

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Nº9/2015

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



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

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

Главный редактор Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

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

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

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Дорогие коллеги!

Врач — древняя и почитаемая профессия, смысл врачевания — благоговение перед жизнью и облегчение страданий; фундамент — сострадание и постоянная готовность помочь; нравственный стержень — милосердие; основные регуляторы деятельности — совесть, честность, культура. Врач несет бремя ответственности, начиная от заповеди «не навреди» и заканчивая долгом бороться за жизнь каждого пациента, не считаясь со своим настроением, желанием и состоянием собственного здоровья. И уже только за это государство должно заботиться о престиже и достойном статусе медика.

Выбор такой социально значимой профессии не должен быть случайным — специальность медика предполагает наличие определенных свойств характера и душевных качеств. Парацельс утверждал: «Врач не смеет быть лицемером, старой бабкой (болтуном, сплетником), лжецом, легкомысленным, но должен быть правдивым человеком... Сила врача — в его сердце. Величайшая основа лекарства — любовь». Без призвания профессиональные знания и навыки врача становятся инструментом ремесленника,

не способного к продуктивной творческой деятельности. Конечно, важен процесс обучения в медицинском вузе, однако такие черты характера, как гуманизм и милосердие можно развить, если есть их зачатки, в сложившемся человеке воспитать их вряд ли возможно.

Известный хирург, профессор Э. Г. Салищев, обращаясь к студентам-медикам, говорил: «Мне кажется, что любого человека, даже глупого, не явного олигофрена можно обучить врачеванию и выдать ему диплом врача. Но чтобы стать настоящим врачом требуется призвание. Именно призвание может преодолеть все невзгоды в труде. Именно призвание может заглушить неприятные запахи от язв и смрад от трупа, который надо изучить. Но если вы не почувствуете призвание, если вас устрашит предстоящий труд в этой постоянной сфере страданий, мой совет вам, коллеги, уходите. Уходите пока не поздно — иначе вы принесете не пользу, а вред. И немалый. И постоянно будет висеть над вами проклятие тех, кого вы будете пользовать». Мотивом для выбора медицинской специальности должны быть сочувствие и любовь к пациенту, потребность делать добро и находить в этом счастье, а белый халат — быть символом чистоты помыслов и чести, которые нельзя запятнать. Хорошо сказал академик А. Ф. Билибин: «На пути становления врача необходимы два света: свет знания, разума и свет души». Особенно актуально это теперь, когда лечебно-диагностическая техника все больше «отдаляет» врача от пациента, ослабляя столь важные в медицине личностные контакты.

К сожалению, несовершенство приема в медицинские вузы приводит к тому, что среди студентов встречаются сомневающиеся в правильности своего выбора, иногда просто случайные люди. Это подтверждает рост числа разочарованных своей будущей специальностью в процессе обучения. Делая выбор между духовным и материальным, не всегда принимается решение в пользу первого. Не потому ли существуют врачи, для которых пациент только «случай» и «материал» для применения своих знаний, а большинство дел по привлечению медиков к уголовной ответственности связано не с недостаточной квалификацией, а с низкими моральными качествами.

О необходимости специального отбора поступающих в медицинские вузы говорили многие известные ученые-медики (Е. М. Тареев, Б. В. Петровский, В. В. Кованов, Н. Е. Савченко, Е. И. Чазов и др.). Профессиональная ориентация должна начинаться со школьной скамьи. Целесообразно практиковать работу в лечебных учреждениях с рекомендацией для поступления в медицинский университет. Будущему врачу крайне важно почувствовать свою необходимость больному, услышать его «спасибо». Профпригодность должна выявляться и на подготовительных отделениях вузов. Перед поступлением — собеседование в комиссии из авторитетных клиницистов. Нужно выяснить, что лежит в основе решения посвятить себя медицине (престиж профессии, неспособность найти себя в чем-то другом, влияние родителей или желание помогать людям и облегчать их страдания). Акцент — на личность абитуриента, его моральные качества, эрудицию, стремление работать на поприще медицины, а не только на баллы по профильным предметам. При этом зачисление должно быть рассчитано на отсев поступивших без призвания, по ошибке или недоразумению.

Сейчас нет обоснованных критериев, позволяющих определить пригодность к врачебной деятельности, а введение ЕГЭ и платного обучения еще больше обезличивает прием в медицинские вузы. Не в этом ли причина выпуска посредственных врачей?

Абаив Ю. К. Абаев

С уважением

3

Содержание Оригинальные исследования Манак Т. Н., Чернышёва Т. В., Мельников И. А. Применение в эксперименте стоматологического портландцемента4 Владимирская Т. Э., Швед И. А. Роль факторов, участвующих в реализации и контроле апоптоза кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца 13 Дискуссии Барановская Т. В., Першай Л. К. Подходы к экспертизе трудоспособности и проблемы реабилитации больных Лекции и обзоры Еремин В. Ф. Вирус гепатита С: современные Обмен опытом Рузанов Д. Ю., Давидовская Е. И., Барановская Т. В., Шебушева Т. Т., Буйневич И. В., Алешкевич Л. В., Василевский В. Т., Зеленская Т. А., Новикова Т. П., Масько С. Л., Гавриленко В. Э., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Возможности достижения контроля над бронхиальной астмой: результаты республиканского Сирош О. П. Клинический эффект кладрибина в комплексной терапии пациентов с ревматоидным Школа молодого ученого Недогода С. В., Петров В. И. Как читать медицинские статьи с позиции доказательной медицины? 44 В помощь практическому врачу Беляева Л. М., Микульчик Н. В., Войтова Е. В., Король С. М. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей48 Срочные публикации Рябова Н. В. Динамика состава тела и основного обмена на фоне проводимой нутритивной поддержки у пациентов с хроническим панкреатитом 52 Суджаева О. А. Возможности миокардиального цитопротектора триметазидина в оптимальной медикаментозной терапии при хронической ишемической болезни сердца 58 Случаи из практики Точило С. А., Дмитриева В. Н. Применение

противогрибковой терапии в качестве компонента

организатор исследований в области физиотерапии

Вальчук Э. А. И. А. Бирилло — хирург, ученый,

Троянов А. А., Терехов В. И. Имя, вызывающее

Улащик В. С. Сообщение 21. Академик И. П. Антонов —

Медицина Беларуси в лицах

Contents Original Investigations

Manak T. N., Chernysheva T. V., Melnikov I. A. Experimental application of dental Portland cement

Vladimirskaya T. E., Shved I. A. Study of factors participating in realization and control of cardiac myocyte apoptosis under ischemic heart disease

Discussions

Baranovskaya T. V., Pershay L. K. Approaches to expertise of working capacity and aspects of rehabilitating patients with occupation related diseases

Lectures and Reviews

Eremin V. F. Hepatitis C virus: current data

Sharing Experience

Ruzanov D. Yu., Davidovskaya E. I., Baranovskaya T. V., Shebusheva T. T., Buinevich I. V., Aleshkevich L. A., Vasilevsky V. T., Zelenskaya T. A., Novikova T. P., Masko S. L., Gavrilenko V. E., Sachek M. M. Opportunities to provide bronchial asthma control: results of Republican multicenter study RAPIRA

Sirosh O. P. Cladribine clinical efficacy in complex management of patients suffering from rheumatoid arthritis

School for Young Scientists

Nedogoda S. V., Petrov V. I. How to read medical publication from evidence-based medicine positions

Help to Practitioner

Belyaeva L. M., Mikulchik N. V., Voitova E. V., Korol S. M. Treatment and prevention of childish acute respiratory diseases

Urgent Publications

Ryabova N. V. Body composition and basal metabolism dynamics in course of nutritive support of patients suffering from chronic pancreatitis

Sudjayeva O. A. Myocardial protector Trimetazidine capacities for optimal medical therapy for chronic ischemic heart disease

Case Reports

Tochilo S. A., Dmitriyeva V. N. Appliance of antifungal therapy as part of complex management of patients with sepsis

History of Medicine

Ulashchik V. S. Great names in history of physiotherapy. Report 21. Academician I. P. Antonov as organizer of investigations in physiotherapy and balneotherapy

Belarus Medicine in Portraits

Valchuk E. A. I. A. Birillo – surgeon, scientists, patriot

Anniversaries

Troyanov A. A., Terekhov V. I. Name inducing pride of Municipal Clinical Hospital No. 4 named after N. E. Savchenko)



Т. Н. МАНАК, Т. В. ЧЕРНЫШЁВА, И. А. МЕЛЬНИКОВ

ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПОРТЛАНДЦЕМЕНТА

Белорусский государственный медицинский университет, 7-я городская стоматологическая поликлиника Минска

Цель исследования. Морфологическая оценка реакции пульпы на прямое и непрямое покрытие отечественным стоматологическим портландцементом «Рутсил», а также взаимодействие материала с соединительной тканью периодонта после закрытия перфораций в эксперименте.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 48 зубов (резцов), в которых проведено покрытие пульп материалами «Рутсил»» и «Dycal», и 24 коренных зуба с перфорациями корня у 6 беспородных собак. Метод исследования гистологический.

Результаты. Материал «Рутсил» продемонстрировал превосходные герметизирующие свойства, отсутствие токсического влияния на клетки соединительной ткани зуба, высокую биосовместимость, а также способность стимулировать формирование третичного дентина.

Заключение. Материал «Рутсил» является высокоэффективным как для непрямого, так и прямого покрытия пульпы с целью восстановления ее жизнеспособности, а также закрытия перфораций корня.

Ключевые слова: пульпа зуба, прямое покрытие пульпы, непрямое покрытие пульпы, гидроксид кальция, минерал триоксид агрегат, третичный дентин.

Современные исследования показывают высокие резервные возможности пульпы в плане регенерации. Доказано, что воспалительный процесс в пульпе при своевременной диагностике и адекватном лечении носит обратимый характер. Применяется множество материалов, призванных стимулировать репаративный дентиногенез и сохранять жизнеспособность пульпы, однако на сегодняшний день идеального не существует. Долгое время золотым стандартом среди материалов для покрытия пульпы был кальция гидроксид, однако были выявлены его отрицательные свойства [1]. В последнее время многообещающими являются материалы на основе минерал триоксид агрегата (МТА). Он является биоактивным материалом, который в начале

1990-х годов изначально был представлен в качестве материала для ретроградного пломбирования корневых каналов и впервые упомянут в стоматологической научной литературе в 1993 г. [2, 4, 6]. Постепенно показания для его применения расширились и стали включать покрытие пульпы, обтурацию корневых каналов, закрытие перфораций и апексификацию [5]. В состав МТА входят трехкальциевый силикат (3CaO·SiO₂), двухкальциевый силикат (2CaO·SiO₂), трехкальциевый алюминат (3CaO·Al₂O₃), а также висмута оксид для придания рентгеноконтрастности [6]. На кафедрах химической технологии вяжущих материалов Белорусского государственного технологического университета и общей стоматологии Белорусского государственного медицинского университета под руководством доктора технических наук профессора М. И. Кузьменкова разработан состав и технологический процесс получения цемента для реставрации твердых тканей зубов. Планировалось создать цемент, который по свойствам не уступал бы зарубежному аналогу ProRoot MTA, но был бы гораздо более привлекателен в стоимостном отношении, а также улучшен по своей технологичности (пластические свойства и удобство использования). В результате был создан цемент на базе оксидной системы CaO—Al₂O₃—SiO₂ под названием «Рутсил» [3]. Большой интерес представляет его взаимодействие с тканями зуба.

Цель исследования — морфологическая оценка реакции пульпы на прямое и непрямое покрытие стоматологическим портландцементом «Рутсил», а также взаимодействие его с соединительной тканью периодонта после закрытия перфораций в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 6 беспородных собаках обоих полов в возрасте от 2 до 6 лет, весом 5—12 кг, находившихся в обычных условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета. В эксперимент включены 48 зубов (резцов), в которых проведено покрытие пульпы, и 24 коренных зуба с перфорациями корня.

Все зубы для исследования разделены на 7 групп:

1-я группа (контрольная) — по два нижних интактных резца у каждой собаки. В этой группе изучено гистологическое строение 12 зубов на 47 срезах. Зубы удалены на 7-е и 30-е сутки после начала эксперимента;

2-я группа — верхние резцы (по одному у каждой собаки, всего 6 зубов), в которых проведено непрямое покрытие пульпы материалом «DyCal» на основе кальция гидроксида. Зубы удалены на 30-е сутки после начала эксперимента;

3-я группа — верхние резцы (по одному у каждой собаки, всего 6 зубов), в которых проведено непрямое покрытие пульпы материалом «Рутсил» на основе МТА. Зубы удалены на 30-е сутки после начала эксперимента;

4-я группа — верхние резцы (по два у каждой собаки, всего 12 зубов), в которых проведено прямое покрытие пульпы материалом «DyCal» на основе кальция гидроксида. Зубы удалены на 7-е и 30-е сутки после начала эксперимента;

5-я группа — верхние резцы (по два у каждой собаки, всего 12 зубов), в которых проведено прямое покрытие пульпы материалом «Рутсил» на основе МТА. Зубы удалены на 7-е и 30-е сутки после начала эксперимента;

6-я группа — 6 верхних коренных зубов животных с латеральной перфорацией корней.

7-я группа — 6 верхних коренных зубов животных с перфорациями бифуркации корня.

Всем животным под общим обезболиванием (тиопенталовый наркоз) после очищения зубов щеточкой и пастой «Detartrine» отпрепарированы полости на вестибулярной поверхности резцов диаметром 2 мм при водно-воздушном охлаждении. Проводили прямое и непрямое покрытие пульпы испытуемыми материалами, полости пломбировали гибридным стеклоиономерным цементом.

Для моделирования перфораций трепанировали полость зуба и шаровидным бором создавали латеральные перфорации корня, а также перфорации в области фуркации. Полученные перфорации пломбировали с помощью рутсила, искусственные полости закрывали гибридным стеклоиономерным цементом.

После повторной наркотизации зубы у собак удаляли на 7-е и 30-е сутки эксперимента, фиксировали в течение 7 сут в 10% формали-

не, затем в течение 1 нед декальцинировали в 5% растворе азотной кислоты с ежедневной сменой декальцинирующей жидкости. После декальцинации зубы промывали в проточной воде 24 ч, обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации, заливали в парафин и делали срезы толщиной 7 мкм. Срезы депарафинировали, обезвоживали, окрашивали гематоксилином и эозином и заключали под покровное стекло с помощью канадского бальзама.

Препараты изучали под оптическим микроскопом. Цифровые фотографии получали с помощью микроскопа «Биолам Р-3», микрофотонасадки МФН-12 и цифрового зеркального фотоаппарата «Сапоп 40D». Для получения обзорных цифровых снимков на малом увеличении использовали стереомикроскоп МБС-9 в комбинации с цифровой камерой «Levenhuk C310 NG». Ручную морфометрию проводили непосредственно на гистологических препаратах с помощью оптического микроскопа и окулярной вставки, компьютерную — на цифровых фотографиях с помощью программы ImageJ.

Результаты и обсуждение

Прямое покрытие пульпы материалом «DyCal», 7-е сутки. В периферическом слое пульпы — слое одонтобластов — выявлены выраженные дегенеративно-некротические процессы в виде микроочагов. Местами наблюдается растворение материала лечебной прокладки. На границе одонтобластического и субодонтобластического слоев также определялось образование микрополостей с заключенными в них тканевыми детритами. В преодонтобластическом слое обнаруживались очаги с выраженной дезорганизацией клеточных структур. На периферии центрального слоя пульпы ближе к субодонтобластическому определяются скопления лейкоцитов и крупных макрофагов.

В случае вскрытия пульпарной полости в эксперименте нередко наблюдалось образование тромба. Это явление встречалось как в случае применения DyCal, так и при использовании рутсила (рис. 1). Впоследствии в фибриновые массы тромба проникают кровеносные сосуды.

Прямое покрытие пульпы материалом «Рутсил», 7-е сутки. Рутсил разделился на хорошо видимые зоны, различавшиеся по строению и окраске. Их появление свидетельствует

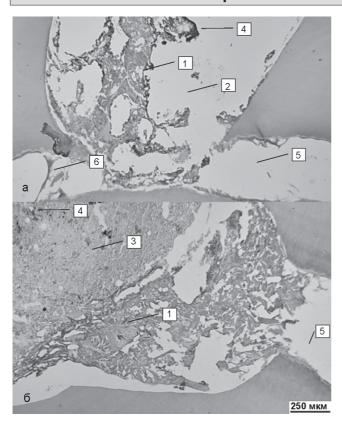


Рис. 1. Образование тромба при прямом покрытии пульпы материалами «DyCal» (а) и «Рутсил» (б), 7-е сутки после эксперимента: 1 — тромб в искусственной полости; 2 — отсутствие материала «DyCal»; 3 — гранулярный материал «Рутсил»; 4 — остатки гемосидерина; 5 — пульпарная полость; 6 — пульпа зуба. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 4×, ок. 7×

о химическом взаимодействии компонентов, составляющих пломбировочную смесь, и биологических жидкостей, присутствующих в тканях зуба.

При прямом покрытии пульпы наблюдалось перемешивание частиц компонентов рутсила с межклеточным веществом соединительной ткани (рис. 2). Там же часто обнаруживались обломки дентина («чипсы»), содержащие дентинные канальцы. Они образуются во время перфорации дентина вследствие того, что края тонкой стенки дентина, отделяющей искусственную полость от пульпарной камеры на последних этапах перфорации ломаются в результате давления на них режущего инструмента (рис. 3). Таким образом, «чипсы» являются краями этой тонкой стенки.

Как известно, пульпа зуба является специализированной рыхлой волокнистой соединительной тканью [1]. Поэтому взаимодействие порошкообразного комплекса МТА «Рутсил»

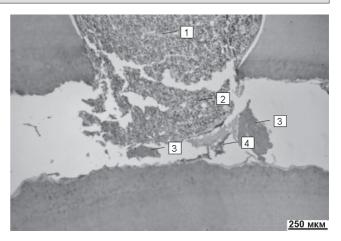


Рис. 2. Выход рутсила в пульпарную полость при прямом покрытии пульпы данным материалом, 7-е сутки после начала эксперимента: 1 — материал «Рутсил»; 2 — выход рутсила в пульпарную полость; 3 — обломки первичного дентина («чипсы»); 4 — пульпа зуба. Окраска гематоксилином и эозином.

Об. 4×, ок. 7×

с пульпой зуба начинается с пропитывания периферии материала тканевой жидкостью, представляющей основу межклеточного вещества пульпы зуба. Однако в отличие от феномена взаимодействия с дентинной жидкостью в данном случае редко наблюдается образование зональной структуры в материале. Более того, способ взаимодействия рутсила с пульпой зуба оказывается другим. Уже через 7 сут от начала эксперимента после прямого покрытия пульпы между ней и материалом «Рутсил» можно нередко наблюдать оксифильный слой, в котором отсутствуют клеточные элементы (рис. 4).

Очевидно, что после вскрытия пульпарной полости из-за повреждения кровеносных сосудов пульпы на месте кровоизлияния происхо-

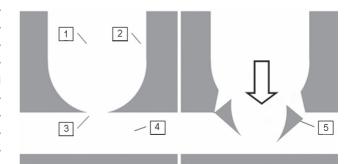


Рис. 3. Образование обломков дентина во время перфорации пульпарной полости: 1 — искусственная полость; 2 — дентин стенки; 3 — центральное отверстие; 4 — пульпарная полость; 5 — обломки дентина. Стрелкой обозначен вектор давления режущего инструмента (бора)

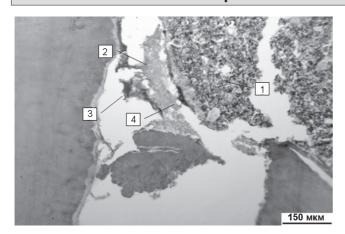


Рис. 4. Взаимодействие рутсила с пульпой зуба, 7-е сутки от начала эксперимента, фрагмент рис. 2: 1 — часть материала «Рутсил», вышедшая в пульпарную полость; 2 — бесклеточный слой на границе пульпы и материала; 3 — пульпа зуба; 4 — отложения гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8×, ок. 7×

дит образование тромба (рис. 1, 2, 4), что подтверждается и наличием здесь остатков гемосидерина. При гистологическом исследовании обнаружились следующие варианты локализации тромба: 1) между материалом для покрытия пульпы и пульпой зуба; 2) между материалом для покрытия пульпы и стенкой искусственной полости; 3) непосредственно в толще материала для покрытия пульпы (см. рис. 1).

Прямое покрытие пульпы материалом «DyCal», 30-е сут. Частично сохранившийся материал «DyCal» обесцвечен. Местами он полностью растворен с образованием пор. Кроме материала в искусственной полости содержатся остатки тромба и отложения гемосидерина. У дна полости располагаются отложения гемосидерина в виде мелких глыбок коричневого цвета (рис. 5). В пограничной зоне между искусственной полостью и полостью зуба встречаются фрагменты тонких пластинок дентина с сохранившимися дентинными канальцами («чипсы»), впаянные в островки материала. Ближе к центру искусственной полости располагается обесцвеченный материал «DyCal». На границе с ним лежит уплотненный тромб, не содержащий клеточных ядер.

Дентин рядом с искусственной полостью не изменен. Поверхность полости относительно гладкая. Признаков, указывающих на формирование третичного дентина, не обнаружено.

