу врачи и медсестры. Только за один год в отделении прошли специализацию около сотни врачей, фельдшеров и медицинских сестер. По просьбе Минздрава Танзании он разработал программу по детской хирургии для студентов медицинского факультета университета.

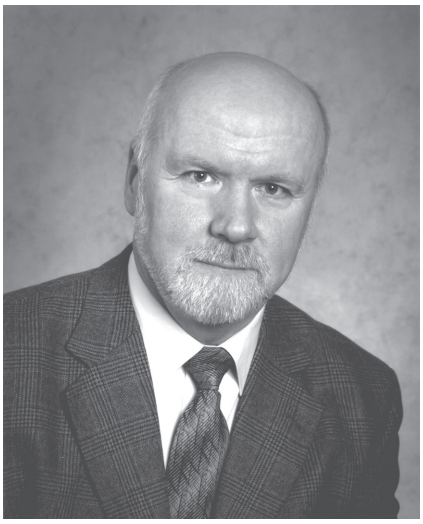
Научные интересы Николая Константиновича всегда были тесно связаны с запросами практического здравоохранения. Обладая пытливым, аналитическим умом и сталкиваясь с большим количеством гнойных заболеваний и осложнений, он разработал эффективный метод лечения на основе комплексного использования антибиотиков и ингибиторов ферментов. Это позволило улучшить результаты лечения и снизить частоту послеоперационных осложнений с 75 до 3%. Благодаря этому методу у многих пациентов с остеомиелитом удалось избежать ампутаций и сохранить конечности. О своем методе, вызвавшем большой интерес, он докладывал на научных конференциях медиков стран Восточной Африки.

После возвращения в Минск Н. К. Дерюго работал в редакции журнала «Здравоохранение Белоруссии» – единственного в ту пору медицинского издания в нашей республике, заместителем главного редактора, затем в течение 16 лет — главным редактором. В период его работы возросла научная и практическая значимость публикуемых материалов, появились новые рубрики, улучшилась связь с читателями, много внимания уделялось рубрике «В помощь практическому врачу». Журнал оперативно откликался на события в нашей республике и за рубежом, имел высокий авторитет среди научных работников и практических врачей, его выписывали национальные библиотеки и частные лица в 17 странах Европы, Азии и Северной Америки. Тираж журнала достигал 10 000 экземпляров, он был одним из лучших в издательстве «Полымя». С 1992 г. Николай Константинович работал в Белтелерадиокомпании, возглавляя ее медицинскую службу.

Н. К. Дерюго опубликовал свыше 100 научных работ и две книги. За трудовые успехи награжден медалью, Почетной грамотой Верховного Совета БССР, знаком «Отличник здравоохранения СССР», грамотами министерств и посольств ряда зарубежных стран. В настоящее время пенсионер, живет в Минске.

Коллектив редакции журнала «Здравоохранение» и друзья сердечно поздравляют Николая Константиновича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия и долгих лет жизни.

ВЛАДИМИР МАКСИМОВИЧ ЦЫРКУНОВ
(к 60-летию со дня рождения)



Владимир Максимович Цыркунов родился 2 марта 1953 г. в г. п. Телеханы Брестской области, в семье служащих. После окончания школы проходил срочную службу в Советской Армии (1971—1973), учился в Витебском и Гродненском медицинских институтах. После окончания Гродненского государственного медицинского института в 1979 г. был принят в клиническую ординатуру на кафедре инфекционных болезней, после окончания которой работал ассистентом. С 1986 г. — доцент кафедры, с 1990 г. по настоящее время — заведующий кафедрой. Тема кандидатской диссертации «Значение некоторых инструментальных и функциональных методов исследования в дифференциальной диагностике вирусного гепатита и в оценке эффективности инфузионной терапии» (1986). Доктор медицинских наук с 1992 г., тема докторской диссертации «Клинико-патогенетические аспекты и терапия вирусного гепатита В у лиц, злоупотребляющих алкоголем».

В 1988 г. организовал работу областного гепатологического центра, который с 1993 до 2004 г. функционировал в статусе Республиканского. В. М. Цыркунов стал первым главным внештатным специалистом Минздрава Республики Беларусь по гепатологии, организатором гепатологической службы, как самостоятельного направления в здравоохранении Республики Беларусь.

В 1994 г. организовал и провел в г. Гродно первый Международный симпозиум по гепатологии, сделал их регулярными, а также 14 международных симпозиумов и конференций в разных городах и странах. В. М. Цыркунов — член-корр. Белорусской АМН, член Нью-йоркской академии, лауреат фонда Сороса, член Европейских и международных ассоциаций врачей инфекционистов и гепатологов. Он является членом специализированных советов по защите диссертаций, членом НТС в ряде государственных программ, председателем проблемной комиссии по инфекционным болезням, председателем этического комитета Гродненского медуниверситета.

Автор более 750 научных и учебно-методических публикаций, 17 изобретений/патентов, 3 концепций, 3 новых свойств известного явления, 12 книг (монографии, руководства, пособия) общим тиражом около 120 тыс. экз.: «Здравоохранение Республики Беларусь, состояние, перспективы» (2002), «Хламидийная инфекция» (2006), «Typhoid and paratyphoid fever in children» (2007), «ВИЧ-инфекция у взрослых и детей» (2011), HCV-инфекция (2012) и др. Являлся редактором журнала «Новости гепатологии и медицины (1996—1997) и 14 сборников научных работ.

Созданная В. М. Цыркуновым школа инфекционистов и гепатологов пользуется заслуженным авторитетом среди ученых и практических врачей. Под руководством В. М. Цыркунова защищены 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций.

Под руководством В. М. Цыркунова, совместно с минскими коллегами, руководимыми член-корр. НАН Беларуси, профессором О. В. Алейниковой, впервые в мире была проведена трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга пациентам, страдающим вирусными циррозами печени (Государственная программа 2009—2010 гг. «Разработка и внедрение технологии трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения хронического гепатита С и цирроза печени»).

Активный научный поиск профессора В. М. Цыркунова в последние годы направлен на изучение ВИЧ-инфекции. Владимир Максимович — руководитель 2 заданий государственных научно-технических программ «Инфекционные заболевания и микробиологические технологии» (2009—2010), «Инфекционные заболевания и микробиологические нанобиотехнологии» (2011—2015), посвященных изучению различных аспектов ВИЧ-инфекции. Совместно с коллегами из РНПЦ эпидемиологии и микробиологии и других медицинских вузов страны изучены закономерности эпидпроцесса коинфекции ВИЧ/вирусного гепатита С, разработан и внедрен молекулярно-биологический мониторинг вируса гепатита С в Республике Беларусь, способы противовирусной терапии ВГС-инфекции и профилактики осложнений антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, установлены особенности социального функционирования ВИЧ-инфицированных наркопотребителей.

Под руководством профессора В. М. Цыркунова разработаны и запатентованы способы, позволяющие прогнозировать развитие холестаза у пациенток репродуктивного возраста, установить участие форменных элементов крови в специфическом иммунном ответе при гепатите В, раскрыть апоптотический механизм хронизации при гепатите С, разработать новые морфологические критерии эффективности терапии и прогноза устойчивого вирусологического ответа при гепатите С, усовершенствовать раннюю дифференциальную диагностику нейроинфекций, предложить новые способы диагностики различных стадий ВИЧ-инфекции, разработать способы лечения инфекций, ассоциированных с кандидозом, новые отечественные антисептические препараты с широким спектром антимикробной активности, эффективные методы диагностики и лечения урогенитального хламидиоза, неинфекционных гепатопатий у беременных.

В. М. Цыркунов вносит значительный вклад в подготовку медицинских кадров высшей квалификации как в республике, так и за рубежом. Он является соавтором более 100 методических разработок и пособий для студентов, в том числе — учебных пособий с грифом МО РБ «Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций», 2 издания (2006, 2012), «Детские инфекции. Лечебная практика», 2 издания (2009, 2013).

В. М. Цыркунов — признанный организатор здравоохранения. Учавствовал в разработке проектов приказов Минздрава, предложений в Законы по трансплантации, демографической безопасности населения Республики Беларусь.

В. М. Цыркунов награжден Грамотой Верховного Совета БССР, знаком «Изобретатель СССР», знаком «Отличник здравоохранения», медалью Франциска Скорины, грамотой Госкомитета по науке и технологиям, Почетными грамотами исполнительных комитетов областного, городского и районного советов народных депутатов и другими поощрениями.

Коллектив кафедры инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета, сотрудники Гродненской областной инфекционной клинической больницы и все ученики поздравляют Владимира Максимовича с юбилеем и желают здоровья, личного счастья и творческого долголетия.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

Одним из трех главных достижений медицины, определивших лицо XX века, называют развитие профилактической медицины, в рамках которой появилось такое направление как вакцинология. Насколько весомо влияние иммунизации на снижение уровня заболеваемости детей, как отразилось расширение Национального календаря профилактических прививок на состоянии здоровья населения, каково отношение родителей к современным вакцинным препаратам, насколько востребована платная вакцинация как альтернатива бесплатной? Эти и другие вопросы, связанные с особенностями проведения вакцинопрофилактики в нашей стране, профессор И. А. Карпов адресовал участникам заседания круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение».