Прямое покрытие пульпы материалом «Рутсил», 30-е сутки. Наблюдается процесс замещения фибриновых масс тромба соединитель-

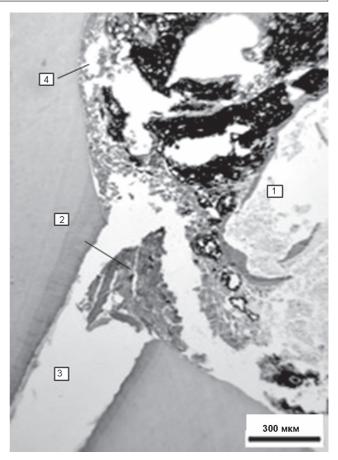


Рис. 5. Прямое покрытие пульпы материалом «DyCal», 30-е сутки: 1 — остатки материала «DyCal»; 2 — дентинные «чипсы»; 3 — полость зуба; 4 — отложения гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 4×, ок. 7×

ной тканью, сопровождающийся врастанием кровеносных сосудов. Таким образом, начался процесс формирования дентинного мостика.

К этому сроку на границе гранулярного материала «Рутсил» и соединительной ткани пульпы нередко наблюдается переходная зона, в которой край массы рутсила оплетается волокнистым компонентом межклеточного вещества соединительной ткани. Волокна проникают на небольшое расстояние вглубь периферийного слоя материала, располагаясь между зернами компонентов рутсила (рис. 6).

Основная часть материала «Рутсил» содержит базофильные и стекловидные зерна МТА. В непосредственной близости от материала со стороны пульпы зуба встречаются одиночные сосуды или даже группы кровеносных сосудов диаметром 10—30 мкм, которые относятся к микроциркуляторному руслу (рис. 7). Эти сосуды тесно связаны с кровеносной системой пульпы.

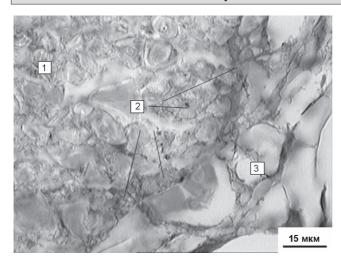


Рис. 6. Материал «Рутсил» на границе с пульпой зуба, 30-е сутки после прямого покрытия пульпы: 1 — зерна МТА «Рутсил»; 2 — соединительнотканные компоненты на периферии материала; 3 — соединительная ткань пульпы. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100×, ок.10×

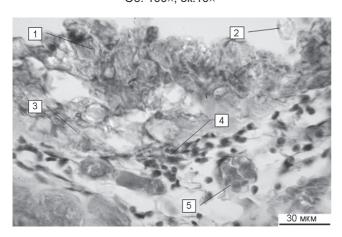


Рис. 7. Граница материала «Рутсил» и соединительной ткани пульпы, 30-е сутки: 1 — материал «Рутсил»; 2 — стекловидный компонент рутсила; 3 — бесклеточный слой на границе пульпы и материала; 4 — слой с клеточными элементами; 5 — кровеносные сосуды микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40×, ок. 7×

Непрямое покрытие пульпы материалом «DyCal», 30-е сутки. Дентин рядом с искусственной полостью не изменен. Поверхность полости относительно гладкая. Канальцы, направляющиеся от искусственной полости к полости зуба, S-образно изогнуты. На поверхности полости зуба со стороны искусственного повреждения наблюдается участок третичного иррегулярного дентина с нарушением хода сохранившихся канальцев, а также со склерозированным дентином между ними (рис. 8).

Как правило, предентин образует тонкий слой, в том числе и над впячиванием дентина

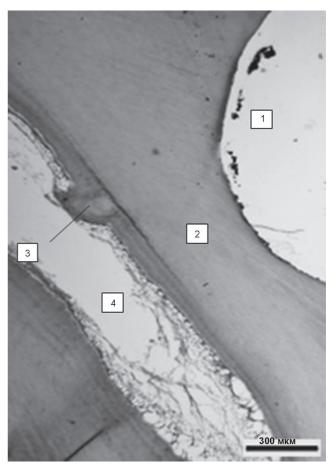


Рис. 8. Непрямое покрытие пульпы материалом «DyCal», 30-е сутки: 1 — остатки материала «DyCal»; 2 — дентин; 3 — заместительный дентин; 4 — пульпарная полость (полость зуба). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 4×, ок. 7×

в полость зуба. Но по обе стороны от впячивания дентина толщина слоя предентина увеличена в 2—3 раза по сравнению с другими участками. На противоположной стенке полости зуба таких выраженных впячиваний дентина в полость зуба не наблюдается. Слой предентина на этой стороне имеет большую и более равномерную толщину.

Поверхность предентина покрыта несколькими слоями клеток, среди которых одонтобласты и клетки прилежащей пульпы зуба. Однако наблюдается также и ажурная тонкая сетка из тяжей, образованных пульпой зуба. Клеточные ядра вытянуты параллельно поверхности предентина или по ходу тяжей пульпы.

Непрямое покрытие пульпы материалом «Рутсил», **30-е сутки**. Рутсил при непрямом покрытии разделился на несколько отчетливых зон. Периферическая зона (А-зона) располагается на границе с дентином стенки искусствен-

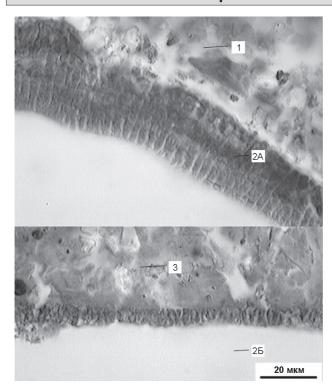


Рис. 9. Периферическая А-зона на краю материала «Рутсил»: 1 — материал «Рутсил»(субпериферическая Б-зона); 2А и 2Б — А-зона; 3 — стекловидные зерна в составе МТА «Рутсил». Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100×, ок. 10

ной полости, имеет базофильную или светлобазофильную окраску и представлена тонкой полоской толщиной от 6 до 20 мкм. На рис. 9 представлены два участка А-зоны толщиной 24,2±0,7 мкм и 5,95±0,10 мкм (2A и 2Б соответственно). Она нередко содержит чередующиеся светлые и темные полосы. Расстояние между соседними полосками одинаковой окраски составляет 2,92±0,10 мкм. В то же время среднее расстояние между соседними дентинными канальцами равно 2,57±0,07 мкм. Разница этих двух показателей, оцененная по t-критерию Стьюдента, достоверна (Р<0,01). Тем не менее близость их значений позволяет предположить, что А-зона на границе дентина и рутсила образуется в результате взаимодействия вытекающей из дентинных канальцев дентинной жидкости с материалом.

Можно предположить, что потоки дентинной жидкости, выходящей из дентинных канальцев, растворяют некоторые компоненты МТА «Рутсил» в краевой зоне материала и прокладывают себе русло в материале в виде светлых полосок на темном фоне. Темная окраска А-зоны может быть следствием накопления продуктов взаимодействия.

Следующая зона — субпериферическая Б-зона — имеет светлую окраску. Ее ширина неодинакова и может варьировать в широком диапазоне от 50 до 300 мкм и более, что намного больше ширины А-зоны (см. рис. 7). Зерна в этой зоне окрашены бледно, степень их окраски практически одинакова. Среди них встречаются прозрачные стекловидные зерна силикатов (см. рис. 9). Промежутки между зернами прозрачны и не содержат интенсивно окрашенного материала.

Наконец, в центральной В-зоне в некоторых случаях может сохраняться базофилия материала, присущая контрольной группе, однако интенсивность базофилии несколько снижена. К базофильной окраске добавляется коричневатый оттенок за счет присутствия отложений гемосидерина, состоящего из мелких глыбок коричневого цвета (рис. 10). Гемосидерин концентрируются на границе зон Б и В. По всей видимости, ток дентинной жидкости, идущий из дентинных канальцев, поврежденных инструментом при создании искусственной полости, смещает глыбки гемосидерина от периферии к центру, способствуя формированию различий между зонами Б и В.

К исходу 30-х суток непрямого воздействия зональная структура МТА «Рутсил» сохраняется. А-зона, как и В-зона, могут усилить интенсивность своей окраски (рис. 11).

Закрытие перфораций материалом «Рутсил». В области контакта материала с соединительной тканью периодонта (в зоне перфорации бифуркации корня) также наблюдаются разрастания кровеносных сосудов. Через 30 сут

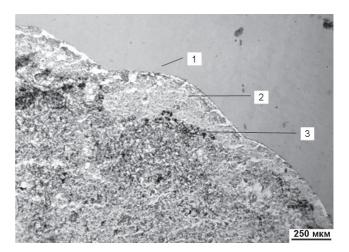


Рис. 10. Зональная структура МТА «Рутсил» на границе с дентином при непрямом покрытии пульпы: 1 — фрагменты А-зоны; 2 — Б-зона; 3 — В-зона с коричневыми глыбками гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 4×, ок. 7×

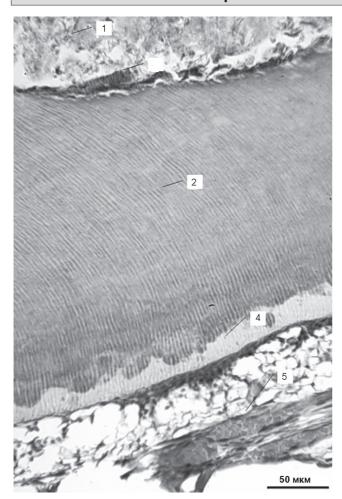


Рис. 11. Фрагмент материала «Рутсил», дентин и полость зуба, 30-е сутки после непрямого покрытия пульпы: 1 — бледно-базофильная Б-зона; 2 — интенсивно базофильная А-зона со светлыми полосками; 3 — дентин с дентинными канальцами; 4 — слой предентина; 5 — пульпа зуба с кровеносными сосудами. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20×, ок. 7×

после начала эксперимента иногда встречаются картины мононуклеарной инфильтрации ткани на границе с материалом (рис. 12), что может свидетельствовать о затухающих воспалительных процессах. Богатая васкуляризация зоны контакта тканей с материалом может говорить в пользу адаптации мягких тканей периодонта к портландцементу.

Одной из причин проникновения крови в материал или в пространство между материалом и дентином является повышенное давление в пульпарной камере (20—30 мм рт. ст.), что существенно больше, чем внутритканевое давление в других органах [1]. По-видимому, это проникновение происходит уже после пломбирования. В последующем сформированный тромб служит основой для разрастания соединитель-

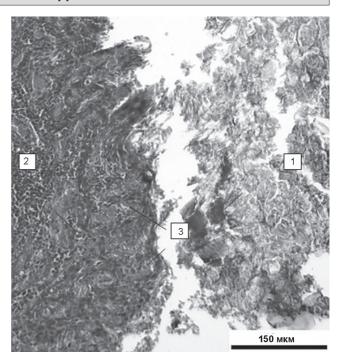


Рис. 12. Граница пломбы из рутсила и соединительной ткани периодонта: 1 — материал «Рутсил»; 2 — инфильтрат из мононуклеарных клеток; 3 — кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8×, ок. 7×

ной ткани на его месте и появления в ней кровеносных сосудов.

Помимо феномена разрастания кровеносных сосудов в соединительной ткани пульпы зуба и периодонта по соседству с материалом «Рутсил» обнаружено также врастание мелких кровеносных сосудов непосредственно в зернистое содержимое пломбы из МТА независимо от локализации последней. Как правило, наблюдается формирование целой сети капилляров, артериол и венул микроциркуляторного русла (рис. 13, 14). Кровеносные сосуды свободно проходят через материал пломбы, содержат эритроциты в просвете (см. рис. 14), образуют разветвления.

Таким образом, материал на основе МТА «Рутсил» продемонстрировал превосходные герметизирующие свойства, отсутствие токсического влияния на клетки соединительной ткани зуба, высокую биосовместимость вплоть до врастания кровеносных сосудов в толщу материала, а также способность стимулировать формирование третичного дентина. Результаты проведенного морфологического исследования убедительно доказали эффективность использования материала «Рутсил» как для непрямого, так и прямого покрытия пульпы с целью восстановления ее жизнеспособности, а также закрытия перфораций корня.

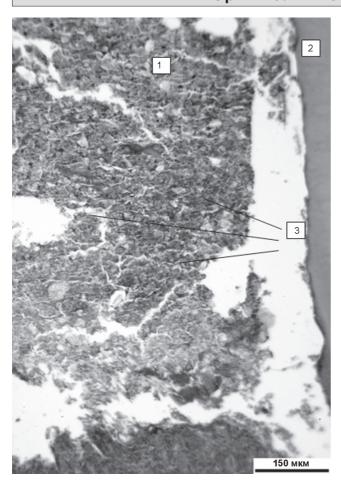


Рис. 13. Микроциркуляторная сеть в материале «Рутсил» (перфорация бифуркации): 1 — материал «Рутсил»; 2 — дентин; 3 — мелкие кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 8×, ок. 7×

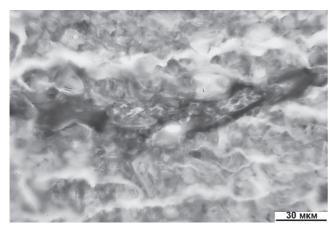


Рис. 14. Сосуд микроциркуляторного русла в материале «Рутсил» (перфорация бифуркации). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40×, ок. 7×

Выводы

1. Материал на основе гидроокиси кальция «DyCal» при использовании для непрямого по-

крытия пульпы имеет тенденцию рассасываться с образованием пор. Установлено неплотное краевое прилегание материала к дентину, что в последующем отрицательно скажется на долговечности реставрации.

- 2. При использовании DyCal для прямого покрытия пульпы выявлены дегенеративнонекротические процессы в ней. Как и в случае непрямого покрытия пульпы, часто наблюдается растворение материала лечебной прокладки.
- 3. Портландцемент «Рутсил» представляет собой разнородный по химическому составу материал, который позволяет тканям зуба извлекать из него необходимые для их регенерации компоненты. В его составе содержатся вещества, образующие как водорастворимые соединения, так и нерастворимые в воде (SiO₂). В то время как первые служат в качестве депо ионов, необходимых для регенерации твердых тканей, зерна вторых выполняют опорную функцию и создают условия для образования лечебной прокладки, обладающей механической прочностью. Портландцемент «Рутсил», являясь оптимально подобранным по гранулометрическим характеристикам, не препятствует процессам циркуляции тканевой жидкости между его зернами, а также прорастанию между ними сосудов микроциркуляторного русла.
- 4. При прямом покрытии пульпы, а также при закрытии перфораций корня развитие сосудистого компонента рядом с материалом «Рутсил» и в его толще свидетельствует об отсутствии токсического влияния его на процессы регенерации в соединительной ткани зуба (пульпе и апикальном периодонте). Интенсивное развитие сосудистого компонента в соединительной ткани, контактирующей с материалом, а также формирование сети микроциркуляторного русла непосредственно в материале являются главным трофическим фактором, от которого зависит высокая скорость регенерации в пульпе и восстановления функции зуба.
- 5. Соединительная ткань пульпы зуба во время контакта с рутсилом частично проникает в периферический слой материала, закрепляя нерастворившиеся зерна двуокиси кремния сетью коллагеновых волокон, тем самым упрочняя и стабилизируя периферию материала, проникшего в пульпарную полость. Таким

образом, формируется прочный каркас для формирования дентинного мостика.

6. При непрямом покрытии наблюдалось погружение микрочастиц и гранул МТА «Рутсил» в дентинные трубочки надпульпарного слоя дентина, что свидетельствует о качественной краевой адаптации материала и может гарантировать герметизм и, следовательно, долговечность реставрации.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: Учеб. пособие.— СПб., 1996.
- 2. Железный П. А., Акимова С. Е. // Эндодонтия today.— 2013.— № 2.— С. 3—6.
- 3. Патент РБ № 15766 «Материал для пломбирования корневых каналов зубов», 30.04.2012.
- 4. Lee S.-J., Monsef M., Torabinejad M. // J. Endod.—1993.— Vol. 19, № 11.— P. 541—544.
- 5. Torabinejad M., Chivian N. // J. Endod.— 1999.— Vol. 25, № 3.— P. 197—205.
 - 6. Torabinejad M., White D. US Patent 5,769,638.

Поступила 16.06.15.

EXPERIMENTAL APPLICATION OF DENTAL PORTLAND CEMENT

T. N. Manak, T. V. Chernysheva, I. A. Melnikov

Objective. A morphological assessment of the pulp reaction to the direct and the indirect capping with domestic dental Portland cement Rootseal as well as of interaction of the material with periodontal connective tissue after closing the perforations in the experiment were the aims of the study.

Materials and methods. Forty eight teeth (canines) their pulps capped with domestic dental Portland cement Rootseal and Dycal and 24 molar teeth with perforated roots of six mongrel dogs were used in the experiment. The histological method was applied.

Results. Rootseal showed excellent sealing properties, absence of toxic effects on the tooth connective tissue cells, high biocompatibility as well as the ability to stimulate formation of tertiary dentin

Conclusion. Rootseal is highly effective for both indirect and direct pulp capping in order to restore its viability and closing root perforations.

Key words: dental pulp, direct pulp capping, indirect pulp capping, calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, tertiary dentin.

Адрес для корреспонденции:

Манак Татьяна Николаевна.

Белорусский государственный медицинский университет. 220004, г. Минск, ул. Сухая, 28; сл. тел. (8-017) 226-50-91.

Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, И. А. ШВЕД

РОЛЬ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕАЛИЗАЦИИ И КОНТРОЛЕ АПОПТОЗА КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Цель работы. Оценить роль внутриклеточных факторов, участвующих в реализации и контроле клеточной гибели, в процессе апоптоза кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца (ИБС).

В исследовании использованы 84 сердца умерших больных, страдавших ИБС. В качестве сравнения изучены сердца (n=10) лиц без кардиоваскулярной патологии, погибших от несчастных случаев.

В результате проведенных исследований установлено, что апоптоз является обязательной составляющей острой ишемической дистрофии миокарда, инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза и мелкоочагового диффузного кардиосклероза. С помощью исследования экспрессии биомолекулярных маркеров апоптоза выявлены механизмы реализации апоптотической гибели кардиомиоцитов при различных морфологических формах ИБС.

Ключевые слова: кардиомиоцит, активная каспаза-3, цитохром c, Bcl-2, Bax, апоптозиндуцирующий фактор.

Существует большое количество обзоров литературы, в которых показано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождается как некрозом кардиомиоцитов (КМЦ), так и индукцией программированной клеточной гибели апоптоза [1—6]. Апоптоз является более контролируемым процессом, чем некроз, что представляет интерес для возможного фармакологического вмешательства в его регуляцию. Вместе с тем для успешной терапевтической тактики необходимо представлять механизмы инициации и развития апоптоза. В научных исследованиях подтверждается, что индукция апоптоза КМЦ проходит по внутреннему митохондриальному пути с участием каспазного каскада [7, 8]. Однако нельзя исключать и тот факт, что при ишемии происходит транслокация апоптозиндуцирующего фактора (АИФ) в ядро клетки и таким образом реализуется каспазонезависимый путь, ведущий к апоптозу [9]. Также спорным остается вопрос об участии цитохрома с. Цитохром с является потенциальным апоптогенным фактором, и при ишемии его выход из митохондрий может стимулировать апоптоз или привести к некрозу из-за нарушений в окислительно-восстановительных процессах [10]. Белки семейства Bcl-2 играют центральную роль в митохондриальном пути активации апоптоза, где Bax способствует апоптозу, а Bcl-2 выполняет антиапоптозную функцию [11]. Отношение Bcl-2 к Bax, или индекс выживаемости клетки [11], определяет выживание или смерть клетки в результате апоптоза. Таким образом, исследование роли белков семейства Bcl-2 в развитии апоптоза кардиомиоцитов при различных стадиях ИБС приобретает важное значение в плане терапевтической регуляции апоптотических процессов.

Цель исследования: оценить роль внутриклеточных факторов, участвующих в реализации и контроле программируемой клеточной гибели в процессе апоптоза КМЦ при ИБС.

Материал и методы

Исследованы 84 сердца умерших больных, страдавших ИБС. В качестве сравнения изучены сердца (n=10) лиц без кардиоваскулярной патологии, погибших от несчастных случаев. На основании протоколов патологоанатомического исследования и в соответствии с патологоанатомическим диагнозом выделены формы (стадии) острой и хронической ИБС: острая ишемическая дистрофия миокарда (ОИДМ), инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз (ПК), мелкоочаговый диффузный кардиосклероз (МДК). Чаще встречалась сочетанная патология — 60 случаев, количество умерших с ОИДМ составило 9, с ИМ — 4, с ПК — 4, с МДК — 7. Материал для исследования забирали из правого и левого желудочков (из передней, боковой и задней стенок), межжелудочковой перегородки на среднем уровне, подвергали стандартной гистотехнической обработке и заливали в парафин. Для получения случайной выборки срезов [12] из парафиновых блоков изготавливали серии срезов (по 16 срезов в серии), каждая третья из которых забиралась для исследования. Для скринингового исследования с целью определения стадии ИБС по одному срезу из каждой серии окрашивали гематоксилином и эозином. После скринингового анализа отобранные срезы окрашивали гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФП) для вы-

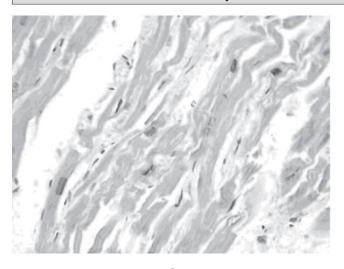
явления ишемических повреждений, по Массону, ИГХ- и TUNEL-методами. Для выявления апоптоза КМЦ использовали коммерческий набор «Cardio TACS™ Colorometric TUNEL System» («Trevigen», США). Для выявления механизмов реализации и контроля апоптоза применяли антитела к активной каспазе-3 (АК-3), апоптозиндуцирующему фактору (АИФ), цитохрому с, Bcl-2, Bax. Результат ИГХ-выявления АК-3 представлен в виде окрашенных в коричневый цвет цитоплазмы (активация прокаспазы-3, начало апоптотического каскада) и ядер (этап фрагментации ДНК). Экспрессию АИФ оценивали на микропрепаратах с положительно окрашенными ядрами КМЦ, так как при индукции апоптоза АИФ перемещается из митохондриального межмембранного пространства к ядру. Цитохром с локализуется в митохондриях и мембранах, при апоптозе обнаруживался в цитоплазме в виде неравномерного коричневого окрашивания. Экспрессия Bcl-2 выявлялась в мембране и цитоплазме клеток, Вах — в цитоплазме. Апоптотический индекс (АИ, %) КМЦ и индекс экспрессии (ИЭ, %) АК-3 вычисляли на продольных срезах миокарда при увеличении 400 по количеству TUNEL-позитивных ядер КМЦ и позитивным АК-3 КМЦ, деленным на общее количество КМЦ в поле зрения. Количественную оценку экспрессии цитохрома c, Bcl-2, Bax выполняли путем анализа цифровых изображений, полученных при увеличении 200 с использованием алгоритма «positive pixel count» программы для морфометрии «Aperio Image Scope 12.1.0.5». В дальнейшем рассчитывали индекс экспрессии исследуемых маркеров как отношение числа умеренно позитивных пикселей к общему их числу. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatPlus 2010. Для определения статистической значимости различий между группами использовали тест Краскела—Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена с вычислением коэффициента корреляции г. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [25—75]. Уровень доверительной вероятности Р<0,05 рассматривали как статистически значимый.

Результаты и обсуждение

В микропрепаратах миокарда лиц без кардиоваскулярной патологии (контрольная группа), окрашенных методом TUNEL, апоптоз не выявлялся. Ядра КМЦ на контрольных препаратах окрашивались ядерным красителем Nuclear Fast Red в красно-коричневый цвет, цитоплазма КМЦ имела розовую окраску.

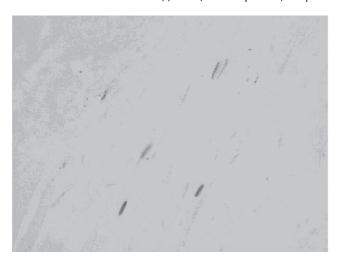
Детекция апоптоза в миокарде умерших показала наличие TUNEL-позитивных клеток при всех изучаемых стадиях ИБС. Обращало на себя внимание различие в частоте встречаемости и локализации апоптотических клеток острой ИБС на стадии ОИДМ (АИ=37,5[14,3—51,1]%) и на стадии ИМ (АИ=9,3[1,5—25,0]%). Апоптотические КМЦ при ОИДМ определялись в зоне, идентичной зоне ишемии на микропрепаратах, окрашенных ГОФП. Практически все сохранившиеся ядра в КМЦ с волнистыми контурами (сегментарные контрактуры) имели признаки апоптоза (рис. 1). Апоптотические клетки выявлялись в зонах, соответствующих зонам фрагментации КМЦ. Единичные апоптотические клетки регистрировались в зоне некроза и в незначительных количествах в перифокальной зоне (рис. 2). АИ при ПК (45,2[26,9—62,2]%) значительно (Р<0,05) превышал таковой при острой ишемии и МДК (2,5[0—9,1]%). При ПК в значительно большем количестве, чем при ОИДМ и МДК, встречались клетки с положительно окрашенными ядром и цитоплазмой (рис. 3). Вероятно, такие КМЦ находились на заключительной фазе апоптотической гибели либо вступили в фазу некроза. Зоны экспрессии АК-3 в основном совпадали с участками TUNEL-позитивных КМЦ. При анализе распределения АК-3 и TUNEL-окрашивания в КМЦ при ИБС показано, что при некротической стадии ИМ и при ПК наблюдалось TUNELпозитивное окрашивание цитоплазмы и ядер КМЦ, тогда как при ОИДМ и МДК окрашивались в основном ядра. В то же время при анализе экспрессии АК-3 выявлено, что чаще позитивно окрашивались ядра КМЦ при ИМ и ПК, при ОИДМ, МДК и в меньшей степени при ПК позитивное окрашивание демонстрировала цитоплазма КМЦ.

Экспрессию АИФ регистрировали в ядрах единичных КМЦ, в основном при ПК. Наиболее выраженная экспрессия цитохрома *с* наблюдалась в миокарде с рубцовыми изменениями. При анализе экспрессии проапоптотического



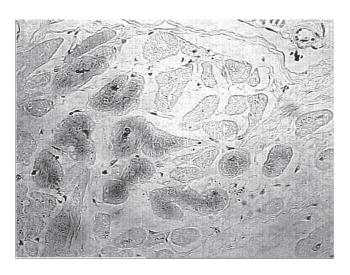


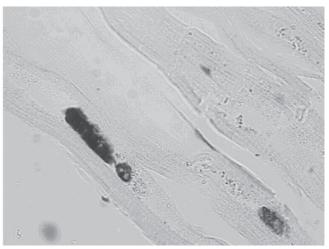
а Бегип. 1. ОИДМ: а — апоптоз в участках ишемии, ув. 400; б — конденсация и маргинация хроматина в ядре КМЦ, ув. 1000. Метод TUNEL





а о Рис. 2. ИМ: а — позитивно окрашенные ядра КМЦ, ув. 400; б — начало фрагментации ядра в КМЦ, ув. 1000. Метод TUNEL





а о Рис. 3. ПК: а — апоптоз при крупноочаговом кардиосклерозе, ув. 400; б — апоптотическое гиперхромное тельце в КМЦ, ув. 1000. Метод TUNEL

гена *Вах* и антиапоптотического *Bcl-*2 в клетках миокарда выявлена активация генов семейства *Bcl-*2 на всех стадиях ИБС. Результаты морфометрического исследования экспрессии АК-3, цитохрома *c*, Вах и Bcl-2 в миокарде при ИБС представлены в таблице.

Выявлены прямые сильные связи между АИ и ИЭ АК-3 на стадии ОИДМ (r=0,76, P<0,05), ИМ (r=0,70, P<0,05), ПК (r=0,77, P<0,05) и умеренная связь на стадии МДК (r=0,39, P<0,05). Наличие прямой взаимосвязи интенсивности апоптоза и экспрессии каспазы-3 свидетельствовало в пользу каспазозависимого механизма реализации апоптоза при всех изученных формах ИБС, при этом АИ был несколько ниже ИЭ АК-3. Таким образом, экспрессирующих АК-3 КМЦ было больше, чем TUNEL-позитивных ядер КМЦ, однако зоны экспрессии АК-3 совпадали с зонами апоптоза.

Полученные результаты показали, что позитивное окрашивание цитоплазмы КМЦ с антителами к АК-3 не всегда сопровождалось позитивным TUNEL-окрашиванием ядер миоцитов, что могло быть связано как с механизмами инициации апоптоза (активация прокаспазы-3 и выход активной каспазы-3 в цитоплазму до

начала деградации ДНК в ядре), так и с экспрессией каспазы-3, связанной с программированным некрозом. Можно предположить, что АК-3 при развитии ИБС может быть локализована в различных участках КМЦ. Поскольку прокаспаза-3 находится в митохондриях, то при ее активации происходит выход АК-3 в цитоплазму, где она запускает апоптозный каскад. Далее АК-3 переходит в ядро, где под ее действием происходит расщепление белка ICAD, что приводит к активации ДНКаз и последующей деградации ДНК клетки. Таким образом, локализация АК-3 в цитоплазме свидетельствует о раннем (без начала разрушения ДНК) апоптозе. В то же время полифункциональность АК-3 не позволяет однозначно судить об активации апоптоза только по экспрессии соответствующего антитела [13—15].

При всех формах ИБС отмечалась повышенная экспрессия Bcl-2 и Bax, однако анализ корреляции между проапоптотическим Bax и антиапоптотическим Bcl-2 выявил достоверные взаимосвязи на стадиях ИМ, ПК и МДК. При ОИДМ повышение экспрессии Bax не сопровождалось увеличением таковой Bcl-2. Соотношение Bcl-2 и Bax при ОИДМ состави-

Показатели экспрессии биомолекулярных маркеров апоптоза в миокарде при ИБС

ИЭ, %	ОИДМ	ИМ	ПК	МДК	Р
	1	2	3	4	
AK-3	44,5 (20,3—64,7)	10,2 (0,9—27,3)	58,4 (35,6—81,1)	2,9 (0—9,4)	$\begin{array}{c} P_{1-2} < 0.05 \\ P_{1-3} < 0.05 \\ P_{1-4} < 0.05 \\ P_{2-3} < 0.05 \\ P_{2-4} < 0.05 \\ P_{3-4} < 0.05 \end{array}$
Цитохром <i>с</i>	26,8 (24,0—30,0)	24,9 (21,0—29,0)	38,4 (34,0—44,0)	27,6 (25,0—31,0)	$P_{1-2} < 0.05$ $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} < 0.05$ $P_{2-4} < 0.05$ $P_{3-4} < 0.05$
Bcl-2	18,4 (13,6—21,4)	21,5 (16,6—26,2)	19,3 (13,0—25,2)	25,2 (17,3—33,0)	$P_{1-2} < 0.05$ $P_{1-4} < 0.05$ $P_{2-3} < 0.05$ $P_{2-4} < 0.05$ $P_{3-4} < 0.05$
Bax	26,6 (22,0—31,0)	35,4 (31,4—38,4)	31,7 (25,7—37,3)	30,1 (20,2—36,5)	P_{1-2} <0,05 P_{1-3} <0,05 P_{1-4} <0,05 P_{2-3} <0,05 P_{2-4} <0,05
Bc1-2/Bax	0,74 (0,44—0,91)	0,62 (0,53—0,73)	0,67 (0,40—0,77)	0,84 (0,71—0,99)	$P_{1-2}<0.05$ $P_{1-3}<0.05$ $P_{1-4}<0.05$ $P_{2-4}<0.05$ $P_{3-4}<0.05$

ло 0,74, при МДК — 0,84 (см. таблицу), то есть индекс выживаемости клетки был выше, чем при ИМ и ПК. Однако наличие сильной прямой связи между Bcl-2 и Bax (r=0,78, P<0,05) при МДК свидетельствовало об интенсификации компенсаторных антиапоптотических механизмов. Отсутствие связи между указанными ИГХ-маркерами при ОИДМ, напротив, указывало на недостаточный синтез антиапоптотического белка Bcl-2 по сравнению с проапоптотическим Вах. При ИМ начинали включаться более активно механизмы компенсации, однако синтез Bcl-2 не превышал таковой Вах при всех стадиях (см. таблицу). При корреляционном анализе выявлялись прямая слабая связь между интенсивностью апоптоза и экспрессией Bax (r=0,24, P<0,05), обратная умеренная связь между АИ, экспрессией Bcl-2 (r= -0,33, P<0,05) и индексом выживаемости клетки (r= -0,44, P<0,05) при ОИДМ. Не выявлялась статистически достоверная связь между АИ и экспрессией Bcl-2 при ИМ, ПК и МДК. Интенсивность апоптоза возрастала с повышением экспрессии Вах (r=0,21, P<0,05), отмечалась умеренная обратная связь между АИ и индексом выживаемости КМЦ (r=0,30, P<0,05) при ИМ. При хронической ишемии не прослеживалась линейная зависимость апоптотического индекса от индекса выживаемости КМЦ (Р>0,05). При ПК выявлена умеренной силы связь между АИ и Bax (r=0,41, P<0,05).

Таким образом, при анализе связи между АИ и экспрессией Вах и Всl-2 выявлено, что при ОИДМ интенсивность апоптотической гибели клеток (АИ) миокарда в большей степени связана с уменьшением экспрессии антиапоптотического белка Всl-2 и в меньшей с увеличением экспрессии проапоптотического белка Вах, тогда как увеличение восприимчивости КМЦ к апоптозу на стадиях ИМ и ПК было связано с повышением экспрессии проапоптотического белка Вах.

При острых стадиях ИБС отмечалась прямая слабая (r=0,27, P<0,05) и умеренной силы (r=0,32, P<0,05) связь интенсивности апоптотической гибели КМЦ от экспрессии цитохрома с. При хронической ишемии не прослеживалась линейная связь между экспрессией цитохрома с и АИ. При статистическом анализе выявлена обратная слабая связь между экспрессией цитохрома с и экспрессией ан-

тиапоптотического белка Bcl-2 (r=-0,28, P < 0.05). Повышение экспрессии цитохрома с (см. таблицу) и наличие связи между АИ и интенсивностью экспрессии цитохрома с при острых формах ИБС свидетельствуют в пользу внутреннего митохондриального пути активации апоптоза, связанного с освобождением из митохондрий цитохрома с. При хронической ишемии в случае крупноочагового кардиосклероза экспрессия цитохрома с максимальна (см. таблицу), однако не связана с интенсивностью апоптоза. При этом отмечается увеличение экспрессии цитохрома с при снижении экспрессии Bcl-2, являющегося ингибитором цитохрома. Таким образом, при хронической ишемии, в частности при ПК, избыток цитохрома с в цитоплазме клеток говорит скорее о разобщении в цепи электронного транспорта и, как следствие, о некрозе, чем об апоптотической гибели клеток.

Выводы

- 1. Апоптоз кардиомиоцитов является обязательной составляющей острой ишемической дистрофии миокарда, инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза и мелкоочагового диффузного кардиосклероза.
- 2. Комплексное окрашивание TUNEL-методом и иммуногистохимическим методом с антителами к активной каспазе-3 позволяет дифференцировать ранние и поздние стадии апоптоза.
- 3. Апоптоз кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца происходит по каспазозависимому механизму.
- 4. Индукция апоптоза кардиомиоцитов при острой ишемической болезни сердца осуществляется по внутреннему митохондриальному пути с участием цитохрома с. Активация каспазы-3 и запуск апоптозного каскада при хронической ишемической болезни сердца может осуществляться без участия цитохрома с.
- 5. Апоптоз при инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе связан с увеличением экспрессии проапоптотического белка Вах, при острой ишемической дистрофии миокарда с уменьшением экспрессии антиапоптотического белка Всl-2. Компенсаторные механизмы апоптоза активно работают при высокой экспрессии антиапоптотического белка Всl-2, асоциированного с повышенным синтезом Вах.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Takemura G., Fujiwara H. // J. Cell Mol. Med.— 2006.— Vol. 10, № 1.— P. 56—75.
- 2. Бабак О. Я., Немцова В. Д., Шапошникова Ю. Н. и др. // Украін. терапевт. журн.— 2004.— № 2.— С. 4—11.
- 3. Nishida K., Otsu K. // Circ. J.— 2008.— № 7 (Suppl. A).— P. A17—21.
- 4. Whelan R. S., Kaplinskiy V., Kitsis R. N. // Ann. Rev. Physiol.— 2010.— Vol. 72.— P. 19—44.
- 5. Favaloro B., Allocati N., Graziano V., et al. // Aging (Albany NY).— 2012.— Vol. 4, № 5.— P. 330—349.
- 6. Poon I. K., Lucas C. D., Rossi A.G., Ravichandran K. S. // Nat. Rev. Immunol.— 2014.— Vol. 14, № 3.— P. 166—180.
- 7. Tostes S. Jr., Bertulucci Rocha-Rodrigues D., de Araujo Pereira G., Rodrigues V. Jr. // Int. J. Cardiol.— 2005.— Vol. 99.— P. 233—237.
- 8. Czerski L., Nunez G. // J. Mol. Cell. Cardiol.— 2004.— Vol. 37.— P. 643—652.
- 9. Chen Q., Szczepanek K., Hu Y., et al. // Front. Physiol.— 2014.— № 5.— P. 271.
- 10. Adams J. M., Cory S. // Cur. Opin. Cel. Biol.— 2002.— Vol. 14.— P. 715—720.
- 11. Chao D., Korsmeyer S. // Ann. Rev. Immunol.—1998.— Vol. 16.— P. 395—419.
- 12. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия.— М., 1990.
- 13. Earnshaw W. C., Martins L. M., Kaufmann S. H. // Ann. Rev. Biochem.— 1999.— Vol. 68, № 1.— P. 383—424.
- 14. Залесский В. Н., Стаднюк Л. А., Великая Н. В. // Журн. АМН Украины.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 699—712.

15. Заднипряный И. В., Третьякова О. С., Сатаева Т. П. // Світ медицини та біології.— 2014.— № 1 (43).— С. 169—176.

Поступила 09.07.15.

STUDY OF FACTORS PARTICIPATING IN REALIZATION AND CONTROL OF CARDIAC MYOCYTE APOPTOSIS UNDER ISCHEMIC HEART DISEASE

T. E. Vladimirskaya, I. A. Shved

Objective. Evaluation of the intracellular factors participating in cellular death realization and control during cardiac myocyte apoptosis under ischemic heart disease (IHD) was the objective of the study.

Materials and methods. Eighty four hearts of patients suffered from IHD and died were used as the study material. Hearts of persons (n=10) having no cardiovascular pathology and perished from accidents were studied as the reference.

Results. Apoptosis has been found to be an obligatory component of the myocardium acute ischemic dystrophy, of myocardial infarction, of post-infarction cardiosclerosis, and of small-focal diffuse cardiosclerosis. While studying the apoptosis biomolecular markers expression the mechanisms of the cardiac myocyte apoptotic death under the IHD various morphological forms have been identified.

Key words: cardiac myocyte, active caspase-3, cytochrome C, Bcl-2, Bax, apioptose-inducing factor.

Адрес для корреспонденции:

Владимирская Татьяна Эрнстовна. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220031, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 202-35-33.



Т. В. БАРАНОВСКАЯ, Л. К. ПЕРШАЙ

ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ ТРУДОСПОСОБНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИЧИНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Обобщен опыт работы Республиканского центра профессиональной патологии и аллергологии по организации медицинского обслуживания работающих во вредных и/или опасных условиях труда, а также выполняющих виды работ, для которых обязательны медосмотры при поступлении на работу и регулярные (периодические) для работающих. Проанализированы диагностические возможности при проведении периодических медосмотров и причины их низкой эффективности, неудовлетворительная и формальная организация профилактики профессиональных заболеваний и реабилитации больных, отсутствие четких правовых подходов к оценке трудоспособности и компенсационных выплат при профессиональных заболеваниях. Предложены возможности и решения указанных проблем.

Ключевые слова: экспертиза трудоспособности при профессиональных заболеваниях, компенсации за вред, причиненный здоровью, степень утраты профессиональной трудоспособности, профилактика профессиональных заболеваний, программы реабилитации.

В Республике Беларусь, как и в большинстве стран мира, законодательство предусматривает ответственность работодателей за обеспечение безопасности условий и методов труда, а также за лечение, реабилитацию и выплату компенсации работающим, получившим производственные травмы и профессиональные заболевания (ПЗ).

Указ Президента Республики Беларусь «О страховой деятельности» от 25.08.2006 № 530 определяет порядок возмещения вреда здоровью, причиненного на производстве, а также предусматривает создание условий для сохранения здоровья и возможности для его восстановления у пострадавших [1]. Отсутствие на работе из-за болезни дорого обходится обществу даже в тех случаях, когда его причина напрямую не связана с производством. В свя-

зи с этим разрабатываются все более полные программы охраны здоровья сотрудников, а в ряде стран — и членов их семей.

На заседании комиссии экспертов ВОЗ в 1987 г. было объявлено, что создание условий для сохранения здоровья рабочих является важнейшей задачей отраслевой медицины. За-интересованность работодателя в создании программ профилактики и реабилитации здоровья работающих вызвана не только стремлением предотвратить потери производительности труда в связи с невыходом на работу по болезни, но и сократить суммы выплачиваемых медицинских платежей [2, 3].

Сложившаяся система экспертизы трудоспособности в Республике Беларусь при первичной диагностике ПЗ предусматривает запрещение продолжения работы в условиях воздействия вызвавшего заболевание производственного фактора и соответствующие компенсационные выплаты за вред, причиненный здоровью. Размер выплат соответствует степени утраты профессиональной трудоспособности, определяемой МРЭК при ежегодном освидетельствовании и пожизненно (бессрочно) — по достижении пострадавшими пенсионного возраста [4, 5]. Такой подход — главный лозунг вторичной профилактики — предупредить прогрессирование ПЗ, его осложнений и наступление стойкой утраты или дальнейшего снижения трудоспособности.

Между тем ПЗ имеют особенности течения и прогноза. Большинство из них, как правило, обратимы. Исключение воздействия этиологического фактора дает положительные результаты: регресс патологической симптоматики, уменьшение частоты обострений или полное выздоровление, то есть является залогом высокого реабилитационного потенциала. Это в первую очередь касается таких ПЗ, как хронические и острые интоксикации, заболевания органов дыхания от воздействия ряда химических веществ, аллергические заболевания, вибрационная болезнь, патология скелетно-мышечной системы от физического перенапряжения. Можно сказать, что использование знаний и возможностей профпатологии позволяет реально управлять здоровьем населения, что в меньшей мере под силу другим медицинским спе-

циальностям. При полноценной и своевременной социальной и профессиональной реабилитации можно добиться сохранения качества жизни и восстановления трудоспособности. Для достижения этих результатов возможно:

- временное по ВКК или постоянное по решению МРЭК трудоустройство с исключением воздействия вредных производственных факторов;
- переобучение и/или необходимая рационализация рабочего места;
- компенсации пострадавшему всех расходов на лечение и восстановление трудоспособности.

На практике же меры не приводят к желаемому результату.