И. А. Карпов, *главный внештатный инфекционист Минздрава Республики Беларусь, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:*

— В процессе иммунизации населения стремительно меняется структура инфекционной патологии, особенно детских инфекционных болезней: в 1980-е мы начинали работать с корью, эпидпаротитом, появление которых сегодня рассматриваем как явление неординарное. Когда в 2012 г. в одном из районных центров мне довелось консультировать пациента с корью, я вдруг увидел, что меня окружает целое поколение врачей, которые не видели пятен Бельского—Филатова—Коплика на слизистой оболочке дыхательных путей и не встречали в своей практике это заболевание.

В последнее время сподвижникам вакцинации частенько достается много шишек: обсуждают, ругают, не принимают научно обоснованные методы и принципы… Но все защитники и противники иммунизации с одинаковым нетерпением ждут появления вакцины против ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С… Сегодня ситуация изменилась, мы как специалисты должны разъяснить медицинским работникам и населению в целом необходимость и действенность вакцинации, правильно расставить акценты.

А. А. Астапов, *главный внештатный детский инфекционист Минздрава Республики Беларусь, зав. кафедрой детских инфекционных болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:*

— Характер инфекционной заболеваемости среди детей за последние 30 лет изменился коренным образом: исчезли или сведены до минимума такие бактериальные инфекции, как брюшной тиф, дизентерия, дифтерия и др. История примерами из жизни демонстрирует, насколько чрезвычайно опасно забвение вакцинопрофилактики. Помню, как в 1989 г. пошли на поводу у доктора биологических наук Червонской, которая выступила в периодической печати с разгромной статьей о вреде использования вакцины против дифтерии и призывала отказываться от вакцинации. Не прошло и 5 лет, как в Беларуси началась эпидемия дифтерии: в 1993—1995 гг. регистрировали по 340—400 заболевших в год (пятью годами раньше фиксировали 1—2 случая в год) и довольно высокую летальность. Минздрав организовал иммунизацию населения, благодаря чему снизили заболеваемость и вернулись к прежним показателям.

Эффективная профилактика вакциноуправляемых инфекций привела к тому, что в стране ликвидирован полиомиелит и нам, преподавателям медицинских вузов, нечего показать студентам: кори практически нет, краснухи нет, эпидемический паротит не встречается. Резко сократилась заболеваемость вирусным гепатитом А, хотя я еще помню то время, когда открывали дополнительные профильные отделения в детских больницах, сейчас же студентам можем продемонстрировать лишь завозные случаи из среднеазиатских стран. Уже не говорю о том, что вирусный гепатит В — редкое явление у детей. В том заслуга проведения вакцинации, а также использования одноразового инструментария, осуществления санитарно-эпидемиологических мероприятий.

Правда, есть и другая сторона вопроса: в недалеком будущем может возникнуть проблема, о которой пока никто не задумывается. Иммунитет против кори у населения всегда был напряженным, он поддерживался только благодаря тому, что возбудитель распространяется в человеческой популяции, тем сам создавался «бустерный» эффект, поэтому наблюдали хороший защитный титр антител. В ситуации, когда вирус не циркулирует на территории страны, популяционный иммунитет постепенно угасает, и однажды может настать день, когда один завозной случай спровоцирует эпидемию. Для профилактики кори в экстренных случаях нужно будет использовать вакцинацию, но чтобы появились антитела, понадобится время, в перспективе придется обращаться к применению старого метода — введение титрованного иммуноглобулина.

И. А. Карпов

Вызывает опасение ситуация с ветряной оспой. В прошлом году заболеваемость выросла в 1,5 раза, наблюдали тяжелые формы с гнойно-септическими осложнениями, хотя мы располагаем вакциной. Горячая тема — менингококковая инфекция, которую вызывают 5 основных штаммов. К сожалению, нет вакцинных препаратов против менингококка типа В, с которым ассоциировано 75% случаев заболевания. Надеюсь, население понимает перспективность иммунизации против ротавирусной и папилломавирусной инфекции, онкологических заболеваний. Наша работа должна быть агрессивной, необходимо каждый день напоминать и показывать эффективность вакцинации, приводить яркие положительные примеры.

М. А. Ермолович, *ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, кандидат медицинских наук:*

— Сегодня без осуществления должного эпиднадзора и лабораторной верификации диагноза невозможно сказать,

М. А. Ермолович, А. А. Астапов

на каком уровне находится заболеваемость, ликвидирована ли та или иная инфекция. Нужно помнить, в какое время мы живем и ни в коем случае не подвергать сомнению важность вакцинации, при этом обращая особое внимание на качество вакцин. Располагая возможностями проведения лабораторной диагностики при оценке эффективности иммунизации, доступностью информации от производителей, мы останавливаемся на лучших вакцинных препаратах, ведь от нашего выбора зависит здоровье детей.