Сложился определенный алгоритм в тактике службы профпатологии по вопросу экспертизы трудоспособности при ПЗ: стремление к ранней диагностике ПЗ со своевременным трудоустройством (обязательно рациональным, поскольку общая трудоспособность в большинстве случаев сохранена, в наличии квалификация, специальность и пр.). Работа же по социальной и профессиональной реабилитации и возвращению к труду выполняется крайне вяло и неэффективно.

Причины этого кроются в следующем: существующая нормативная база позволяет получать компенсационные выплаты больным с ПЗ без ограничения срока, то есть пожизненно. Это не способствует формированию у них мотивации к труду, восстановлению социального статуса (табл. 1). Важно «заработать» ПЗ к пенсионному возрасту и далее получать «добавку к пенсии» — доплату в соответствии со степенью утраты профессиональной трудоспособности, определяемой МРЭК. Таким образом, врачипрофпатологи работают в условиях, когда:

— работающие во вредных условиях стремятся скрыть неблагополучие в состоянии здоровья («дотянуть до пенсии») и продолжить работу в своей профессии, как правило, высоко-

оплачиваемой, сохранить льготы, предоставляемые за работу во вредных условиях. Это легко удается, поскольку при отсутствии жалоб на здоровье, сокрытии анамнестических сведений об имеющихся или перенесенных заболеваниях, нередко — отсутствии обращений за медицинской помощью, заподозрить начальные проявления многих ПЗ во время медицинского осмотра (МО) врачу крайне затруднительно;

- наличие приобретенной к этому возрасту патологии различных органов и систем, маскирующей или имитирующей ПЗ, усложняет как установление диагноза ПЗ, так и проведение экспертизы связи заболевания с профессией;
- работники заинтересованы «оформить» ПЗ в предпенсионном возрасте с целью получения на всю оставшуюся жизнь компенсации за вред, причиненный здоровью («получить вторую пенсию»). Это является причиной поздней диагностики профессиональной патологии, формирующейся на протяжении всей профессиональной деятельности, ее прогрессирования, развития осложнений и необратимых изменений в системах и органах.

О какой своевременной и ранней диагностике, профилактике и реабилитации может идти речь в таких случаях?

При поздней диагностике упускается возможность проведения как своевременной профилактики нарушения здоровья, так и реабилитации заболевших. К тому же мнимое благополучие в статистике профессиональной заболеваемости не стимулирует нанимателя улучшить условия труда, создать адекватные рабочие места для пострадавших (обычная практика — трудоустройство со снижением квалификации, разряда и пр.).

В табл. 1 приведены данные освидетельствований на МРЭК работников из Минска и Минской области, представляющих самую многочисленную группу больных с ПЗ в республике. Так, доля признанных инвалидами при первичном освидетельствовании на МРЭК по

Таблица 1

Результаты освидетельствования пациентов с ПЗ по данным МРЭК Минска и Минской области

Регион	Число освидетельствованных		Освидетельствовано с установлением группы инвалидности, % от общего числа			
Гегион	2012 г.	2013 г.	2012 г.		2013 г.	
			первично	повторно	первично	повторно
Минск	152	161	5,9	17,1	5,6	23,0
Минская область	76	105	_	26,3	1,9	21,9

Минску в 2013 г. составила 5,9%, повторно освидетельствованных — 17,1%. Такая же закономерность характерна и для Минской области. Прирост числа пациентов с признаками инвалидности при повторном освидетельствовании, уже трудоустроенных вне воздействия вредных факторов, свидетельствует о прогрессировании ПЗ при их несвоевременной диагностике. Таким образом, число инвалидов при повторном освидетельствовании выше, чем при первичном, отмечается также увеличение этих показателей при сравнении данных за 2012 и 2013 гг.

Убедительны также результаты динамического наблюдения в Республиканском центре профессиональной патологии и аллергологии (РЦПиА) за течением ПЗ органов дыхания у пациентов, работавших на крупных промышленных предприятиях Минска и Минской области (МТЗ, МАЗ, ОАО «Беларуськалий») от момента установления ПЗ до конца 2014 г. Проанализированы истории болезни у 60 человек с установленным диагнозом «хронический бронхит» — 49 человек, «ХОБЛ» — 5, «пневмокониоз» — 6. Основные профессии: обрубщики литья и подсобные рабочие литейных цехов — 41 человек, газоэлектросварщики — 12, подземные рабочие (шахтеры) — 7.

В табл. 2 представлены результаты динамического наблюдения пациентов с ПЗ. Независимо от сроков диагностики (15—24 года стажа) болезни прогрессируют во всех группах сравнения по клиническим критериям и по экспертным оценкам, то есть реабилитация «не работает».

Видно, что доля пациентов со своевременно установленными диагнозами ПЗ (стаж 15 лет, возраст до 40 лет) составляет лишь 25% от общего числа проанализированных случаев.

Остальные продолжали работать с, вероятно, сформировавшимся заболеванием.

Признаки инвалидности при первичном освидетельствовании отсутствовали у 81,3% обследованных (дыхательная недостаточность в пределах 0—1), степень утраты профессиональной трудоспособности составляла не более 24%. В дальнейшем (2014 г.) выход на инвалидность составил 42%, степень утраты профессиональной трудоспособности — до 60% при третьей группе инвалидности и до 80% — при второй.

Компенсации за вред, причиненный здоровью вследствие ПЗ (степень утраты профессиональной трудоспособности), определяются всем пациентам с П3 по критерию «потеря профессии», «снижение квалификации» при отсутствии признаков инвалидности в размере не более 24%. Пациентам с признаками инвалидности степень утраты профессиональной трудоспособности определяется в размере 25—100% (в зависимости от выраженности функциональных нарушений). Кроме ежемесячных денежных выплат, начисляемых в размере процента утраты профессиональной трудоспособности от среднего заработка, Белгосстрах по решению МРЭК компенсирует все затрачиваемые расходы на лечение, реабилитацию, протезирование, услуги по уходу и прочие дополнительные расходы. Из 494 освидетельствованных в Минске и Минской области в 2012—2013 гг. у 75,0% установлена только степень утраты профессиональной трудоспособности, у остальных 25% определена группа инвалидности и степень утраты профессиональной трудоспособности. В их число не вошли пациенты, освидетельствованные в предыдущие годы бессрочно. Случаи снятия диагноза ПЗ по выздоровлению единичные, динамика просле-

Таблица 2 **Динамика клинических проявлений и результатов экспертизы трудоспособности пациентов с ПЗ органов дыхания**

Показатель	Возраст при первичном установлении диагноза, лет			
I lokasa terib	до 40 (n=15)	41—45 (n=16)	46—50 (n=8)	51—60 (n=21)
Средний стаж работы во вредных условиях при установлении ПЗ, лет	15,2	18,2	22,2	24,6
Длительность наблюдения в РЦПиА, лет	20,8	18,5	20,0	7,2
Наличие прогрессирования заболевания по клиническим данным, % от общего числа	53,3	50	87,5	42,8
Наличие стойкой нетрудоспособности по результатам освидетельствования на МРЭК за время наблюдения в РЦПиА, %	46,5	37,5	37,5	42,9

живается в сторону ухудшения здоровья и увеличения размера компенсационных выплат по причине ПЗ [4, 5].

Таким образом, мониторинг в виде регулярных медицинских обследований работающих при обязательных МО как инструмент в системе профилактики и реабилитации профессиональных и непрофессиональных заболеваний не дает должного результата. Такое положение дел в подходах к экспертизе трудоспособности при ПЗ не способствует формированию мотивации на восстановление здоровья и социального статуса. Возможности высокого реабилитационного потенциала, заложенного в медицинской, профессиональной и социальной реабилитации пострадавших на производстве, не реализуются.

Причины низкой эффективности реабилитации видятся в следующем:

- поздняя диагностика ПЗ (недостаточная квалификация врачей, участвующих в МО, и отсутствие мотивации к сохранению здоровья у работающих);
- по результатам МО составляется список работников, которым необходимо проведение лечебно-оздоровительных мероприятий (медицинская реабилитация) и перечень необходимых санитарно-гигиенических мер (социальная, профессиональная, немедицинская реабилитация). В ряде случаев нуждающиеся в оздоровлении и реабилитации «не доходят» в учреждение здравоохранения по месту жительства (пребывания) и не выполняют рекомендации;
- не существует действенной методологии анализа вклада производственных факторов в развитие непрофессиональных заболеваний, а значит, не предпринимаются меры по их профилактике;
- важнейшим условием успешной реабилитации является активная позиция нанимателя в предоставлении возможностей как профилактики заболеваний, так и реабилитации заболевших: модернизация производства с обеспечением безопасных условий труда и других мер защиты здоровья работающих применительно к особенностям условий труда на каждом участке работы (такие программы могут быть долгосрочными);
- существующая система компенсаций не формирует у работающих мотивацию сохранить или восстановить трудоспособность, а нацеливает их на сокрытие болезни до достижения

пенсионного возраста для получения «надбавки к пенсии».

Сложившаяся ситуация в медицинском обслуживании работников с низкой эффективностью конечного результата и высокими материальными затратами как для нанимателя, так и для здравоохранения, то есть для экономики в целом, требует пересмотра основных позиций по организации и проведению МО, а именно:

- жесткий контроль службы гигиены труда за составлением списка работающих (приложение 6 к Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих (далее Инструкция)) [6];
- включение в комиссию по проведению MO врачей, получивших подготовку по профпатологии, и обеспечение полноценного обследования;
- выполнение задач по медицинской и немедицинской профилактике и реабилитации конкретно по каждому предприятию в соответствии с профилем производства и условиями труда, а также по результатам проведенного МО (для швейного производства, для работающих с компьютером организация рабочего места в соответствии с эргономическими требованиями, дополнительные перерывы с проведением производственной гимнастики, оздоровление в спортивных секциях и др.). Меры по профилактике и реабилитации могут быть индивидуальными и групповыми с учетом риска как профессиональных, так и непрофессиональных заболеваний (школа борьбы с курением и другие программы по здоровому образу жизни), могут включать оздоровление условий труда, автоматизацию рабочих операций, соблюдение режимов труда, ответственность за экологическую безопасность, использование средств индивидуальной защиты и др.;
- реализация программ профилактики и реабилитации на производстве возможна только при тесном взаимодействии врачей, специалистов по гигиене труда и нанимателей (практика врачебно-инженерных бригад).

Меры по профилактике и реабилитации должны стать главным итогом периодического медосмотра и «Акта периодического МО» (приложение 7 к Инструкции). Выполнение лечебно-профилактических мероприятий должно быть возложено на учреждение здравоохранения по месту работы или по месту жительства (пребывания).

В указанный Акт необходимо ввести показатели, позволяющие оценить работу по про-

филактике и реабилитации: динамику временной и стойкой нетрудоспособности по предприятию и его подразделениям, проведенные усовершенствования технологического процесса, внедрение современных средств индивидуальной защиты и др.

Целесообразно решить вопрос о внесении изменений в нормативно-правовые акты, касающиеся компенсационных выплат за вред, причиненный здоровью в результате ПЗ:

- ввести практику одноразовых выплат при незначительном повреждении здоровья в результате ПЗ без потери общей трудоспособности (например, при нейросенсорной тугоухости от воздействия шума, когда исключение воздействия шума гарантирует отсутствие прогрессирования патологии и сохранение трудоспособности);
- отказ от пожизненных выплат для лиц пенсионного возраста: все работающие во вредных условиях заработали одинаковую пенсию, доплату должны получать те, кто продолжает работать до выхода на пенсию по возрасту, но в связи с ПЗ переведен на низкооплачиваемую работу;
- более активное применение временного перевода в безопасные условия труда с сохранением заработка для пациентов с обратимыми нарушениями здоровья;
- оплата страховщиком программы реабилитации во всех случаях ПЗ, в том числе и без утраты/снижения профессиональной трудоспособности. В настоящее время мы начинаем помогать лицам с низким реабилитационным потенциалом, в поздней стадии заболевания (только для лиц с установленной степенью утраты трудоспособности), и эффективность такой помощи крайне низкая.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. О страховой деятельности [Электронный ресурс]: Указ Президента Респ. Беларусь, 25 авг. 2006 г., № 530: в ред. Указа Президента Респ. Беларусь от 14.04.2014 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.
- 2. Cowell J. W. F. Роль медицинского обслуживания работников в программе профилактики [Электронный ресурс] // Энциклопедия по охране и безопасности труда. Т. 1.— Режим доступа: http://base.safework.ru/iloenc?d&nd=857400224&prevDoc=857400224&spack=110LogLength%3D0%26LogNumDoc%3D857400020%26listid%3D010000000100%26listpos%3D4%26lsz%3D25%26nd%3D857400020%26nh%3D1%26.— Дата доступа: 20.10.2014.

- 4. Правила определения степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний [Электронный ресурс]: Постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 10 окт. 2003 г., № 1299: ред. постановления Совета Министров Респ. Беларусь от 10 янв. 2012 г., № 31 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.
- 5. Об утверждении положения о порядке оплаты дополнительных расходов, связанных с повреждением здоровья застрахованного, по обязательному страхованию от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, внесении изменений и дополнений в некоторые постановления Совета Министров Республики Беларусь и признании утратившими силу некоторых Постановлений Совета Министров Республики Беларусь и их отдельных положений [Электронный ресурс]: Постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 30 июня 2014 г., № 637 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.
- 6. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.04.2011 № 47 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь».

Поступила 28.12.14.

APPROACHES TO EXPERTISE OF WORKING CAPACITY AND ASPECTS OF REHABILITATING PATIENTS WITH OCCUPATION RELATED DISEASES

T. V. Baranovskaya, L. K. Pershay

The experience of the Republican Center for Occupational Medicine and Allergy associated with organizing medical care of persons working in harmful and/or dangerous working conditions as well as physician's examining workers regularly or when admitted to work is summarized. The diagnostic value of regular medical examinations is analyzed and the causes of their low efficacy, unsatisfactory and formal organization of the occupational diseases prevention and patient's rehabilitation, lack of clear legal approaches to the disability estimation and of compensations for the harm to health caused by occupational diseases are discussed. Possible solutions are offered for the above mentioned problems.

Key words: expertise of working capacity under occupational diseases, compensation for the harm to health, occupational disability degree, occupational disease prevention, program of rehabilitation for occupational diseases.

Адрес для корреспонденции:

Барановская Татьяна Васильевна.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220096, г. Минск, ул. Уборевича, 72; сл. тел. (8-017) 340-00-92.



В. Ф. ЕРЕМИН

ВИРУС ГЕПАТИТА C: СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь

Представлены современные данные по этиологии и эпидемиологии гепатита С, об особенностях течения сочетанной инфекции вирусом гепатита С (ВГС) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Приводятся сведения о путях передачи ВГС, основных группах риска инфицирования, влиянии генотипов данного вируса на течение заболевания, характеристика диагностических тест-систем для иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: ВГС-инфекция, этиология, группы риска, пути передачи, сочетанная инфекция ВГС+ВИЧ, лабораторная диагностика.

По данным ВОЗ, 130—150 млн человек в мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), из них примерно 350 000 ежегодно умирают от болезней печени. Учитывая скрытый характер течения заболевания, высокий (до 80%) уровень хронизации, а также отсутствие в настоящее время вакцины против ВГС, ожидается дальнейшее увеличение числа случаев ВГСинфекции во всем мире [1]. По оценочным данным, примерно 3% населения в мире инфицированы ВГС, с высоким уровнем распространенности (более 3,5%) в Центральной и Восточной Азии, Северной Африке и Среднем Востоке и с умеренным уровнем распространенности в Южной и Юго-Восточной Азии, Субсахарной Африке, Центральной и Южной Америке, Австралии и в Европе [2]. В развитых странах инфицирование ВГС основной популяции, как правило, не превышает 3%, например, 0,6% в Германии, 1,1% во Франции, 1,3% в США, 1,5— 3% в Японии [3]. Однако для некоторых стран или отдельных регионов характерна более высокая частота инфицирования основной популяции, которая может превышать 10%. Так, в Египте этот показатель достигает 15—20% [4].

В Республике Беларусь после незначительного сокращения количества диагностированных случаев хронического вирусного гепатита С в 2009 г. и 2010 г. (21,93 и 19,24 на 100 000 населения соответственно) наблюдался подъем за-

болеваемости хроническим ВГС в 2011 г. и 2012 г. (22,05 и 29,11 случаев на 100 000 населения соответственно, или более 2200 и 2700 случаев в абсолютных цифрах). Учитывая то, что стоимость курса лечения пациента с хроническим гепатитом С колеблется от 7000 до 16 000 долларов США, проблема вирусного гепатита С выходит за рамки медицины и становится медико-социальной проблемой, требующей как внедрения новых схем лечения, так и, в первую очередь, новых подходов, направленных на профилактику распространения ВГС.

Открытие ВГС. В течение многих лет считалось, что вирусы гепатитов А и В являются основными этиологическими агентами, вызывающими поражение печени, включая случаи посттрансфузионных гепатитов. Однако даже после введения в практику превентивных и диагностических методов в отношении известных вирусов гепатита, случаи заболевания, связанные с переливанием крови, продолжали встречаться и их обозначали как ни А, ни В гепатиты. Было очевидно, что этиологическим агентом ни А, ни В гепатитов является некий еще неустановленный вирусный агент. В 1989 г. группа американских исследователей под руководством М. Хоутона из плазмы шимпанзе с хроническим гепатитом выделила и затем клонировала участок генома неизвестного до сих пор вируса, названного вирусом гепатита С [5]. Более того, эта же группа ученых впервые разработала иммуноферментную тест-систему на основе рекомбинантного ВГС-антигена, экспрессируемого в клетках дрожжей [6]. Данные открытия позволили диагностировать ВГС-инфекцию на основе обнаружения анти-ВГС антител, а полученные результаты определили важность нового заболевания для здравоохранения во всем мире. Ретроспективный анализ исследований образцов плазмы крови доноров и реципиентов, собранных в середине 60-х — начале 70-х годов прошлого столетия в США, показал, что почти 25% реципиентов плазмы крови были инфицированы ВГС [7]. Исследования, проведенные в Японии и Италии в конце 80-х — начале 90-х годов XX века, позволили установить, что 80% пациентов с посттрансфузионным гепатитом ни А, ни В являлись носителями антител к ВГС, а в США эта цифра составила 58% [6]. Таким образом, к началу

90-х годов стало понятно, что ВГС является доминирующим агентом, ассоциированным с передачей вируса через кровь и ее продукты и/или с внутривенным введением наркотических препаратов. Так, в исследовании Н. Ј. Alter показано, что в начале 90-х годов XX века антитела к ВГС имели 0,5% доноров крови в США и Европе, 1,5% в Японии, 6% в Африке, 20% пациентов, получавших гемодиализ, а также 60—80% пациентов с гемофилией и наркопотребителей [8].

Эпидемиология ВГС-инфекции. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), в США в 2011 г. выявлено 16 500 новых случаев ВГС-инфекции, тогда как в 1985 г. это число составило 270 000, в 1989 г.— около 300 000 [9]. Как было показано в национальных исследованиях здоровья и питания (National Health & Nutrition Examination Survey — NHANES), в США в 1994 г. количество пациентов с хроническим гепатитом С составило 2,7 млн, в 2002 г.— 3,2 млн (распространенность — 1,3%), в 2010 г. эта цифра составила 2,7 млн (распространенность — 1,0%). По другим расчетным данным, количество случаев хронического гепатита С в США может достигать 4,1—5,2 млн (распространенность — 1,6—2%) [9—11].

К сожалению, сведения о распространенности ВГС во многих странах мира не приводятся, а опубликованные данные зачастую имеют расчетный, приблизительный характер. Как уже упоминалось выше, по расчетным данным ВОЗ, в настоящее время в мире ВГС инфицированы 130—150 млн человек. По сведениям американских ученых из института Джона Хопкинса, во всем мире количество людей, имеющих антитела анти-ВГС, с 1990 г. по 2005 г. увеличилось с 2,3 до 2,8%, в абсолютных цифрах — со 122 млн до 185 млн [2]. Центральная и Восточная Азия, Северная Африка и Ближний Восток являются регионами с высокой распространенностью ВГС (более 3,3%). В Южной, Юго-Восточной Азии, Субсахарной Африке, Индии, Центральной и Южной Америке, странах Карибского бассейна, Океании, Австралии, Центральной, Восточной и Западной Европе отмечается умеренный уровень распространенности ВГС (1,5—3,5%), в Северной Америке, океанической части Азии, тропическом регионе Латинской Америки — низкий уровень (менее 1,5%) [2, 12].

По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваниями (European

Сепtre for Disease Prevention & Control — ECDC), в странах Европы распространенность ВГС в общей популяции населения в разных странах отличается. Так, наибольший уровень заболеваемости определяется в Италии на Сицилии — 8% и более, на севере Италии, в Румынии и Испании — 2—4%. Во Франции, Польше, Турции, Греции, Болгарии он составляет 1—2%, в Бельгии и Англии — 0,5—1%. Самая низкая распространенность ВГС отмечается в Германии, Швеции и Голландии [13]. В то же время многие Европейские страны не предоставляют информацию о случаях вирусных гепатитов В и С.

Распространенность ВГС отличается в разных группах населения и пациентов. Можно выделить несколько групп риска, в которых наблюдается самый высокий уровень заболеваемости: пожилые люди, доноры и реципиенты крови, потребители инъекционных наркотиков (ПИН), пациенты с гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременные, медицинские работники (стоматология, гинекология, экстренная медицинская помощь и т. д.). Таким образом, основными факторами риска инфицирования ВГС являются: татуировки, внутривенное введение наркотиков, переливание крови и ее продуктов, наличие гемофилии, трансплантация органов, получение гемодиализа, медицинских процедур, связанных с нарушением целостности кожных покровов, наличие контакта с кровью. Очень редко инфекция передается половым путем. Так, по данным CDC, примерно 3/4 всех пациентов с хронической ВГС-инфекцией, родившихся в период с 1945 г. по 1965 г., получали переливание крови и ее продуктов в 70—80-е годы прошлого века [9]. Примерно 45% пациентов с ВГС-инфекцией затрудняются назвать возможный источник инфицирования из-за скрытого, бессимптомного течения заболевания [9]. В США заболеваемость среди пациентов, которым проводится гемодиализ, достигает 8%, то есть она примерно в 5 раз выше, чем в общей популяции. На инъекционных наркопотребителей в США приходится примерно 50% от всех случаев ВГС. Как показали проведенные исследования, в США 84% от всех случаев острого вирусного гепатита С в 2010 г. приходилось на ПИН [9].

Кровь и ее продукты до середины 90-х годов XX века оставались одними из основных источников распространения ВГС. Так, в США в 1993—1994 гг. произошла вспышка ВГС-инфекции при

внутривенном введении иммуноглобулина — были инфицированы более 100 человек. В 60-х годах риск инфицирования через кровь в США составлял примерно 33%. Введение обязательного тестирования крови на антитела анти-ВГС в середине 90-х годов позволило снизить риск заражения до 0,3%, а после введения ПЦР-тестирования в 1999 г. (nucleic acid testing — NAT) вероятность заражения через кровь в США практически исключена. В настоящее время в стране используется комбинация ИФА с использованием тест-систем 3-го поколения и NAT-тестирования крови, что позволило снизить риск инфицирования до 1 случая на 2 млн случаев применения препаратов крови.

От беременных женщин вирус передается детям примерно в 5% случаев. Основным фактором, способствующим перинатальной передаче вируса, является наличие определяемого уровня РНК в плазме крови матери, при этом, как отмечают американские ученые, риск передачи ВГС увеличивается в 2 раза, если мать имеет ко-инфекцию ВИЧ [9]. Риск передачи ВГС при сексуальных контактах остается до сих пор дискутабельным. По данным американских ученых, изучавших передачу вируса в семейных парах или парах, длительное время проживающих вместе, один из партнеров в которых инфицирован ВГС, риск передачи при сексуальных контактах равен примерно 0,07%, или 1 случай на 190 000 половых контактов [9].

ВГС у инъекционных наркопотребителей. ПИН являются основной группой риска как в отношении заражения ВГС, так и ВИЧ. При этом ВГС в 10 раз инфекционнее, чем ВИЧ. Анализ распространенности ВГС среди ПИН в 57 странах мира, проведенный в Лондонском университете на основании имеющихся в открытой печати данных, показал, что анти-ВГС антитела у ПИН определяются с разной частотой не только в разных странах, но и в отдельных регионах государств, так же как и ВГС-инфекция в целом [14]. Например, в странах Восточной Европы и Центральной Азии, антитела в популяции населения в целом, по данным авторов статьи, определялись в 10—96% исследованных образцов, в Южной и Юго-Восточной Азии — в 10—100%, в Восточной Азии и Океании — в 34—93%, в Северной Африке и на Ближнем Востоке — в 5—60%, в Латинской Америке — в 2—100%, в Северной Америке – в 8—90%, в Австралии и Новой Зеландии — в 25—88% и в странах Западной Европы — в 2-93% образцов [15]. Среди потребителей внутривенных наркотиков в 17 странах мира (Болгария, Канада, Китай, Эстония, Индия, Индонезия, Польша, Пакистан и др.) распространенность антител анти-ВГС составила 90%, в 31 стране (Аргентина, Австралия, Беларусь, Бельгия, Дания, Франция, Иран, Израиль, Ирландия, Япония, Норвегия и др.) колебалась в пределах 50—90%, в 6 странах (Венгрия, Кения, Казахстан, Люксембург, Словакия и Голландия) — в пределах 20—50% [15]. В Российской Федерации установленный уровень распространенности антител анти-ВГС среди ПИН варьировал от 56—74% в Москве до 78—95% в Санкт-Петербурге [15, 16]. Самый высокий уровень распространенности антител анти-ВГС определен в Тольятти — среди ВИЧ-инфицированных ПИН он составил 93% [17].

Гепатит С в популяции ВИЧ-инфицированных

и его генотипическая характеристика

Пути передачи ВГС и ВИЧ. Как известно, ВГС и ВИЧ имеют сходные пути инфицирования, что определяет высокую степень сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ. Так, в США от 150 000 до 300 000 человек инфицированы одновременно ВГС и ВИЧ [18]. Оба вируса могут передаваться через зараженную кровь, при половых контактах и от матери к ребенку. Однако риск передачи вирусов при разных путях инфицирования отличается. Так, при неосторожном контакте с инфицированной кровью риск заражения ВГС в 10 раз выше по сравнению с ВИЧ. Согласно данным литературы, на 1000 случаев укола зараженной иглой приходится 15— 30 случаев инфицирования ВГС по сравнению с 3 случаями инфицирования ВИЧ [19].

Переливание контаминированной крови и ее продуктов до недавнего времени оставалось одним из основных путей передачи ВГС и ВИЧ у пациентов с гемофилией. Однако в большинстве стран ситуация изменилась в лучшую сторону с момента разработки системы скрининга на наличие антител анти-ВГС/анти-ВИЧ, внедрения методов вирусной инактивации при производстве факторов свертывания крови и иммуноглобулина, а также введения в практику методов обнаружения РНК вирусов [20].

При половом контакте ВИЧ передается с более высокой степенью вероятности, чем ВГС [21, 22]. ВИЧ был выявлен у 13%, ВГС — у 3% женщин,

половыми партнерами которых являлись мужчины с гемофилией и сочетанной инфекцией ВГС и ВИЧ. Также существуют данные, указывающие на то, что степень инфицирования ВГС выше среди мужчин-гомосексуалистов по сравнению с мужчинами гетеросексуальной ориентации [23].

Без проведения антиретровирусной терапии в 20-30% случаев ВИЧ-инфекция передается новорожденным от инфицированной матери, в то время как ВГС-инфицирование происходит в 2—5% случаев [24]. Риск инфицирования новорожденного ВГС увеличивается при наличии у матери ко-инфекции ВИЧ [24]. Более высокий уровень РНК ВГС иногда коррелирует с более высокой степенью перинатальной трансмиссии ВГС [25]. Остается неясным, является ли сочетание ВИЧ-инфекции и высокого уровня РНК ВГС причиной для более частого перинатального (и, возможно, полового) инфицирования гепатитом С. Показано, что риск перинатального ВИЧинфицирования в 1,8 раза выше у детей, рожденных от матерей, ко-инфицированных ВИЧ и ВГС; данная зависимость особенно очевидна в тех случаях, когда женщины имели высокие уровни РНК ВГС [25].

Вследствие схожести путей передачи случаи одновременного инфицирования ВИЧ и ВГС многочисленны. В США и Европе от 15 до 30% ВИЧ-инфицированных имеют ко-инфекцию ВГС [18].

Влияние ВИЧ-инфекции на клиническое течение гепатита С. Инфекция ВГС может быть самоограничена, может персистировать без клинической симптоматики или приводить к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Инфицирование ВИЧ неблагоприятно влияет на любой исход. Приблизительно у 20% инфицированных ВГС РНК вируса исчезает из крови после острой инфекции, в то время как у ВИЧинфицированных это происходит только в 5—10% случаев и еще реже у пациентов с более низким количеством клеток CD4+ [27—29]. Показано, что у ВГС-инфицированных пациентов, вводящих наркотики внутривенно и, как следствие, вероятно, подвергавшихся повторным контактам с ВГС, РНК вируса оставалась ниже порога детекции до момента инфицирования ВИЧ.

У пациентов с персистирующей ВГС-инфекцией вероятность развития цирроза после 20 лет инфицирования составляет 5—25% [26—28]. После развития цирроза печени ежегодные темпы прогрессии заболевания и переход его в стадию печеночной недостаточности или гепатоцел-

люлярной карциномы оцениваются приблизительно в 2—4% и 1—7% соответственно [28].

Ко-инфицирование ВИЧ способствует более высокой вирусной нагрузке ВГС, более быстрому прогрессированию цирроза, печеночной недостаточности и возникновению гепатоцеллюлярной карциномы [26—28]. Так, М. Е. Eyster и соавт. показали, что количество копий РНК ВГС было выше у больных гемофилией, инфицированных ВИЧ, и что развитие печеночной недостаточности наблюдалось исключительно у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ [29].

S. C. Darby и соавт. изучали смертность от заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы у 4865 человек с гемофилией, которые были инфицированы ВГС через контаминированные вирусом продукты крови [30]. В зависимости от возраста, показатель смертности, связанной с заболеванием печени, составлял от 0,7 до 3,0% (в среднем 1,4%) у неинфицированных ВИЧ пациентов и от 4,5 до 9,5% (в среднем 6,5%) — у тех, кто имел ко-инфекцию ВИЧ. Поскольку проведение антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций повысило выживаемость ВИЧ-инфицированных, следует ожидать увеличения относительной доли смертельных случаев в результате инфицирования гепатитом С.

Трудности изучения сочетанного инфицирования. Исследования по изучению взаимного влияния вирусов на течение и прогрессирование заболевания при одновременном инфицировании ВГС и ВИЧ ограничены тем, что данные наблюдения могут быть применимы к конкретной ситуации. Поскольку пациенты с моноинфекцией (ВГС или ВИЧ) могут отличаться по ряду важных аспектов как друг от друга, так и от пациентов с сочетанной инфекцией, выявление закономерностей представляется достаточно сложной задачей. Так, например, пациенты, инфицированные ВИЧ или ВГС в результате переливания им контаминированных продуктов крови, имеют гемофилию, что приводит к прогрессированию основного заболевания. В то же время в других исследованиях подавляющее большинство представленных пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и ВГС, являются ПИН. Эти различия, несомненно, имеют влияние на результаты проведенных исследований, что объясняет получение противоречивых данных [28, 29, 31].

Изучение взаимного влияния ВГС и ВИЧ при сочетанном инфицировании усложняется при про-

ведении HAART, которая подавляет репликацию ВИЧ и в то же время имеет гепатотоксический эффект, что может приводить к печеночной недостаточности и смерти [29]. Гепатотоксичность антиретровирусных препаратов наиболее выражена у пациентов с сочетанной ВГС-инфекцией, особенно при приеме ингибиторов протеазы [30]. Исследования показали, что с началом приема пациентом антиретровирусных препаратов происходит нарастание количества копий РНК ВГС в крови [29, 30]. Однако эти изменения являются преходящими, и в течение последующих 6 мес у большинства пациентов вирусный груз возвращается к первоначальному уровню. Исключение составляют пациенты с низким количеством CD4+ Т-клеток — у них происходит дальнейшее нарастание вирусной нагрузки ВГС [30].

Лабораторная диагностика ВГС. В настоящее время в лабораторной диагностике для установления диагноза ВГС-инфекции принято использование 3 основных методов: иммуноферментного анализа (ИФА), иммунного блоттинга и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [32].

Скрининг на ВГС проводится методом ИФА с целью обнаружения антител анти-ВГС в крови. Пациенты с положительным или сомнительным результатом скринингового теста подвергаются дальнейшему обследованию в подтверждающем ИФА, блоттинге или ПЦР для обнаружения РНК вируса [32]. «Серологическое окно» — промежуток времени между моментом инфицирования и сроком обнаружения специфических антител может отличаться. Сероконверсия происходит в среднем через 6—8 нед после попадания вируса в организм. У пациентов с транзиторной инфекцией (произвольное самоизлечение) антитела анти-ВГС могут персистировать в организме в течение длительного периода, их содержание может снижаться до незначительных значений и/или они полностью могут исчезать после нескольких лет [32].

Первые тест-системы ИФА для обнаружения антител к ВГС были созданы в 1989 г. [6]. В последующем были разработаны иммуноферментные тест-системы трех поколений (таблица).

Тест-система 1-го поколения была получена на основе рекомбинантного белка. В результате клонирования генома ВГС был получен протеин 5-1-1, который реагировал с плазмой крови пациентов с ни А, ни В гепатитами. Используя белок 5-1-1 в качестве зонда для гибридизации, в дрожжах был экспрессирован рекомбинантный антиген с100-3, являющийся эпитопом NS4 участка генома вируса, который впоследствии использовали при разработке скринингового теста 1-го поколения [6]. Тест-система ИФА 1-го поколения для обнаружения антител к ВГС была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA) в 1990 г., с этого времени она стала коммерчески доступной и широко используемой. Однако вследствие большого количества ложноположительных результатов при использовании тест-систем ИФА 1-го поколения в качестве дополнительного теста был введен блоттинг (Strip immune assay — SIA). Исследования показали, что на достоверность результатов ИФА влияет уровень глобулинов в крови, особенно у пациентов с аутоиммунными хроническими гепатитами [33].

Тест-системы 2-го поколения дополнительно включали эпитопы с22-3 и с33 с участков генов *core* и *NS3* соответственно.

Тест-системы 3-го поколения содержали белки соге и NS3, а также антиген из участка гена NS5 [32, 34]. Период сероконверсионного окна тест-систем ИФА 1-го, 2-го и 3-го поколений составляет 16, 10 и 8 нед соответственно.

В настоящее время используются тест-системы 4-го поколения, которые позволяют одновременно определять как антитела к участкам соге, NS3, NS4 и NS5, так и капсидный антиген. Их использование дало возможность сократить период серонегативного окна в среднем до 17 сут [33]. Результаты серологических тестов могут быть подтверждены молекулярно-биологическими методами, позволяющими выявлять РНК ВГС.

В конце 90-х — начале 2000-х годов в лабораторную практику введено понятие «отношение сигнала к пороговому уровню» (signal-to-cut-off

Характеристика тест-систем ИФА

Поколение	Core	E1/E2/NS1	NS2	NS3	NS4	NS5
1-e	_	_	_	_	с100-3 рекомбинантный	_
2-e	c22-3	_	_	c33c	c200, HC-31	_
3-e	c22-p	_	_	c33c	c100-3, 5-1-1p	NS5

(S/CO) ratio), позволяющее подтверждать положительный результат ИФА. CDC в 2003 г. были даны рекомендации по обязательному использованию отношения S/CO в серологических тестах. Эти рекомендации основаны на большом объеме проведенных повторных исследований более 1000 образцов, проверенных в отношении наличия анти-ВГС, и сравнении полученных данных с результатами тестирования с использованием разных тест-систем. Установлено, что для ИФА отношение S/CO составляет 3,8, хемилюминесцентного теста (chemiluminescence immunoassay — CLIA) — 8, что позволяет предсказывать наличие виремии в 95—98% случаев. В настоящее время этот показатель в обязательном порядке используется при тестировании донорской крови. При проведении массового скрининга данный показатель не используется — применяется понятие «критическое значение», составленное из среднего значения оптической плотности отрицательных контролей и погрешности, заложенной фирмой-производителем. Все образцы с оптической плотностью выше критического значения оцениваются как положительные.

В начале 2000-х годов были разработаны тест-системы, позволяющие определять антиген ВГС [35]. Данный метод разработан в качестве альтернативы ПЦР. Проведенные сравнительные испытания показали, что сердцевинный антиген в ИФА или ХЛ, так же как в ПЦР, можно выявить на 40—50 сут раньше, чем антитела в тест-системе 3-го поколения [32]. Динамика накопления сердцевинного антигена в сыворотке крови пациента соответствует динамике накопления вирусной РНК — в этом состоит преимущество теста.

Первые тест-системы ПЦР были разработаны в 1992 г. с использованием метода обратной транскрипции и праймеров, гомологичных 5'-нетранслируемому участку генома (5'UTR) ВГС [32, 36, 37]. Основное преимущество данного метода связано с возможностью ранней диагностики ВГС-инфекции по обнаружению виремии, особенно в образцах с неопределенными результатами в ИФА при определении антител у пациентов с иммуносупрессивными состояниями.

Обнаружение РНК ВГС в сочетании с положительными результатами ИФА свидетельствует о текущей инфекции. Однако поскольку для хронического гепатита С возможна перемежающаяся виремия, то отрицательный результат на

наличие РНК вируса следует интерпретировать с осторожностью.

Чувствительность тест-систем ПЦР варьирует в зависимости от используемых праймеров и условий хранения образцов до стадии выделения РНК [36, 37]. Большинство лабораторий используют праймеры, специфичные к участку 5'UTR генома ВГС, поскольку данный участок является высоко консервативным для всех генотипов. Выбор праймеров из менее консервативных областей генома снижает чувствительность ПЦР, но в то же время позволяет повысить специфичность метода при диагностике конкретных генотипов вируса. ПЦР в настоящее время считается золотым стандартом при детекции активной репликации вируса [32]. РНК ВГС можно выявить с помощью ПЦР примерно через 1 нед после парентерального проникновения вируса либо через иглу, как это происходит, например, при введении наркотиков внутривенно, либо при переливании контаминированной крови и/или ее продуктов и на 4—6 нед раньше, чем происходит сероконверсия [38]. Диагноз ВГС-инфекции выставляется на основании проведенных ИФА и ПЦР. Оценка уровня вирусной нагрузки (количество РНК в 1 мл крови) является необходимым условием для оценки эффективности лечения в динамике. Качественный тест ПЦР используется при тестировании донорской крови, определении РНК в сыворотке/плазме крови пациентов с положительным тестом ИФА. Чувствительность таких наборов довольно высока — 30 копий РНК/мл.

Количественное определение уровня РНК ВГС в крови стало возможным в середине 90-х годов XX века после разработки и внедрения в лабораторную практику 2 тест-систем, которые продолжают использоваться в настоящее время. Первая тест-система была разработана «Roche Diagnostics Systems» (США) и представляла собой конкурентную ПЦР для количественного определения РНК ВГС (Roche Monitor assay). Второй метод был основан на ко-амплификации РНК-мишени, содержащей мутации (Branched DNA [bDNA] assay; «Quantiplex», Chiron Corp.). Исследования показали, что эффективность данных методов зависит от генотипа вируса, которым инфицирован пациент. Однако тест-системы 2-го поколения (Quantiplex HCV RNA 2.0) разработаны с использованием целого набора олигонуклеотидов, что позволило существенно увеличить эф-

фективность связывания разных генетических вариантов ВГС.

Диагностика и мониторинг ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных. Учитывая тот факт, что ВГС и ВИЧ имеют сходные пути передачи, в ряде стран мира все ВИЧ-инфицированные подлежат обязательному тестированию на ВГС. В данной группе риска титры антител к ВГС могут быть ниже уровня детекции, особенно при наличии у пациента выраженного иммунодефицита и количестве клеток СD4+ менее 200 в 1 мкл крови. Антитела анти-ВГС могут также не обнаруживаться у пациентов в острой стадии заболевания. Поэтому при подозрении на наличие ВГС-инфекции и отрицательных результатах ИФА кровь следует тестировать на наличие РНК вируса.

Для пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, при проведении серологических тестов на ВГС характерна более высокая вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов [32]. Вероятнее всего, это обусловлено наличием у них неспецифической гипергаммаглобулинемии на фоне малого количества клеток CD4+. В данных случаях в качестве подтверждающего теста может быть использована качественная ПЦР.

Клиническая значимость количественных методов обнаружения РНК ВГС (вирусный груз) у ВИЧ-инфицированных неясна, и, по мнению ряда ученых, не должна интерпретироваться на основании и по аналогии с хорошо известной зависимостью темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции от величины вирусной нагрузки в крови. Тем не менее практикующие врачи руководствуются уровнем РНК ВГС в крови для мониторинга инфекции и прогнозирования эффекта антивирусной терапии. Исследования показали, что если через 12 нед терапии уменьшение вирусной нагрузки в крови составляет менее 2 log, то вероятность достижения стабильного вирусного ответа у таких пациентов очень низка.

Наилучшие результаты в прогнозировании ответа на интерферонотерапию в настоящее время может дать определение генотипа вируса.

Влияние генотипов ВГС на течение болезни. Р. Amoroso и соавт. исследовали роль генотипов ВГС в персистенции инфекции, следующей за острой стадией заболевания [39]. У пациентов, инфицированных генотипом 1b, заболевание переходило в хроническую стадию в 92% случаев, в то время как при инфицировании другими генотипами вируса уровень хронизации составлял 33—50%.

Другие исследования, касающиеся влияния генотипов ВГС на прогрессию заболевания, были проведены у пациентов с хроническим гепатитом С и реципиентов печени. У первых обнаружение генотипа 1b, как правило, ассоциировалось с более тяжелыми клиническими симптомами. Кроме того, ряд исследователей показали, что генотип 1b превалирует у пациентов с циррозом печени и у лиц с декомпенсированным заболеванием печени, которые нуждаются в трансплантации, по сравнению с пациентами в стадии хронически активного гепатита С [40—42]. По мнению многих исследователей, вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы также выше у пациентов, инфицированных генотипом 1b [40]. Очевиден факт более частого и быстрого развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов из Японии по сравнению с таковыми из стран Западной Европы и США, поскольку на долю генотипа 1b в Японии приходится 73% случаев инфицирования ВГС, что вдвое больше по сравнению с другими странами. Таким образом, выдвижение гипотезы о влиянии генотипа на прогрессию заболевания представляется логичным [43]. Сходные наблюдения во Франции и Испании показали, что генотип 1b ассоциируется с более серьезной патологией печени вследствие более длительного времени инфицирования пациентов, а не вследствие более высокой степени агрессивности вируса. Результаты исследований, проведенных в группе пациентов, перенесших трансплантацию печени, ясно указывают на более ранние сроки рецидива заболевания и более серьезные клинические симптомы при наличии у пациента генотипа ВГС 1b [43].