Если при условии использования лабораторной диагностики случаи заболевания той или иной вакциноуправляемой инфекцией не выявляются, то это говорит об успешной иммунизации населения, о том, что были использованы вакцины надлежащего качества и адекватная схема их применения. Все случаи побочных реакций, а тем более осложнений, которые чрезвычайно редко наблюдаются в процессе вакцинации, рассматриваются комиссионно, информация предоставляется в Минздрав для принятия решений.

Надзор за инфекцией включает также оценку популяционного иммунитета, что позволяет в определенной степени прогнозировать ситуацию. Результаты наших исследований последних лет показали, что в республике у детей наблюдается высокий уровень популяционного иммунитета против полиомиелита, особенно стабильным он стал после введения в Национальный календарь профилактических прививок инактивированной вакцины, которую дети получают на первом году жизни (это позволило предупредить возникновение случаев вакциноассоциированного полиомиелита). Поддерживается стабильно высокий уровень защищенности против кори, краснухи и эпидпаротита. Но в возрастной группе 20—29 лет мы до сих пор пожинаем плоды отказов родителей от вакцинации против кори в 80-е годы: у них регистрируется самый низкий уровень иммунитета и наиболее высокая заболеваемость, поэтому в прошлом году пришлось дополнительно привить представителей этой возрастной когорты.

Совершенствованию вакцинопрофилактики во всем мире уделяется большое внимание. Например, в 2012 г. комитет экспертов CDC сформулировал рекомендации, согласно которым во время беременности каждая женщина должна получить прививку против коклюша, в крайнем случае это должно быть сделано до выписки из роддома. Как показали результаты лабораторной диагностики, полученные как за рубежом, так и в нашей стране, среди заболевших коклюшем детей особенно высока доля младенцев первых месяцев жизни, которые еще не успели получить курс вакцинации и которых заразили родители или ближайшие родственники.

В. П. Шиманович, *зав. отделением иммунопрофилактики Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья:*

— В условиях активного производства новых вакцин мы поставлены в такие условия, когда, приняв новую редакцию Национального календаря профилактических прививок, мы уже говорим о его совершенствовании. Остановлюсь на тех изменениях, которые произошли в 2012 г.: введены три инфекции, которые раньше не фигурировали в календаре прививок (пневмококковая и гемофильная инфекции, грипп). Ввиду использования вакцин против пневмококковой и гемофильной инфекций только у детей из групп риска (дети с хронической или врожденной патологией различных систем организма), расширение контингентов, подлежащих вакцинации, является один из пунктов дальнейшего совершенствования Национального календаря профилактических прививок.

Отдельно необходимо остановиться на вопросах вакцинации против туберкулеза. Согласно рекомендациям фтизиатров в Национальном календаре профилактических прививок оставлена ревакцинация детей в 7 лет, входящих в группу риска. В настоящее время противотуберкулезная вакцина является одной из самых реактогенных: до сих пор ежегодно регистрируются поствакцинальные оситы и лимфадениты. К сожалению, пока нет альтернативы, но в мире активно идут разработки новых препаратов.

Если определять приоритеты в области иммунопрофилактики, то, конечно, одно из первых мест занимает безопасность (в скором времени планируем перейти на международную классификацию поствакцинальных осложнений). Работа с населением и медицинскими работниками — не менее важна. Помимо ежедневной информационно-просветительской деятельности ежегодно проходит Европейская неделя иммунизации, которая в 2013 г. состоится 22—27 апреля в Республике Беларусь и в странах Европейского региона, принять участие в которой мы приглашаем всех желающих.

И. А. Карпов:

— Минск традиционно является инициатором нововведений по вопросам вакцинации, здесь «обкатываются» новые тактики иммунизации. Хотелось бы услышать о возможностях и перспективах внедрения имеющегося опыта.

И. Н. Глинская, *зав. эпидемиологическим отделом Минского городского центра гигиены и эпидемиологии:*

— Действительно, столица является пионером в пилотных проектах, и не только в вопросах иммунизации населения. Последовательные шаги планомерной работы демонстрируют свои результаты. Так, высокую эффективность показали совместные усилия в борьбе против вирусного гепатита А: сначала привили школьников, начиная с 6 лет, потом начали планомерную вакцинацию детей, посещающих дошкольные коллективы, где существует риск распространения инфекции. Сегодня в столице не регистрируются случаи заболевания гепатитом А среди детей, остались единичные случаи заболевания среди взрослых. Я уже говорила, что это результат не только проведения вакцинации: улучшение водоснабжения, контроль качества продуктов питания и дру-

А. А. Зыль, В. П. Шиманович

гие санитарно-гигиенические мероприятия дали ощутимый эффект.