Существующие значительные вариации в проявлении заболевания связаны с целым рядом факторов, одним из которых является продолжительность инфицирования. Это особенно очевидно при ретроспективном анализе хронического гепатита С у пациентов, у которых известно время инфицирования [43]. Согласно проведенным исследованиям, среднее время от момента инфицирования до установления диагноза хронически активного гепатита, компенсированного цирроза печени, декомпенсированного цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы составило 11, 18, 23 и 29 лет соответственно. С другой стороны, этому противоречит факт наличия у многих пациентов случаев развития

серьезных осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, за относительно короткий промежуток времени, что свидетельствует о зависимости степени тяжести и скорости развития заболевания также и от состояния макроорганизма. Поэтому нельзя рассматривать принадлежность вируса к тому или иному генотипу как единственный фактор, определяющий прогрессию заболевания печени, без связи с другими ко-факторами, такими как продолжительность инфицирования, вирусная нагрузка, воздействие алкоголя и т. д. Поскольку очень часто пациенты не сообщают достоверную информацию об употреблении наркотиков или алкоголя, а также вследствие длительности прогрессии заболевания, установить причину и точное время инфицирования ВГС и проводить долгосрочные исследования зачастую не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

- Информационный бюллетень ВОЗ.— 2014.—
 № 164.
- 2. Mohd H. K., Groeger J., Flaxman A. D., Wiersma S. T. // Hepatology.— 2013.— Vol. 57.— P. 1333—1342.
- 3. Shepard C. W., Finelli L., Alter M. // Lancet Infec. Dis.—2005.— Vol. 5.— P. 558—567.
- 4. Eassa S., Eissa M., Sharaf S. M., et al. // J. Egypt Public Health Assoc.— 2007.— Vol. 82.— P. 379—404.
- 5. Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al. // Science.—1989.— Vol.— 244.— P. 359—362.
 - 6. Kuo G., Choo Q. L., Alter H. J., et al. // Ibid.— P. 362—364.
- 7. Selvarajah S., Busch M. P. // Antivir. Ther.— 2012.— Vol. 17.— P. 1423—1429.
- 8. Alter H. J. // J. Hepatol.— 1990.— Vol. 11 (Suppl. 1).— P. 19—25.
- 9. CDC / http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/screening-diagnosis/epidemiology-us/core-concept/all.
- 10. Armstrong G. L., Wasley A., Simard E. P., et al. // Ann. Intern. Med.— 2006.— Vol. 144. —P. 705—714.
- 11. Chak E., Talal A. H., Sherman K. E., et al. // Liver Intern.— 2011.— Vol. 31.— P. 1090—1101.
- 12. Kretzer I. F., do Livramento A., da Cunha J., et al. // Scient. World J.— 2014.— Epub 2014.— P. 1—10.
 - 13. www.ecdc.europa.eu.
- 14. Aceijas C., Rhodes T. // Int. J. Drug Policy.— 2007.— Vol. 18.— P. 352—358.
- 15. Karapetyan A. F., Sokolovsky Y. Y., Araviyskaya E. R., et al. // Int. J. STD AIDS.— 2002.— Vol. 13.— P. 618—623.
- 16. Rhodes T., Platt L., Maximova S., et al. // Addiction.—2006.— Vol. 101.— P. 252—266.
- 17. Rhodes T., Platt L., Judd A., et al. // Int. J. STD AIDS.— 2005.— Vol. 16.— P. 749—754.
- 18. Heimer R., Barbour R., Palacios W. R., et al. // AIDS Behav.— 2014.— Vol. 18.— P. 452—463.
- 19. Evans J. L., Morris M. D., Yu M., et al. // Drug Alcohol Depend.— 2014.—Vol. 142.— P. 239—244.
- 20. Kucirka L. M., Sarathy H., Govindan P., et al. // Am. J. Transplant.— 2011.— Vol. 11.— P. 1188—1200.

- 21. Sobrino-Vegas P., Monge Corella S., Serrano-Villar S., et al. // PLoS One.— 2014.— Vol. 30.— P. e116226.
- 22. Cingolani A., Zona S., Girardi E., et al. // J. Int. AIDS Soc.— 2014.— Vol. 17.— P. 19653.
- 23. Toleran D. E., Friese B., Battle R. S., et al. // AIDS Educ. Prev.— 2013.— Vol. 25.— Vol. 244—254.
- 24. Floreani A. // World J. Gastroenterol.— 2013.— Vol. 28.— P. 6714—6720.
- 25. England K., Thorne C., Castelli-Gattinara G., et al. // Curr. HIV Res.— 2009.— Vol. 7.— P. 346—353.
- 26. Chen J. Y., Feeney E. R., Chung R. T. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.— 2014.— Vol. 11.— P. 362—371.
- 27. Hull M., Klein M., Shafran S., et al. // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.— 2013.— Vol. 24. —P. 217—238.
- 28. Clausen L. N., Lundbo L. F., Benfield T. // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 41.— P. 12132—12143.
- 29. Eyster M. E., Diamondstone L. S., Lien J. M., et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.— 1993.— Vol. 6.— P. 602—610.
- 30. Darby S. C., Ewart D. W., Giangrande P. L., et al. // Lancet.— 1997.— Vol. 15.— P. 1425—1431.
- 31. Coppola N., Martini S., Pisaturo M., et al. // World J. Virol.— 2015.— Vol. 12.— P. 1—12.
- 32. Gupta E., Bajpai M., Choudhary A. // Asian J. Transfus. Sci.— 2014.— Vol. 8.— P. 19—25;
- 33. Polito A. J., DiNello R. K., Quan S., et al. // Ann. Biol. Clin. (Paris).— 1992.— Vol. 50.— P. 329—336.
- 34. Colin C., Lanoir D., Touzet S., et al. // J. Viral Hepat.— 2001.— Vol. 8.— P. 87—95.
- 35. Seme K., Poljak M., Babic D. Z., et al. // J. Clin. Virol.—2005.— Vol. 32.— P. 92—101.
- 36. Sankary T. M., Yang G., Romeo J. M., et al. // Transfusion.— 1994.— Vol. 34.— P. 656—660.
- 37. Riggert J., Schwartz D. W., Uy A., et al. // Ann. Hematol.— 1996.— Vol. 72.— P. 35—39.
- 38. Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P. J. // Lancet.—2008.— Vol. 3.— P. 321—332.
- 39. Amoroso P., Rapicetta M., Tosti M. E., et al. // J. Hepatol.— 1998.— Vol. 28.— P. 939—944.
- 40. Lee M. H., Yang H. I., Lu S. N., et al. // Int. J. Cancer.—2014.— Vol. 135.— P. 1119—1126.
- 41. Cho E. J., Jeong S. H., Han B. H., et al. // Clin. Mol. Hepatol.— 2012.— Vol. 18.— P. 219—224.
- 42. Yan X. B., Mei L., Feng X., et al. // World J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 14.— P. 2877—2881.
- 43. Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., et al. // J. Med. Virol.— 2010.— Vol. 82.— P. 41—48.

Поступила 07.07.15.

HEPATITIS C VIRUS: CURRENT DATA

V. F. Eremin

Current data on hepatitis C etiology and epidemiology are presented. Special features of the HCV+HIV co-infection course are described. Data on the virus transmission routes, the main risk groups, the hepatitis C virus genotypes influence on the disease course, the characteristic of the diagnostic test systems of EIA and PCR is provided

Key words: HCV-infection, etiology, risk groups, transmission routes, laboratory diagnosis.

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.

Обмен опытом



Д. Ю. РУЗАНОВ, Е. И. ДАВИДОВСКАЯ,

Т. В. БАРАНОВСКАЯ, Т. Т. ШЕБУШЕВА,

И. В. БУЙНЕВИЧ, Л. В. АЛЕШКЕВИЧ,

В. Т. ВАСИЛЕВСКИЙ, Т. А. ЗЕЛЕНСКАЯ,

Т. П. НОВИКОВА, С. Л. МАСЬКО, В. Э. ГАВРИЛЕНКО,

Л. Н. ГАВРИЛЕНКО, М. М. САЧЕК

ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕСПУБЛИКАНСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАПИРА

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Минская областная клиническая больница, Брестская областная больница, Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь

С целью изучения причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА) и оценки влияния различных режимов базисной терапии на уровень контроля заболевания с различными вариантами течения за 2011—2014 гг. наблюдали и дополнительно комплексно обследовали 762 пациента. Определена частота встречаемости различных вариантов течения БА и степени риска ее неконтролируемого течения. Наиболее высокий риск неконтролируемого течения наблюдается у пациентов с хронически сложной, дистальной и нестабильной БА, при отсутствии приверженности или нерациональной терапии, синдроме перекреста астма—ХОБЛ, при декомпенсированной хронической тяжелой патологии и критических ошибках в использовании дозирующих аэрозольных ингаляторов. Экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата (Фостер) продемонстрировала высокую эффективность в достижении контроля над БА, в том числе и тяжелой (удалось добиться полного или частичного контроля у 83,2% пациентов).

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, фенотип, фармакоэпидемиология, мелкодисперсный аэрозоль.

Уровень контроля над бронхиальной астмой (БА) впервые начали обсуждать в Американском и Европейском респираторных обществах

15 лет назад [1]. Именно достижение контроля стало целью терапии астмы, а не просто гипотетическое улучшение состояния на фоне лечения. Такая смена стратегии повлияла на результативность фармакотерапии не меньше, чем появление 40 лет назад ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [2]. За последние десять лет доля пациентов с контролируемой астмой в странах Западной Европы увеличилась с 4—9 до 42—55% [3]. В Республике Беларусь стандартизированные популяционные исследования уровня контроля БА не проводились. Однако существующие немногочисленные работы свидетельствуют, что в реальной практике удельный вес пациентов с полным контролем заболевания остается невысоким [4]. Анализ причин отсутствия контроля над астмой представляет собой актуальную задачу сам по себе, а пациентоориентированный подход к выбору терапии с учетом таких причин позволит не только положительно повлиять на качество жизни пациентов, но и снизить прямые и непрямые затраты на лечение БА [5].

Астма является гетерогенным заболеванием, что объясняет разнообразие клинических форм, степеней тяжести, ответа на терапию. В последние годы понятие фенотипа астмы активно обсуждается именно клиницистами, поскольку пациентоориентированная терапия с учетом фенотипа (или особенностей течения) заболевания позволяет добиться контроля у существенно большего количества пациентов. При определении фенотипа учитываются клинические, функциональные и морфологические характеристики, значимые триггеры, ответ на проводимую терапию, сопутствующие респираторные заболевания [6]. Частота встречаемости описанных в последние годы таких фенотипов, как БА с преимущественным поражением дистальных отделов бронхов, нестабильная астма и синдром перекреста астма—ХОБЛ (asthma-COPD overlap syndrome — ACOS), в Республике Беларусь не исследована.

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) давно стали незаменимыми в доставке лекарственного средства в бронхиальное дерево. Благодаря новым технологиям созданы ингаляционные препараты и устройства, обес-

Обмен опытом

печивающие точное попадание лекарственного вещества в целевую зону и уменьшающие осаждение препарата в верхних дыхательных путях. Ряд исследований свидетельствуют об эффективности лечения БА с использованием экстрамелкодисперсных (ЭМД) ДАИ [7, 8]. В Республике Беларусь исследования по оценке базисной терапии ЭМД фиксированными комбинациями на уровень контроля астмы не проводились.

Цель исследования — изучить причины неконтролируемого течения БА и оценить влияние различных режимов базисной терапии с использованием ИГКС на уровень контроля астмы с различными фенотипами (клиническими вариантами течения).

Исследование проведено в рамках проекта РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь «Разработать научно обоснованные рекомендации по совершенствованию системы медицинской помощи пациентам с БА на основе информационных технологий» в 2011—2014 гг. и клинико-фармакологического исследования при поддержке фармацевтической компании «Кьези» («Chiesi Pharmaceuticals») по оценке эффективности и безопасности базисной терапии БА с использованием фиксированной комбинации беклометазона дипропионата (БДП)/формотерола фурамата (Ф) (БДП 100 мкг + Ф 6 мкг в разовой дозе) «Фосте \mathbf{P} — кл \mathbf{A} ссика и high-tech в тера $\mathbf{\Pi}$ и \mathbf{M} бРонхиальной **А**стмы — **РАПИРА**». Наблюдательное, ретроспективное, интервенционное, открытое многоцентровое исследование проводилось на базе Брестской областной больницы, Гомельской областной туберкулезной клинической больницы (клиническая база кафедры фтизиопульмонологии Гомельского государственного медицинского университета), Минской областной клинической больницы (клиническая база кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО), 10-й городской клинической больницы Минска (клиническая база кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО).

В исследование включены пациенты с установленным диагнозом БА старше 18 лет, ранее получавшие терапию по поводу этого заболевания и давшие согласие на последующую

обработку своих персональных данных. У 11 пациентов, первоначально включенных в исследование, диагноз БА не был подтвержден, и данные случаи при обработке результатов не учитывались. Набор пациентов проводили с марта 2011 г. по июнь 2014 г., наблюдение закончили в декабре 2014 г. В 17,2% случаев коллегиально была скорректирована формулировка диагноза (форма и степень тяжести БА). Полученные анамнестические и клинические данные пациентов с различным уровнем контроля БА обработаны с применением методов описательной статистики. В исследовании динамически наблюдались следующие основные группы лиц: пациенты с контролируемой астмой и (или) достигшие контроля над симптомами по критериям GINA [2] после коррекции терапии, а также пациенты с неконтролируемой БА. Уровень контроля БА по GINA оценивали по тесту контроля астмы (asthma control test — АСТ), где неконтролируемой астме соответствует значение АСТ 15 и менее [9]. Шансы достижения контроля БА в группах сравнения анализировали с применением теста Фишера и оценки отношения шансов (ОШ). При определении приверженности терапии БА кроме вопроса, предусматривающего положительный и отрицательный ответ, пациентам после соответствующих разъяснений предлагали дать самооценку по визуальной аналоговой десятибалльной шкале, где 0 — «я никогда не принимаю назначенную мне терапию» и 10 — «я регулярно и в полном объеме принимаю назначенную мне терапию». Если пациент набрал от 3 до 6 баллов, это свидетельствовало о низкой приверженности, 3 и менее — об отсутствии приверженности терапии.

Всего в ходе исследования наблюдали и дополнительно комплексно обследовали 762 пациента с БА, обратившихся за специализированной помощью к пульмонологу (амбулаторно и (или) стационарно). У 78,5% пациентов проведена коррекция лечения с последующей оценкой эффективности. Большинство пациентов составили женщины — 510 (66,9%) человек, средний возраст на момент окончания наблюдения был 47,7±9,8 года. Длительность заболевания (после установления диагноза) — 13,5±4,9 года.

У 199 (26,1%) наблюдаемых пациентов астма была контролируемой по критериям GINA, у 261 (34,3%) — частично контролируемой. Дан-

ная цифра не отражает общую эпидемиологическую ситуацию по уровню контроля астмы в стране, поскольку в поле зрения пульмонологов чаще всего попадают пациенты именно с неконтролируемой БА.

У лиц с тяжелым течением БА уровень контроля был значительно ниже, чем при легком течении (рис. 1).

Пациенты со среднетяжелой БА имели в 2,4 раза меньше шансов на хороший контроль над заболеванием по сравнению с легкой БА (ОШ 2,4 [1,58—3,56]; P<0,001). У лиц с тяжелой БА шансы достижения контроля оказались в 2,9

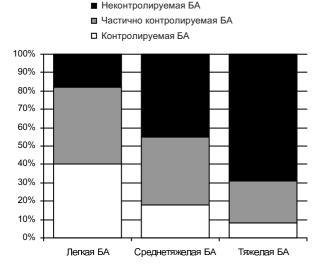


Рис. 1. Уровни контроля БА в зависимости от тяжести течения

раза ниже, чем при умеренной БА (ОШ 2,9 [1,92—3,81]; P<0,001) и в 6,3 раза ниже по сравнению с БА легкого течения (ОШ 6,3 [3,95—10,54]; P<0,001). Только у 40% пациентов с легким течением астмы отмечен хороший контроль.

В ходе исследования предложены и выявлены основные причины (клинические состояния/фенотипы БА, а также особенности течения и сопутствующие заболевания), которые могут повлиять на отсутствие контроля. Всего выделено 20 таких причин/состояний (таблица). В более чем половине случаев наблюдались 2 и более причины отсутствия контроля. В ходе дополнительного обследования выявлена гипердиагностика астмы. Так, у 2 пациентов с недавно установленным диагнозом БА выявлен центральный рак легкого и аденома бронха. Кроме того, масками БА послужили: инородное тело бронха, трахеобронхиальная дискинезия, сердечная астма, бронхиолит, респираторный невроз с гипервентиляцией. Как уже упоминалось, данные случаи исключены из исследования. В 4,9% случаев не обнаружено видимых причин неконтролируемого течения заболевания.

Некоторые состояния дополнительно детализированы. Например, недостаточный комплаенс как наиболее частая причина отсутствия контроля (45,4%) разделена на «низкий» и «отсутствие». Среди пациентов с аллергическим

Причины отсутствия контроля БА

Клинические состояния/фенотипы БА, сопутствующие заболевания/состояния	Доля, %
Отсутствие комплаенса (базисная терапия)	20,9
Низкий комплаенс (базисная терапия)	24,5
Нерациональная терапия	15,9
Ошибки использования дозирующих ингаляторов (ДИ)	41,7
Критические ошибки использования ДИ	6,3
Астма—ХОБЛ (синдром перекреста)	6,0
Дистальная БА	12,6
Нестабильная (brittle) БА	5,6
Хронически сложная БА (в том числе гормонозависимая)	6,0
Атопическая БА	8,3
Аллергический ринит в анамнезе	47,0
Аллергический ринит персистирующий	18,8
Адренергический дисбаланс	5,3
Поздний дебют астмы	5,3
Хроническая декомпенсированная патология (кроме болезней органов дыхания — БОД)	6,0
Хроническая сопутствующая патология (кроме БОД)	28,1
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	18,5
Невротические расстройства	5,0
Хронические рецидивирующие инфекции органов дыхания	10,9
Побочные эффекты ИГКС	7,6

Обмен опытом

ринитом или с сопутствующей патологией кроме БОД выделены случаи персистирующей/ декомпенсированной патологии.

Говоря о нерациональной терапии, имели в виду, что в 15,8% случаев у пациентов с неконтролируемой астмой назначенное лечение не соответствовало национальным протоколам лечения и рекомендациям GINA [2]. У 31,3% пациентов зафиксировано существенное преимущественное уменьшение МОС75, и при дальнейшем дополнительном обследовании выявлена астма с преимущественным поражением дистальных отделов бронхов (дистальная БА) — 12,9% случаев. У 7,6% пациентов отмечены побочные эффекты при использовании ИГКС, потребовавшие вмешательств, временно или стойко ограничивающих базисную терапию с их использованием.

Для определения уровня влияния каждой из причин на течение БА определяли риск отсутствия контроля (по отношению к пациентам с контролируемой астмой). Результаты приведены на (рис. 2).

Таким образом, к причинам неконтролируемого течения (Р<0,001, Р<0,01) с высоким риском (от 1,0 до 0,5) относятся: хронически сложная астма с постоянной бронхообструкцией, значительно влияющая на качество жизни пациента и требующая системной терапии кортикостероидами с неполным эффектом; БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева; нестабильная астма (хрупкая или brittle asthma), характеризующаяся значительной вариабельностью пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии (более 40%) в течение дня с внезапными острыми приступами; отсутствие комплаенса (3 балла и менее по визуальной шкале); проведение терапии с существенными отступлениями от существующих протоколов; синдром перекреста астма—ХОБЛ; декомпенсированная хроническая тяжелая патология; ошибки использования ДИ, затрудняющие попадание аэрозоля в бронхиальное дерево. Умеренный риск (от 0,49 до 0,2) (Р<0,01) характерен для хронической персистирующей инфекции органов дыхания; персистирующего аллергического ри-

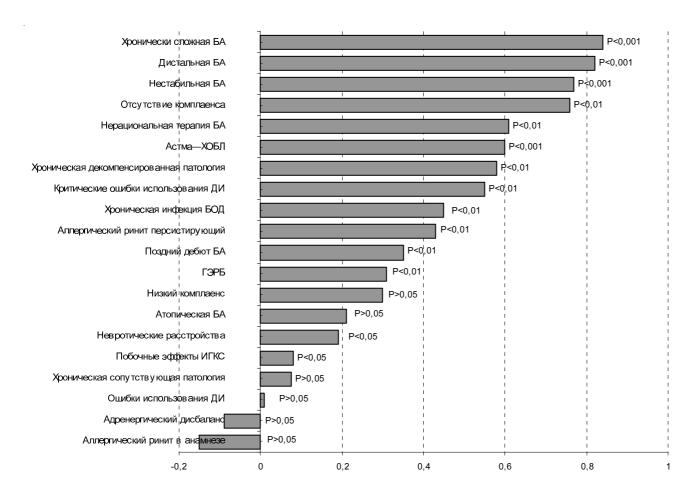


Рис. 2. Относительные риски различных причин отсутствия контроля БА

нита; позднего дебюта БА; сопутствующей ГЭРБ. Отсутствие риска неконтролируемого течения или недостаточная достоверность отмечены для всех остальных причин/состояний. Продолжающаяся работа и увеличение числа наблюдений повысят достоверность полученных данных.