Иммунизация против *Hib*-инфекции — проблема, поднятая инфекционистами города. В первую очередь была налажена диагностика, которая позволила в полной мере увидеть масштабы и оценить бремя этой инфекции. Занимаясь активно этим вопросом с 2002 г., мы наблюдали тяжелые инвазивные формы заболевания: в Минске ежегодно регистрировали до 12 случаев менингита и 5—7 подтвержденных лабораторно случаев эпиглотита. Пришлось активно объяснять, что это «редкое явление» — верхушка айсберга, которую мы видим и можем лабораторно подтвердить, вне поля зрения — пневмонии, отиты, респираторные инфекции… Определили группы риска, индивидуально работали с родителями, объясняя, чем опасна для детей данная инфекция и как действует препарат. Врачи-педиатры делились опытом, констатируя, что это самая низкореактогенная вакцина в календаре профилактических прививок. Иммунизация против *Hib*-инфекции всех деток до 5 лет Минска дала самый быстрый и наглядный эффект: инвазивные формы не регистрируются, а количество остальных форм снизилось на 50—60%.

Большое достижение — использование с 2011 г. 5-компонентной вакцины (в 1 шприце компоненты против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и *Hib*-инфекции), благодаря чему активно сокращается количество инъекций: за год уменьшилось на 76 тыс. уколов, что ощутимо в целом и для каждого ребенка в отдельности. В составе этой вакцины — бесклеточный коклюшный компонент. Вакцина продемонстрировала высокую эффективность и меньшее количество реакций по сравнению с цельноклеточной вакциной (согласно статистическим данным, исчезли поствакцинальные реакции, которые становились первопричиной отказов родителей от иммунизации детей), отсутствие осложнений.

По-прежнему проблематичной остается ситуация с ветряной оспой, традиционно широко распространенной инфекцией. В Минске ежегодно регистрируется от 11 до 23 тыс. случаев, плюс осложненное течение. Проанализировали ситуацию за последние 5 лет: до 200 человек ежегодно нуждаются в стационарном лечении, как минимум у 20 заболевших — тяжелые осложнения (энцефалит, пневмония). Совместная работа, усилия сотрудников кафедры детских инфекционных болезней, детских инфекционных клиник, Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья помогают двигаться вперед.

В 2011 г. прививали небольшое количество детей — 300 человек, бывших в контакте с больными ветряной оспой в стационаре, и пациентов с хронической почечной недостаточностью. Наблюдение за этой группой детей и анализ результатов иммунизации позволили рекомендовать расширение тактики. С конца 2012 г. мы начали вакцинировать детей, контактировавших в детских дошкольных учреждениях с больными ветряной оспой. Из 3300 привитых «контактных» заболели только 20 человек (прививать следует в 2-дневный период после контакта). Подобный результат позволяет говорить об эффективности и целесообразности проводимых мероприятий, чему есть и экономическое обоснование (расходы на реализацию такой тактики вакцинации ниже расходов на оплату больничных листков родителей).

А. А. Зыль, *врач городского центра вакцинопрофилактики:*

— Отношение родителей к вакцинации изменилось: раньше они слушали и беспрекословно выполняли рекомендации педиатра или оперировали дежурной фразой «Мы слышали, мы отказываемся». Сейчас же взрослые, как правило, приходят подготовленные, они знают, что бывают комбинированные, монокомпонентные, очищенные вакцины, отдают предпочтение определенным производителям. Существует разделение и по болезням: несмотря на то, что Беларусь объявлена территорией, свободной от полиомиелита, у нас нет отказов от прививок против этой инфекции. Неуверенность врача может обернуться временным отказом.

На фоне высокого уровня миграции, активно развивающегося туризма повышается ответственность и взрослого населения: отправляясь в регион, неблагополучный в отношении какого-либо заболевания, люди интересуются, какую прививку необходимо сделать, чтобы обезопасить себя во время поездки. Наибольшим спросом пользуются вакцины, не вошедшие в Национальный календарь профилактических прививок (против пневмококковой и ротавирусной инфекции, ветряной оспы, папилломавируса), но которые они могут получить на платной основе.

И. А. Карпов:

— Уникальный опыт иммунизации детей с иммуносупрессивными состояниями есть у специалистов РНПЦ детской онкологии и гематологии.

О. Н. Романова, *зам. директора по клинике РНПЦ детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь, доктор медицинских наук, доцент:*

— Наши пациенты как никто другой подвержены инфекциям и остро нуждаются в защите. Долгое время специалисты склонялись к мысли о том, что детей с иммунодефицитными состояниями не нужно прививать. Онкогематологи и педиатры в один голос твердили, что прививки опасны, поскольку возможен ряд побочных эффектов. Сегодня мы наблюдаем ребят, которые практически не имеют иммунитета и уязвимы в отношении любых инфекций.