У 78,5% пациентов проведена коррекция лечения с последующей оценкой эффективности (наблюдение не менее 6 мес). Оценку влияния различных видов базисной терапии на уровень контроля проводили у 519 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. В группы сравнения не вошли пациенты с отсутствием комплаенса (68 человек) и лица, дополнительно (или в режиме монотерапии) получавшие базисную противовоспалительную терапию антилейкотриеновыми препаратами (34 человека). Из-за немногочисленности случаев не проводили сравнение и выделение в отдельную группу пациентов, получавших монотерапию ИГКС. Сравнение по характеру базисной терапии выполняли в 3 группах: с использованием свободных комбинаций бронхолитиков и ИГКС в ДАИ (210 случаев); с применением фиксированных комбинаций ИГКС с длительно действующими b2-агонистами (112 случаев), с назначением ЭМД фиксированной комбинации БДП 100 мкг и Ф 6 мкг («Фостер» («Foster®», «Кьези», Италия)) в одном ДИ с использованием технологии Модулит (Modulite®) — 197 случаев.

Самые высокие показатели контроля БА зарегистрированы у пациентов, получавших фостер в режиме единого ингалятора для базисной и ситуационной терапии (рис. 3). В целом шансы получить контроль над БА в этой группе оказались более чем в 2 раза выше, чем при иной терапии (ОШ 2,21 [1,63—2,94]; P=0,002).

Не получено статистически значимых различий по уровню контроля астмы при использовании иных фиксированных комбинаций.

В рамках исследования РАПИРА по изучению возможности использования ЭМД дозированного аэрозоля комбинацию БДП/Ф назначали преимущественно пациентам с недостигнутым контролем БА, поэтому в этой группе оказались пациенты с заведомо более тяжелой и сложной

астмой. В связи с этим дополнительно изучена эффективность фостера при фенотипах астмы с наиболее высоким риском отсутствия контроля — при дистальной астме, сложной гормонозависимой БА и нестабильной астме. Шансы на контролируемое течение оценивали по сравнению с таковыми при лечении фиксированными комбинациями (рис. 4).

Наиболее высокие шансы достижения контроля БА с использованием ЭМД комбинации БДП/Ф были в группе БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева — на 86% выше (ОШ 1,86 [1,34—2,32]; Р=0,006). В группе сложной астмы шансы достижения контроля были выше на 45% (ОШ 1,45 [1,24—1,82]; Р=0,015), чем при использовании иных фиксированных комбинаций, при нестабильной астме статистических отличий не получено. У 7 пациентов на фоне терапии с использованием ЭМД комбинации БДП/Ф удалось отменить си-

- Неконтролируемая БА
- Частично контролируемая БА
- □ Полностью контролируемая БА

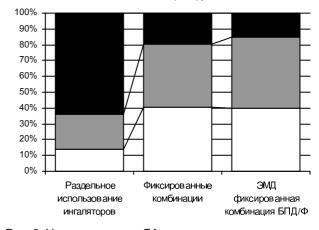


Рис. 3. Уровни контроля БА у пациентов, получавших различные режимы базисной терапии ИГКС

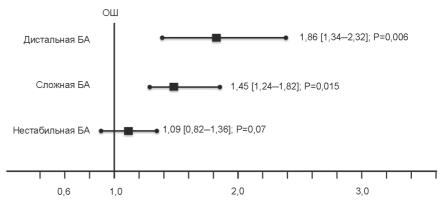


Рис. 4. ОШ достижения контроля тяжелой БА при использовании ЭМД фиксированной комбинации БДП/Ф и других фиксированных комбинаций

Обмен опытом

стемные глюкокортикостероиды. Суточную дозировку беклометазона назначали в соответствии с установленной степенью тяжести, и она была в 1,4—2,9 раза меньше, чем эквивалентная доза ИГКС в иных препаратах.

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность формотерола, входящего в ЭМД комбинацию БДП/Ф (Фостер), для которой характерен дозозависимый эффект по всем диапазонам применяемых доз. Исследования последних лет показали, что формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным b2-агонистом и у него отсутствует антагонистическое действие к короткодействующим b2-агонистам и существенное влияние на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение при тяжелой астме, когда часто необходим сочетанный прием длительно- и короткодействующих адреномиметиков [10]. В ряде исследований показано, что формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85% в отличие от сальметерола, который расслабляет ее лишь на 65%. Возможность депонирования фостера в легких также чрезвычайно важна для оптимального лечения БА. Воспалительный процесс в мелких дыхательных путях (с внутренним диаметром менее 2 мм) — важная составляющая астмы, и терапевтическое воздействие на воспаление в дистальных отделах дыхательных путей является ключевым моментом адекватной фармакотерапии данного заболевания [11].

Таким образом, в ходе исследования РАПИРА определена степень риска неконтролируемого течения БА при различных фенотипах/ состояниях. Наиболее высокий риск неконтролируемого течения наблюдается у пациентов с хронически сложной, дистальной и нестабильной БА, при отсутствии комплаенса, нерациональной терапии, синдроме перекреста астма—ХОБЛ, при декомпенсированной хронической тяжелой патологии и критических ошибках в использовании ДИ. ЭМД фиксированная комбинация БДП/Ф в одном дозированном ингаляторе с использованием технологии Модулит продемонстрировала существенно более высокую эффективность в достижении контроля БА по сравнению с раздельным использованием ДАИ. В целом удалось добиться полного или частичного контроля у 83,2% пациентов, получавших комбинацию БДП/Ф. Более высокие шансы достижения контроля БА с использованием фостера по сравнению с иными фиксированными комбинациями наблюдались в группе БА с поражением дистальных отделов бронхиального дерева и сложной БА.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Chang K. F., Wenzel S. E., Brozek J. L., et al. // Eur. Respir. J.— 2014.— Vol. 43.— P. 343—373.
- 2. Global Initiative for Asthma. Updated May 2014.— Mode of access: http://www.ginasthma.com.
- 3. Bateman E. D., Reddel H. K., Eriksson G., et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 2010.— Vol. 125, № 3.— P. 600—608.
- 4. Рузанов Д. Ю., Давидовская Е. И., Лаптева И. М. и др. // Мед. панорама.— 2014.— № 7 (151).— С. 84—86.
- 5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина.— М., 2002.— С. 1—160.
- 6. Rabe K. F., Vermeire P. A., Soriano J. B., Maier W. C. // Eur. Respir. J.— 2000.— Vol. 6.— P. 802—807.
- 7. Княжеская Н. П., Черняк А. В. // Consilium medicum. Болезни органов ∂ыхания.— 2011.— № 1.— С. 20—27.
- 8. Bousquet J., Anna C. // Expert Rev. Resp. Med.—2008.— Vol. 2, № 1.— P. 27—36.
- 9. Thomas M., Kay S., Pike J., et al. // Prim. Care Respir. J.— 2009.— Vol. 18.— P. 41—49.
- 10. Papi A., Paggiaro P. L., Nicolini G., et al. // Eur. Respir. J.— 2007.— Vol. 29.— P. 682—689.
- 11. Rigamonti E., Kottakis I., Pelc M., et al. // Eur. Respir. J.— 2006.— Vol. 28 (Suppl. 50).— P. 206s.

Поступила 27.04.15.

OPPORTUNITIES TO PROVIDE BRONCHIAL ASTHMA CONTROL: RESULTS OF REPUBLICAN MULTICENTER STUDY RAPIRA

D. Yu. Ruzanov, E. I. Davidovskaya, T. V. Baranovskaya, T. T. Shebusheva, I. V. Buinevich, L. V. Aleshkevich,

V. T. Vasilevsky, T. A. Zelenskaya, T. P. Novikova,

S. L. Masko, V. E. Gavrilenko, L. N. Gavrilenko,

M. M. Sachek

In order to investigate the causes of the bronchial asthma (BA) uncontrolled course and to assess the impact of basic therapy various schemes on the disease various courses control 762 patients were followed and re-examined complexly in 2011— 2014. The frequency of the BA course variants and the uncontrolled course risk were determined. The highest risk for the uncontrolled course was determined for patients with chronic complex, distal and unstable BA, in case of therapy compliance lack or when the therapy was irrational, when asthma was combined with COPD, in case of decompensate severe chronic pathology and fatal errors in dosed aerosol inhalator usage. The extra-atomizing fixed combination of betamethasone dipropionate and of formoterol fumarate (Foster) demonstrated a high efficacy in providing BA control including the severe one (a complete or a partial control was achieved in 83.2% of patients).

Key words: bronchial asthma, level of control, phenotype, pharmacoepidemiology, atomizing aerosol.

Адрес для корреспонденции:

Рузанов Дмитрий Юрьевич.

Гомельский государственный медицинский университет. 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 35-61-47.

О. П. СИРОШ

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КЛАДРИБИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить эффективность различных схем применения кладрибина и частоту развития побочных реакций у пациентов с ревматоидным артритом (PA).

Материал и методы. В исследовании принимали участие пациенты с высокой и умеренной активностью РА (n=80), которые разделены на 4 группы: 1-я получала step-up-терапию (метотрексат и кладрибин при недостаточной эффективности метотрексата в дозе 10—12,5 мг/нед, продолжительность приема не менее 3 мес), 2-я — step-down-mepaпию (кладрибин и метотрексат в дозе 10 мг/нед с последующим переходом на монотерапию метотрексатом), 3-я — монотерапию метотрексатом в дозе 10 мг/нед, 4-я группа — монотерапию кладрибином. В качестве кладрибина использовали отечественный цитостатический препарат «Лейкладин» производства РУП «Белмедпрепараты», который назначали в дозе 0,075 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 7 сут. Наблюдение за пациентами проводили в течение 6 мес.

Результаты. Установлено, что монотерапия кладрибином оказывает лечебный эффект, но уступает по эффективности метотрексату и комбинированному назначению кладрибина и метотрексата в режимах step-up- и step-down-терапии. Лучшие результаты лечения получены при назначении step-down-терапии. По частоте развития побочных реакций все исследуемые схемы лечения были сравнимы. Случаев злокачественных новообразований за период наблюдения зарегистрировано не было.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кладрибин, метотрексат.

Лечение ревматоидного артрита (РА), тяжелого системного аутоиммунного заболевания, характеризующегося прогрессирующим эрозивным артритом, остается одной из основных нерешенных проблем ревматологии. В настоящее время для лечения этого заболевания применяют две группы иммуносупрессивных препаратов — болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), к которым относят синтетические БМАРП (сБМАРП), биологические БМАРП (бБМАРП) и глюкокортикоиды. Каждая из этих групп играет соответствующую роль при реализации концепции терапии РА —

«лечение до достижения цели», сформулированной Европейской антиревматической лигой (EULAR) в 2010 г. [1]. Несмотря на разработку с начала XXI века более 10 бБМАРП [2], сБМАРП остаются главными компонентами терапии РА [3]. Это связано со способностью сБМАРП не только уменьшать выраженность симптомов воспаления, но и предотвращать деструкцию хрящевой и костной ткани и, следовательно, тормозить прогрессирование рентгенологических проявлений артрита [4]. В то же время резко ограниченное число препаратов данной группы, отсутствие первичного ответа на монотерапию сБМАРП у 15—25% пациентов [5], снижение эффективности лекарств по мере увеличения длительности заболевания, а также неэффективность большинства бБМАРП в виде монотерапии подтверждают актуальность поиска новых сБМАРП.

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин — 2-CdA) — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, подгруппы пуриновых производных. Он является аналогом 2-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК, у которого атом водорода во второй позиции пуринового гетероцикла заменен на атом хлора. Кладрибин — антилимфоцитарный препарат, который способен вызывать апоптоз и некроз как пролиферирующих, так и покоящихся лимфоцитов, что отличает его от других цитостатических препаратов [6]. Способность кладрибина активировать запрограммированную гибель циркулирующих лимфоцитов явилась основанием для проведения исследований по применению данного препарата у пациентов с РА.

Цель исследования: оценить эффективность различных схем применения кладрибина и частоту побочных реакций у пациентов с РА.

Материал и методы

Работа проводилась на базе Республиканского ревматологического центра. В исследовании принимали участие 80 пациентов (68 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст — 47 лет) с умеренной и высокой степенью активности РА, предварительно давшие добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты разделены на четыре группы: 1-я группа (n=31) получала step-up-терапию (последовательное назначение метотрексата (МТ) и кладрибина при недостаточной эффек-

Обмен опытом

тивности МТ в дозе 10—12,5 мг/нед продолжительностью приема не менее 3 мес), 2-я группа (n=15) — step-down-терапию (кладрибин и МТ в дозе 10 мг/нед с последующим переходом на монотерапию МТ), 3-я группа (n=19) — монотерапию МТ в дозе 10 мг/нед, 4-я группа (n=15) монотерапию кладрибином. Исходно исследуемые группы были сравнимы по полу (Р=0,883), возрасту (Р=0,227), сероварианту РА (Р=0,780) и активности заболевания с учетом индекса DAS28 (P=0,394). В качестве кладрибина использовали отечественный цитостатический препарат «Лейкладин» производства РУП «Белмедпрепараты», который назначали в дозе 0,075 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 7 сут.

Анализ клинических и лабораторных показателей проводили у пациентов на момент включения в исследование, через 3 нед, 3 и 6 мес после окончания введения кладрибина (1-я, 2-я, 4-я группы) или первого приема МТ (3-я группа). Клиническое обследование больных включало определение числа болезненных суставов по 28 и 68 суставам (ЧБС28, ЧБС68), числа припухших суставов по 28 и 66 суставам (ЧПС28, ЧПС66). Кроме того, пациенты участвовали в анкетировании — оценивали выраженность боли, активность заболевания с точки зрения пациента (общая оценка здоровья пациентом), а также определяли функциональное состояние суставов. Выраженность болевого синдрома в суставах и общую оценку активности болезни пациентом осуществляли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценку функционального нарушения суставов проводили с помощью «Опросника оценки здоровья» (Health Assessment Questionnaire — HAQ), его короткой версии (Short HAQ). По результатам ответов на вопросы анкеты рассчитывали индекс нарушения жизнедеятельности (HAQ Disability Index — HAQ-DI), который имел значения от 0 до 3 баллов и был равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов [7]. Также оценивали общую активность болезни с точки зрения врача, используя ВАШ. Общеклинические исследования включали общий и биохимический анализы крови с определением уровня общего белка, общего билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ), общий анализ мочи и ЭКГ. Скорость

оседания эритроцитов (СОЭ) оценивали по методу Westergren (СОЭw). Активность PA определяли по индексу DAS28. Для оценки эффективности лечения использовали критерии ответа EULAR для PA [8, 9] и критерии ответа ACR20 («20% ответчики») [10]. По показаниям проводили консультации узких специалистов (отоларинголог, невролог, фтизиопульмонолог), применяли дополнительные инструментальные методы исследования (рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, компьютерная томография органов грудной клетки, эхоКГ).

В течение 6 мес наблюдения количество пациентов во 2-й группе оставалось постоянным (n=15), в 1-й, 3-й и 4-й были выбывшие из исследования в связи с неэффективностью терапии или развитием побочных реакций. Изменения в численном составе групп учитывали при анализе исследуемых показателей.

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (лицензионный номер SN—BXXR207F383402FA—V; StatSoft. Inc., USA). Различия считали значимыми при P<0,05.

Результаты и обсуждение

При сравнении исследуемых групп по количеству пациентов с умеренным эффектом лечения согласно динамике индекса DAS28 выявлено статистически значимо меньшее число таких пациентов в 4-й группе (монотерапия кладрибином) через 6 мес наблюдения (P_{1_4} =0,010; P_{2_4} =0,004; P_{3_4} =0,037) и в целом за период исследования (P_{1_4} =0,006; P_{2_4} =0,001; P_{3_4} =0,008), чем в остальных трех группах. Различия между пациентами 1-й, 2-й и 3-й групп по числу пациентов с умеренным эффектом лечения выявлены не были. Результаты представлены в табл. 1.

При анализе пациентов с низкой степенью активности заболевания в каждой временной точке исследования и в целом за период наблюдения не установлено статистически значимых различий между группами. Среди лиц, достигших ремиссии заболевания, выявлено значимо большее число пациентов с индексом DAS28 менее 2,6 во 2-й группе по сравнению с 1-й через 3 мес наблюдения (Р₊₉₀=0,039). Анализ исследуемых групп по данному показателю в целом за период наблюдения выявил статистически значимые различия между 1-й и

Обмен опытом

Таблица 1

Число пациентов с умеренным эффектом лечения по индексу DAS28

Период наблюдения, сут	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21-e	9 (30,0%)	5 (33,3%)	4 (21,1%)	4 (26,7%)
+21-e	(n=30)	(n=15)	(n=19)	(n=15)
+90-e	15 (51,7%)	11 (73,3%)	6 (35,3%)	6 (54,6%)
+90-e	(n=29)	(n=15)	(n=17)	(n=11)
+180-e	16 (59,3%)*	11 (73,3%)*	9 (56,3%)*	1 (10,0%)
+100-6	(n=27)	(n=15)	(n=16)	(n=10)
20 DOG FORMOR HORFIGEOUNG	16 (53,3%)*	11 (73,3%)*	9 (56,3%)*	1 (7,7%)
За весь период наблюдения	(n=30)	(n=15)	(n=16)	(n=13)

^{*}Здесь и в табл. 2, 3: статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в 4-й группе.

2-й группами (P_n =0,032), 2-й и 4-й (P_n =0,044). В обоих случаях число пациентов, достигших ремиссии, во 2-й группе было значимо больше (табл. 2).

Пациентов, достигших основной цели лечения, то есть ремиссии заболевания или минимальной степени его активности, значимо больше выявлено во 2-й группе по сравнению с 1-й через 3 и 6 мес исследования (P_{+90} =0,044; P_{+180} =0,013), а также в целом за период наблюдения (P_n =0,010). Кроме того, статистически значимые различия у пациентов с 1-й степенью активности и ремиссией заболевания были получены при сравнении 2-й и 4-й групп через 6 мес (P_{+180} =0,008) и в целом за период наблюдения (P_n =0,003). В обоих случаях число пациентов, достигших основной цели лечения, во 2-й группе было значимо больше(табл. 3).

За период наблюдения несколько пациентов выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии с учетом индекса DAS28: 1-я группа — 3 (9,7%) случая, 2-я группа — 0 (0,0%) случаев, 3-я группа — 0 (0,0%) случаев, 4-я группа — 3 (20,0%) случая. Анализ групп по количеству лиц, выбывших из исследования в связи с неэффективностью терапии, не выявил статистически значимых различий (P=0,096).

При анализе эффективности лечения с учетом критериев ответа ACR20 обнаружено значимо большее число «20% ответчиков» во 2-й группе по сравнению с 3-й через 3 и 6 мес исследования (P_{+90} =0,038; P_{+180} =0,043) и в целом за период наблюдения (P_{π} =0,043). Результаты представлены в табл. 4.

Число пациентов, достигших ремиссии PA по индексу DAS28

Таблица 2

Период наблюдения, сут	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21-e	0	0	0	0
+21 - 6	(n=30)	(n=15)	(n=19)	(n=15)
+90-e	1 (3,5%)	4 (26,7%)**	2 (11,8%)	1 (9,1%)
+ 90-e	(n=29)	(n=15)	(n=17)	(n=11)
+180-e	2 (7,4%)	5 (33,3%)	2 (12,5%)	0
+100-e	(n=27)	(n=15)	(n=16)	(n=10)
20 DOG HODING HOREIGENING	2 (6,7%)	5 (33,3%)*,**	2 (12,5%)	0
За весь период наблюдения	(n=30)	(n=15)	(n=16)	(n=13)

^{**}Здесь и в табл. 3: статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й группе.

Таблица 3

Число пациентов с РА, достигших низкой степени активности или ремиссии заболевания по индексу DAS28

Период наблюдения, сут	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21-e	1 (3,3%)	2 (13,3%)	1 (5,3%)	0
+21- e	(n=30)	(n=15)	(n=19)	(n=15)
+90-e	3 (10,3%)	6 (40,0%)**	3 (17,7%)	2 (18,2%)
+30-6	(n=29)	(n=15)	(n=17)	(n=11)
+180-e	4 (14,8%)	8 (53,3%)*,**	3 (18,8%)	0
+100-e	(n=27)	(n=15)	(n=16)	(n=10)
За весь период наблюдения	4 (13,3%)	8 (53,3%)*,**	3 (18,8%)	0
За весь период наолюдения	(n=30)	(n=15)	(n=16)	(n=13)

(n=13)

Обмен опытом

Таблица 4 Число пациентов с РА, достигших критериев ответа ACR20

3 (10,0%)

(n=30)

Период наблюдения, сут	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21-e	2 (6,7%)	1 (6,7%)	0	0
+21- e	(n=30)	(n=15)	(n=19)	(n=15)
+90-e	3 (10,3%)	4 (26,7%)*	0	1 (9,1%)
+90-e	(n=29)	(n=15)	(n=17)	(n=11)
+180-e	3 (11,1%)	4 (26,7%)*	0	0
+100 -e	(n-27)	(n=15)	(n-16)	(n-10)

^{*}Статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в 3-й группе.