О. Н. Романова, И. Н. Глинская

В последнее время врачи изменили свое мнение, они согласились, что возможные поствакцинальные осложнения гораздо менее опасны, чем ущерб, который наносят инфекции. Первое, с чего мы начали, в 2010 г. ввели плановую иммунизацию против гриппа. Чтобы исключить возможность заражения детей, вакцинировали родителей и сотрудников центра. Для наших пациентов закупаем инактивированную вакцину, которой можем прививать даже деток, находящихся на химиотерапии. Препарат хорошо переносится, мы не видели серьезных поствакцинальных осложнений, не наблюдали тяжелого течения или вспышек гриппа.

Результаты иммунизации населения против вирусного гепатита В уже показали свою эффективность: несмотря на проведенную химиотерапию, защитный титр антител у детей со злокачественными новообразованиями остается высоким. Эффективность вакцинопрофилактики, грамотное отношение населения, использование одноразового инструментария привели к тому, что мы на практике не сталкиваемся с этой инфекцией.

Серьезную опасность представляет ветряная оспа, которую пациенты с онкогематологическими заболеваниями

могут перенести 2—3 раза. В 2008 г. мы попытались привить небольшую группу детей, но лечащие врачи стали отказываться от применения живого вируса, ссылаясь на рекомендации Европейской ассоциации трансплантологов и онкологов. Ветряная оспа у иммуносупрессивных пациентов — генерализованная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением с поражением паренхиматозных органов… В противовес можно привести немало примеров, когда дети с лимфогранулематозом или острым лейкобластным лейкозом на фоне ветряной оспы выходили на острую печеночную недостаточность, после чего их чудом удавалось спасти.

Особая категория — дети с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации костного мозга, которые имеют реакцию «трансплантат—против хозяина», у которых напрочь отсутствует иммунная система.

Также актуален туберкулез. Сложилось двоякое отношение к вакцинации против этой инфекции. Мы выступаем против ревакцинации детей в 7 лет, но иммунизация новорожденных в родильных домах также имеет побочные эффекты: ежегодно в центр госпитализируют 3—4 пациента с подозрением на опухоль, а по результатам биопсии диагностируем остеомиелиты туберкулезной этиологии.

Можно долго рассуждать, надо или не надо прививать. Скажу одно: дети со злокачественными новообразованиями нуждаются в профилактике, но вакцины должны быть качественными и нужен грамотный подход к иммунизации (в ходе исследования необходимо определить, какой защитный титр антител, в зависимости от результатов определить тактику проведения вакцинопрофилактики). Уже начата научно-исследовательская работа по изучению иммунной системы у детей с онкогематологическими заболеваниями и возможности иммунизации. Только после детального изучения иммунного статуса мы сможем предложить вакцинацию против дифтерии, коклюша, полиомиелита, ветряной оспы, пневмококковой и *Hib*-инфекции…

Онкогематологи коренным образом изменили свой взгляд на вакцинопрофилактику, осознали необходимость прививать иммуносупрессивных пациентов, поэтому вопрос сдвинулся с мертвой точки: в новой редакции Национального календаря профилактических прививок появилась когорта детей со злокачественными новообразованиями.

В. С. Ильенкова, *сотрудник Странового бюро ВОЗ в Республике Беларусь:*

— Период с 2011 по 2020 г. объявлен десятилетием вакцин. Создан план по иммунизации, главной целью которого определена задача добиться того, чтобы к 2020 г. население жило без страха перед вакциноуправляемыми инфекциями.

У разных стран разные возможности. Есть государства, которые прибегают к помощи Глобального альянса по вакцинации и иммунизации. Беларусь справляется своими силами. В нашей стране ведется большая и серьезная работа по иммунизации населения. Осуществляется лабораторный мониторинг за рядом инфекций, действует субрегиональная лаборатория по ротавирусной инфекции, белорусских специалистов зачастую приглашали в страны бывшего СССР поделиться опытом. Нужно отметить, что миссия ВОЗ высоко оценила лабораторную службу Беларуси.

В. С. Ильенкова

Сегодня затронули вопрос качества противотуберкулезной вакцины. Согласно январскому бюллетеню стратегической группы экспертов по иммунизации, с которой активно сотрудничают ВОЗ и другие международные организации, создана техническая группа экспертов по оценке разрабатываемых сегодня вакцин против туберкулеза (препараты уже на стадии клинических испытаний).

Существует также рабочая группа экспертов по программе недоверия к вакцинации, которые дают рекомендации, как эффективно работать с населением, мотивировать людей.

Недавно при поддержке Странового бюро ВОЗ в Беларуси стартовал проект по усилению эпиднадзора за бактериальными инвазивными заболеваниями, цель которого оценить бремя *Hib*- и пневмококковой инфекций. Эта работа позволит определить распространенность и тяжесть всех непредотвращенных случаев, получить данные, соответствующие реальному положению дел, оценить экономическую эффективность предлагаемой вакцинопрофилактики.

И. А. Карпов:

— Нынешняя встреча показала, что специалисты, двигаются в одном направлении, работают как единая команда. Чтобы подчеркнуть важность и эффективность проводимой иммунизации населения, достаточно вернуться к данным, озвученным А. А. Астаповым, который реально может сравнить нынешнюю обстановку с эпидситуацией 60—80-х годов в нашей стране.

Вопросы, связанные с контролем качества вакцин, уровнем популяционного иммунитета, точностью диагностики заболевания, — пища для размышления не только для представителей профилактической медицины. Существует еще один важный аспект: жизнь вируса после массовой вакцинации. Думаю, это интереснейшее направление для будущих научных исследований.

Огромная работа проведена в республике по профилактике, внедрению вакцин, изучению не только экономического, но и медицинского аспектов. Данные, полученные специалистами в области профилактики, имеют прикладную ценность. Городской ЦГЭ может особенно гордиться, поскольку долгая и кропотливая работа вылилась в интересные результаты, которые нашли свое применение на практике (вакцинопрофилактика респираторных инфекций).

Остаются еще вопросы с иммунизацией взрослого населения: грипп и развивающиеся пневмонии неумолимо снижают качество жизни и сокращают ее длительность, это особенно актуально для лиц старше 65—70 лет. Необходимо достучаться до сознания каждого человека, и в этом чрезвычайно важна поддержка медицинских работников. Очень показателен пример работы онкогематологов, которых по праву также можно считать еще и инфекционистами. До недавнего времени диагностированное онкогематологическое заболевание вызывало панический страх во всем мире из-за бесперспективности лечения. Сегодня онкогематологи не только демонстрируют реальные, такие неоценимо важные успехи в плане терапии заболеваний (особенно в педиатрической практике), но и в области вакцинопрофилактики заболеваний у этого сложного контингента.

Подготовила Т. Ясевич

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ

Пневмококковая инфекция. Вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Л. Ю. Афонина [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2011.— Т. 10, № 4.— С. 36—40.

Применение препарата рибосомально-протеогликанового комплекса при вакцинации часто болеющих детей / С. М. Харит [и др.] // Вопр. практ. педиатрии.— 2010.— Т. 5, № 5.— С. 109—114.

Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В / Т. Н. Бучкова [и др.] // Детские инфекции.— 2012.— Т. 11, № 3.— С. 36—38.— Библиогр.: 4 назв.

Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у детей с сопутствующими заболеваниями / Н. Ф. Снегова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 115—118.

Рибосомальный комплекс в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей / А. А. Алексеева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 6.— С. 127—130.

Рулева А. А. Опыт применения пневмококковой полисахаридной вакцины для профилактики острых респираторных инфекций у детей / А. А. Рулева, А. Л. Перова // Вопр. соврем. педиатрии.— 2010.— Т. 9, № 6.— С. 105—109.

Сависько А. А. Прогностическое значение показателей аллергических реакций при вакцинации детей с хронической патологией / А. А. Сависько, Г. Г. Харсеева, Е. П. Москаленко // Клинич. лаб. диагностика.— 2011.— № 2.— С. 38—40.

Севостьянова Т. А. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях / Т. А. Севостьянова, О. К. Киселевич, А. Н. Юсубова // Детские инфекции.— 2011.— Т. 10, № 2.— С. 42—46.

Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В / В. В. Ботвиньева [и др.] // Педиатрическая фармакология.— 2011.— Т. 8, № 1.— С. 6—10.

Сочетанная вакцинация против гепатитов А и В вакцинами «Геп-А-ин-ВАК-ПОЛ» и «Шанвак В» у практически здоровых и детей с хроническими соматическими заболеваниями / Н. Н. Зверева [и др.] // Детские инфекции.— 2011.— Т. 10, № 2.— С. 39—42.

Уварова Е. В. Актуальные вопросы профилактики папилломавирусной инфекции / Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова // Педиатр. фармакология.— 2011.— Т. 8, № 1.— С. 17—21.

Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей: Учебник / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева.— М.: Гэотар-Медиа, 2013.— 688 с.— [См. глава 2: Вакцинопрофилактика на с. 65—113].

Учайкин В. Ф. Случится ли эпидемия кори в России? / В. Ф. Учайкин, О. В. Молочкова // Детские инфекции.— 2012.— Т. 11, № 2.— С. 3—4.— Библиогр.: 6 назв.

Учайкин В. Ф. Эволюция детских инфекций / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева // Детские инфекции.— 2010.— Т. 9, № 3.— С. 3—6.

Фомин В. В. Острые респираторные вирусные инфекции: 7 правил для терапевтов / В. В. Фомин // Фарматека.— 2011.— № 11.— С. 51—54.

Форсифицированная вакцинация: исторический опыт и перспективы / Т. А. Чеботарева [и др.] // Детские инфекции.— 2011.— Т. 10, № 2.— С. 4—7.

Холопов А. А. Роль руководителя сестринской службы в организации вакцинопрофилактики детского населения в рамках национального проекта «Здоровье» / А. А. Холопов, Р. Ф. Закирова, Л. М. Шагиева // Глав. мед. сестра.— 2011.— № 1.— С. 24—33.

Царькова С. А. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности / С. А. Царькова, П. В. Кузнецов, Н. Г. Купреева // Педиатр. фармакология.— 2011.— Т. 8, № 1.— С. 12—16.

Чеботарева Т. А. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа у детей с бронхиальной астмой / Т. А. Чеботарева, О. В. Зайцева, Т. И. Рычкова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2011.— Т. 56, № 4.— С. 41—46.— Библиогр.: 10 назв.

Шамшева О. В. Региональные календари прививок как этап к совершенствованию профилактической работы в России. Опыт зарубежных стран / О. В. Шамшева // Детские инфекции.— 2010.— Т. 9, № 4.— С. 4—9.

Шмелева Н. Д. Анализ случаев осложненного течения противотуберкулезной иммунизации детей в Республике Беларусь / Н. Д. Шмелева, В. П. Шиманович, Н. Д. Коломиец // Здравоохранение.— 2011.— № 2.— С. 59—62.

Эффективность вакцинации против *Hib*-инфекции детей, относившихся к группе «часто болеющие дети» / И. Н. Глинская [и др.] // Мед. журн.— 2012.— № 3.— С. 31—36.— Библиогр.: 14 назв.

Эффективность молекулярно-генетического метода в диагностике осложнений БЦЖ-вакцинации у детей / О. М. Залуцкая [и др.] // Мед. панорама.— 2010.— № 9.— С. 40—42.— Библиогр.: 14 назв.

Ясинский А. А. К вопросу о профессиональной подготовке медицинских работников педиатрического профиля в области вакцинопрофилактики / А. А. Ясинский, И. Н. Лыткина, И. В. Михеева // Детские инфекции.— 2011.— Т. 10, № 2.— С. 35—39.

Подготовила Гололоб Наталья Дмитриевна,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ.
т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by

INVACARE

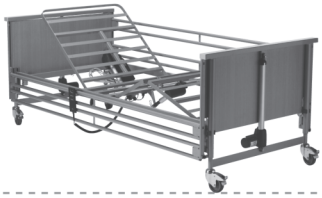
Yes, you can.®

Медицинские кровати

Invacare® **Sonata**

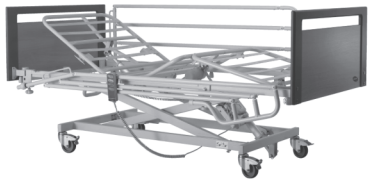
от 2 600 000

Invacare® **Etude**® **Medley**



от 11 400 000

Invacare® **Alegio**®



от 14 300 000

Инвалидные кресла-коляски

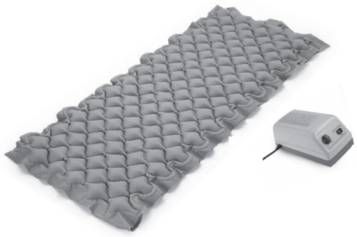
Invacare® **Action**® **3** NG

Invacare® **Action**® **3 Junior** **(детская, от 3-х лет)**

от 5 100 000

Противопролежневые матрасы с компрессором

Invacare® **Air Mattress (L839)**



от 2 400 000

Подъемные устройства

Invacare® **Birdie**®

Birdie Compact

Invacare® **Стропы пациента**

от 16 000 000

ЭВОЛАЙН
медицинская техника

Официальный дистрибьютор **Invacare**® (Германия) на территории Республики Беларусь СООО «Эволайн».
220033, г. Минск, ул. Рыбалко, д. 9, оф. 23. Тел./факс: +375 17 292-87-69. Моб. тел.: +375 29 241-31-52
medkrovat@tut.by • **www.evoline-med.by**

©"Здравоохранение", 2013
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.
Подписные индексы:
для организаций – **749122**,
для индивидуальных подписчиков – **74912**

Дизайн обложки: Сергей Саркисов
Редакция
Кривашей Н. А. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чугай Е. В., Ясевич Т. В. (редакторы)

Подписано в печать 25.02.2013.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 12,6
Тираж экз. Зак. 629

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

Республиканское унитарное предприятие
"Издательство "Белорусский Дом печати"
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на "Здравоохранение" обязательна.