Клинический и лабораторный контроль возникновения побочных реакций у пациентов с РА осуществлялся в течение всего периода наблюдения. Под побочными (нежелательными, неблагоприятными) реакциями понимали любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [11]. При изучении частоты развития побочных реакций по основным показателям общего анализа крови (лейкоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты), общего анализа мочи (лейкоцитурия, эритроцитурия, протеинурия) и биохимического анализа крови (билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин) не установлены статистически значимые различия между исследуемыми группами в течение 6 мес наблюдения и в целом за период исследования. При анализе общего количества неблагоприятных лабораторных реакфоне терапии кладрибином (1-я, 2-я и 4-я группы) выявлены кратковременная лейкопения (лейкоциты 3,22—1,94·10⁹/л) у 5 пациентов, нейтропения (нейтрофилы 1,4— 0,93·10⁹/л) у 2, анемия легкой степени (гемоглобин 99—96 г/л) у 6. В данных трех группах гипербилирубинемия (общий билирубин 21,9-33,7 мкмоль/л) зарегистрирована у 10 пациен-

За весь период наблюдения

тов, нарушение азотовыделительной функции почек (креатинин 117—130 мкмоль/л) — у 3 человек, превышение более трех верхних границ диапазона нормы по уровню АСТ (АСТ 97,5—109 ЕД/л) и АЛТ (АЛТ 103,9—146 ЕД/л) — у 3 и 2 пациентов соответственно. На фоне терапии кладрибином изменения в общем анализе мочи в виде лейкоцитурии, микрогематурии и незначительной протеинурии зарегистрированы у 18 пациентов. Тромбоцитопения ни в одной из трех исследуемых групп выявлена не была.

(n=16)

4 (26,7%)

(n=15)

Неблагоприятные клинические реакции выявлены в каждой группе (табл. 5).

При назначении кладрибина у пациентов 1-й, 2-й и 4-й групп отмечалось развитие герпетической инфекции — 1 случай, инфекция верхних дыхательных путей — 3 случая и инфекция мочевых путей — 4. Данные побочные реакции были купированы при проведении стандартной антибактериальной и противовирусной терапии. Кроме того, на фоне терапии кладрибином у 1 пациентки возникло обострение хронического пиелонефрита, из-за которого она выбыла из исследования после введения препарата в течение 5 сут. Помимо этого, у 2 пациенток зарегистрировано по две неблагоприятных клинических реакции. У одной — сенсорная форма полинейропатии и инфекция

Таблица 5 **Количество неблагоприятных клинических реакций у обследованных пациентов**

Период наблюдения, сут	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+3-и	5 (16,1%) (n=31)	4 (26,7%) (n=15)	Отсут.	Отсут.
+21-e	Отсут.	Отсут.	Отсут.	3 (20,0%) (n=15)
+90-e	Отсут.	Отсут.	3 (15,8%) (n=19)	1 (8,3%) (n=12)
+180-e	Отсут.	Отсут.	Отсут.	Отсут.
За весь период наблюдения	5 (16,1%) (n=31)	4 (26,7%) (n=15)	3 (15,8%) (n=19)	4 (26,7%) (n=15)

мочевых путей, у другой — аллергический альвеолит и пароксизм фибрилляции предсердий. Обе женщины выбыли из исследования и были госпитализированы в экстренном порядке для купирования побочных реакций. За период наблюдения на фоне терапии кладрибином случаев злокачественных новообразований зафиксировано не было. В группе, получавшей монотерапию МТ, у 2 пациенток возникла тошнота и рвота, у 1 развилось обострение хронического калькулезного холецистита, приведшее к госпитализации в хирургическое отделение. Данные пациентки выбыли из исследования в связи с развитием побочных реакций. По количеству неблагоприятных клинических реакций все обследованные пациенты группы были сравнимы (Р=0,721). Анализ всех групп по доле пациентов, выбывших из исследования в связи с развитием побочной реакции, также не выявил статистически значимых различий между ними (Р=0,199).

По результатам исследования, у пациентов с РА монотерапия кладрибином в дозе 0,075 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 7 сут сравнима по эффективности с монотерапией МТ в дозе 10 мг/нед и комбинированным назначением кладрибина и MT в режимах step-down- и step-up-терапии только в течение первых 3 мес лечения. Через 6 мес наблюдения данная схема терапии уступает по эффективности МТ и комбинированному применению этих двух препаратов, что, возможно, связано с окончанием действия кладрибина при краткосрочном (7дневном) применении. Из изучаемых схем терапии лучшие результаты лечения по критериям EULAR и критериям ответа ACR20 продемонстрировала step-down-терапия (комбинированное назначение кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 7 сут и МТ в дозе 10 мг/нед с последующим переходом на монотерапию МТ). Эффективность данной схемы можно объяснить быстрым началом действия кладрибина. По нашим данным, уже через 3 сут после окончания введения препарата регистрируется снижение уровня В-лимфоцитов в периферической крови, обусловленное индукцией апоптоза CD19-клеток кладрибином [12—14]. Лимфопения, вызванная данным препаратом, сохраняется в течение 3 мес наблюдения с максимальным снижением

уровня В-лимфоцитов через 21 сут после окончания курса лечения. Следовательно, можно предположить, что кладрибин в режиме step-down-терапии вызывает подавление активности РА еще до начала действия МТ, что в конечном итоге и улучшает результаты лечения. По нашему мнению, способность кладрибина быстро индуцировать апоптоз В-лимфоцитов можно использовать в терапии РА, назначая данный препарат в качестве «bridge»-терапии. В отличие от глюкокортикоидов, которые часто применяют с этой целью, кладрибин не требует постепенного снижения дозы для профилактики синдрома отмены и восстановления функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, по нашим данным, не отмечено увеличение частоты возникновения побочных реакций на фоне комбинированного применения кладрибина и МТ в режиме step-down-терапии, что может быть дополнительным основанием для назначения данной схемы терапии у пациентов с РА.

Выводы

- 1. Монотерапия кладрибином в дозе 0,075 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 7 сут оказывает лечебный эффект, но уступает по эффективности метотрексату в дозе 10 мг/нед и комбинированному применению кладрибина и метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом.
- 2. Комбинированное назначение кладрибина и метотрексата в режиме step-down-терапии более эффективно, чем монотерапия метотрексатом, монотерапия кладрибином и терапия метотрексатом с последующим назначением кладрибина (step-up-терапия) у пациентов с ревматоидным артритом.
- 3. У пациентов с ревматоидным артритом схемы применения кладрибина и метотрексата в виде монотерапии, а также комбинированного назначения данных двух препаратов в режимах step-down- и step-up-терапии были сравнимы по частоте развития побочных реакций. За период наблюдения в исследуемых группах не было зафиксировано случаев злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen J., Landewe R., Breedveld F., et al. // Ann. Rheum. Dis.— 2010.— Vol. 69.— P. 964—975.

Обмен опытом

- 2. Насонов Е. Л. // Терапевтич. архив.— 2013.— Т. 85, № 5.— С. 4—7.
- 3. Каратеев Д. Е. // Леч. врач.— 2007.— № 2.— С. 40—46.
- 4. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л. // РМЖ.— 2012.— № 30.— С. 1522.
- 5. Чичасова Н. В., Имаметдинова Г. Р., Владимиров С. А., Иголкина Е. В. // Леч. врач.— 2009.— № 4.— С. 44.
- 6. Robak T., Wierzbowska A., Robak E. // Rev. Recent Clin. Trials.— 2006.— Vol. 1.— P. 15—34.
- 7. Амирджанова В. Н. // Терапевтич. архив.— 2007.— № 5.— С. 15—20.
- 8. Van Gestel A. M., Haagsma C. J., Van Riel P. L. C. M. // Arthrit. Rheum.— 1998.— Vol. 41, № 10.— P. 1845—1850.
- 9. Fransen J., Van Riel P. L. C. M. // Clin. Exp. Rheumatol.— 2005.— Vol. 23, № 5 (Suppl. 39).— P. S93—S99.
- 10. Felson D. T., Anderson J. J., Boers M., et al. // Arthrit. Rheum.— 1995.— Vol. 38. № 6.— P. 727—735.
- 11. Воронина Н. В., Упницкий А. А. // Лечеб. дело.— 2007.— № 1.— С. 3—11.
- 12. Сирош О. П. // Материалы VI съезда (тезисы докладов) ревматологов России.— М., 2013.— С. 144—145.
- 13. Сирош О. П. // Фундаментальная наука в современной медицине: Материалы науч.-практич. конф. молодых ученых.— Минск, 2013.— С. 138—141.
- 14. Сирош О. П. // Материалы (тезисы докладов) XI Международной конф. «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы».— Минск, 2013.— С. 231—232.

Поступила 23.06.15.

CLADRIBINE CLINICAL EFFICACY IN COMPLEX MANAGEMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS

O. P. Sirosh

Objective. Various schemes of Cladribine administration and side effects frequency in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) were assessed.

Materials and methods. Patients (n=80) suffering from RA characterized by a high or a moderate activity were enrolled in the study and divided into 4 groups: those in Group 1 were prescribed the step-up therapy (Methotrexate and Cladribine addition when Methotrexate administration in the dose 10—12.5 mg/week was not sufficient, the administration duration not less than 3 months); in Group 2—the step-up therapy (Cladribine and Methotrexate in the dose 10 mg/week followed by the Methotrexate monotherapy); in Group 3—Methotrexate monotherapy in the dose 10 mg/week; in Group 4—Cladribine monotherapy. The home cytostatic Leicladin (manufactured by Belmedpreparaty) was used as a Cladiribine preparation. The preparation was prescribed in the dose 0.075 mg/kg/day as 2-hour intravenous infusions for 7 days.

Results. The Cladribine monotherapy was found to be as efficient as the Methotrexate administration and the Cladribine and Methotrexate combined administration as the step-up and the step-down therapies. The best results were registered in case of the step-down therapy. The side effects frequencies were comparable in each therapeutic mode. No case of malignant neoplasm development was registered during the observation period.

Key words: rheumatoid arthritis, Cladribine, Methotrexate.

Адрес для корреспонденции:

Сирош Ольга Петровна.

Белорусский государственный медицинский университет. 220045, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-46-94.



С. В. НЕДОГОДА, В. И. ПЕТРОВ

КАК ЧИТАТЬ МЕДИЦИНСКИЕ СТАТЬИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

Волгоградский государственный медицинский университет

Известно, что американские врачи тратят на чтение журналов 2—5 ч в неделю. При этом они получают по подписке в среднем 12 (платных и бесплатных) изданий в неделю. На чтение медицинских журналов 38% российских врачей тратят по 3—5 ч и 37% — более 5 ч в неделю.

- В. В. Власов в своей работе «Как читать медицинские статьи» приводит причины, по которым врачебное сообщество читает периодические медицинские издания. По его мнению, их читают, потому что необходимо:
- 1. Быть в курсе событий в своей профессиональной области.
- 2. Знать, как работают с больными опытные специалисты.
- 3. Знать, как использовать диагностические методы.
- 4. Знать клинические особенности и течение заболеваний.
 - 5. Понимать этиологию и патогенез болезней.
- 6. Отличать полезное лечение от бесполезного и вредного вмешательства.
- 7. Разбираться в сообщениях о необходимости, полезности, выгодности и экономичности методов лечения и профилактики.
 - 8. Производить впечатление на других.

В настоящее время трудно представить себе грамотного врача, который бы не читал медицинскую литературу. Количество периодических медицинских изданий постоянно расширяется и каждое из них как минимум декларирует следование принципам доказательной медицины, а также высокую достоверность и правдивость публикуемой информации. Однако ни для кого не является секретом, что даже предварительное анонимное рецензирование предполагаемых публикаций не является гаран-

тией их высокого качества и обоснованности выводов в связи с тем, что «рыночная» экономика делает научные журналы «заложниками» рекламной информации. Кроме этого, ряд публикаций может быть интересен только самим авторам, что в значительной степени обусловлено обязательностью наличия печатных работ для получения ученой степени. Поэтому современный врач-клиницист любой специальности должен научиться самостоятельно оценивать качество медицинской информации и объективно решать, насколько она будет приемлема и полезна для его пациентов. Кроме этого, большое число журналов даже по «узкой» специальности исключает их сплошное чтение, так как на это у практикующего врача не хватит ни сил, ни времени. Следовательно, необходима стратегия и тактика поиска необходимой информации. Поэтому чтение журналов не может быть сплошным и без разбора. Следовательно, для поиска нужных статей необходима стратегия. Важно четко представлять, откуда будет почерпнута информация: обзор, оригинальное исследование, рецензируемые или нерецензируемые журналы, тезисы, рекламные проспекты фармацевтических компаний. Очень важно, насколько независимой была публикация (был ли спонсор и есть ли финансовый интерес у авторов). Обычно в зарубежных изданиях к этой проблеме относятся очень щепетильно. Часто оригинальные статьи о выполненных исследованиях могут быть более реальным источником ответа на «узкие» вопросы, чем обзорные статьи и лекции. Описание клинических случаев интересно, но имеет узкую область применения и слабую доказательную базу.

Считается, что необходимо читать те журналы и статьи, которые действительно имеют отношение к повседневной практике или текущим научным исследованиям. Но это верно лишь отчасти, так как врач широкого профиля сталкивается с очень широким кругом клинических проблем и ему должна быть свойственна широта клинического мышления.

Значительная часть публикаций, представляющих результаты исследования нового вме-

шательства, содержит непригодную для использования информацию. Полноценная публикация должна включать доскональное описание 10 наиболее важных позиций, которые подтверждают доказанность полученных результатов и сделанных выводов при любом (лечебное, профилактическое или диагностическое) вмешательстве.

Поиск интересующей информации начинается с анализа содержания текущего номера журнала. Необходимо расставить приоритеты (очередность прочтения) в соответствии с требованиями текущего дня.

Заглавие статьи. Интересное заглавие, естественно, привлекает к себе внимание. Если оно заинтересовало, то можно приступать к дальнейшей работе над статьей. Особого интереса заслуживают статьи и обзоры, в названии которых заложена информация по принципу «за и против», поскольку помимо возможной интересной авторской позиции в ней будут приведены аргументы и контраргументы. А это значит, что, имея список использованной литературы, можно будет легко ознакомиться с первоисточниками и составить собственное мнение о проблеме.

Вслед за заглавием всегда идет список авторов и название учреждения (-й), в котором выполнена работа. Встреча со знакомой и известной фамилией и уважаемым учреждением позволяет заранее представить себе качественный уровень исследования. Если в статье приводятся результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), то целесообразно потратить время и найти на сайте Росздрава информацию о том, имеет ли учреждение, в котором оно выполнялось, лицензию на их проведение. Ее наличие и предшествующий опыт проведения РКИ, безусловно, заставляют с большим доверием отнестись к изложенной в публикации информации.

Реферат позволяет получить расширенное представление о сути исследования, контингенте его участников и выводах. Если они отвечают поставленной задаче по поиску информации, то можно переходить к анализу самой статьи. При отсутствии реферата целесообразно сразу ознакомиться с выводами исследования, которые публикуются в конце статьи.

Заглавие, реферат и выводы должны дать представление о возможном научно-методическом уровне исследования, категории пациентов и возможности применения его результатов в условиях конкретной реальной практики (например, диагностические возможности поликлиники и специализированных центров всегда существенно различаются в пользу последних).

Методы исследования — один из ключевых разделов публикации, поскольку именно он дает представление о качестве полученных результатов и выводов. Плохо спланированное и выполненное с использованием нестандартных методик исследование не может быть основой для принятия решений.

В настоящее время практически сформировались методологические требования к качественно выполненным клиническим исследованиям:

- наличие контрольной группы (плацебо, традиционная терапия, вмешательство сравнения);
- критерии включения и исключения пациентов из исследования;
- дизайн исследования (распределение пациентов, включенных в исследование до и после рандомизации);
 - описание метода рандомизации:
- описание принципов применения препарата (открытое, слепое, двойное слепое, тройное слепое);
- «слепая» и независимая оценка результатов лечения (не только по конечным точкам, но и по лабораторно-инструментальным показателям);
- представление результатов (особое внимание уделяется клинико-демографической сопоставимости контрольной и исследуемой групп);
- информация об осложнениях и побочных эффектах лечения;
- информация о числе больных, выбывших в ходе исследования;
- качественный и адекватный задачам статистический анализ с использованием лицензированных статистических программ;
- представление результатов в той форме, которая может быть перепроверена (только проценты и дельта изменения показателя неприемлемы);
- ссылки на использованные статьи, программы и др.;
- указание на конфликт интересов (с какими организациями сотрудничает автор и кто был спонсором исследования).

Естественно, что достаточно мало публикаций отвечает всем перечисленным требованиям. Поэтому при анализе статей необходимо не просто констатировать имеющиеся недостатки, а оценить, насколько они могут повлиять на достоверность полученных выводов.

Большинство экспертов в области доказательной медицины выделяют наиболее важные составляющие качественной медицинской публикации.

• Использование рандомизации пациентов в исследовании. В международных рецензируемых журналах сообщения о рандомизации приводятся в 90% статей о клинических исследованиях, однако только в 30% из них описан конкретный метод рандомизации. В настоящее время упоминание слова «рандомизация» (особенно в отечественных работах) стало просто признаком «хорошего» тона. Однако используемые методы зачастую таковыми не являются и не могут обеспечить однородность сравниваемых групп. Более того, иногда разница по количеству пациентов в группах сравнения указывает на то, что рандомизация вообще не проводилась. Также нельзя отнести к методам рандомизации и «распределение пациентов по группам случайным образом».

Использование некачественных методов рандомизации, явные огрехи при ее проведении, а тем более ее отсутствие делают бесполезным и бессмысленным дальнейшее изучение публикации, так как полученные выводы не будут обладать доказательной силой. Отсутствие качественной информации по интересующей проблеме лучше, чем использование некачественной информации для принятия решения. В реальной практике некачественные исследования всегда преобладают над качественными.

• Основной критерий оценки эффективности лечения. Важно, чтобы в публикации были использованы общепринятые «жесткие» и «суррогатные» конечные точки для конкретного заболевания. Абсолютно нельзя согласиться с мнением В. В. Власова: «К сожалению, подмена "конечных" результатов (истинных критериев оценки — клинических исходов) «промежуточными» (косвенными критериями оценки вроде снижения уровня глюкозы или холестерина в крови, артериального давления) весьма распространена». Сегодня для каждой нозологии существуют строго определенные «сур-

рогатные» конечные точки, которые влияют на прогноз заболевания. Вообще в ряде исследований достижение «жестких» конечных точек невозможно в принципе. Поэтому оценка эффективности вмешательства по его влиянию на «суррогатные» конечные точки вполне допустима. Другое дело, что они должны быть выбраны корректно. Например, для артериальной гипертензии это уровень артериального давления, а не состояние перекисного окисления липидов. Вообще работы и исследование очередного изофермента, как правило, не имеют клинического значения по двум причинам: во-первых, кроме авторов их больше никто не определяет, а во-вторых — их связь с конечными «жесткими» точками практически никогда не доказана.

• Значимость результатов исследования и их статистически достоверно то, что происходит с высокой вероятностью, причем эта вероятность должна быть задана до начала исследования. Клинически значение имеет то, что может быть применено у достаточно широкого круга пациентов, своими размерами и по своей эффективности достоверно превосходит, а по безопасности не уступает уже существующим альтернативным методам лечения и диагностики.

Большой размер выборки (число пациентов) в крупных РКИ позволяет статистически достоверно выявить даже небольшие эффекты от применения изучаемых лекарственных препаратов. Малый размер выборки, характерный для большинства публикаций, этого сделать не позволяет. Поэтому малая выраженность эффекта в них означает, что лишь у очень небольшой части пациентов (1—2%) будет получен положительный эффект от вмешательства. Оценка безопасности вмешательства на малом количестве пациентов вообще считается неэтичной. Никогда нельзя принимать решения, основываясь на «выраженной тенденции», — тенденции всегда недостоверны. Они могут быть предметом дальнейшего научного исследования, но не основой для принятия клинических решений. Кроме этого, данные корреляционного и регрессионного анализа не могут быть положены в основу клинически значимых выводов, так как отражают направленность и выраженность связи показателей, а не изменение в результате вмешательства.

В последнее время появились определенные проблемы и с крупномасштабными исследованиями. Количество их участников иногда настолько велико, что даже незначительное отклонение признака в результате вмешательства может стать статистически достоверным. Например, в исследовании ALLHAT участвовали 33 357 пациентов, из которых 15 255 получали терапию хлорталидоном, а оставшиеся в практически одинаковом числе принимали амлодипин или лизиноприл. К окончанию исследования в группе на хлорталидоне было выявлено повышение глюкозы на 2,8 мг/дл (2,2%), а в группе амлодипина — ее снижение на 1,8 мг/дл (1,3%). Но эти изменения, которым в условиях реальной клинической практики могли и не придать никакого значения, оказались статистически достоверными.

Отсутствие достоверных различий в эффективности сравниваемых методов исследования наиболее часто связано с малым числом пациентов в выборке. Недостаточная по размерам выборка делает отрицательный результат недостаточным для негативной оценки лечения,

а в случае получения положительного эффекта вмешательства не позволяет его с уверенностью рекомендовать для широкой клинической практики.

Помимо оценки эффективности вмешательства по отношению к «жестким» и «суррогатным» конечным точкам важно знать о его влиянии на качество жизни (например, для пациента с болевым синдромом изменение этого показателя важнее, чем влияние на риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности при применении нестероидных противовоспалительных препаратов).

• Доступность метода в условиях реальной клинической практики. Врач должен решить, насколько сопоставима группа больных, включенных в исследование, с теми пациентами, к которым он собирается его применить (демографические характеристики, тяжесть и длительность заболевания, сопутствующая патология, пропорция мужчин и женщин, существующие противопоказания к диагностическим и/или терапевтическим мероприятиям и т. д.).

Опубликовано в журнале «Справочник поликлинического врача.— 2010.— № 10.— С. 3—6. Печатается с разрешения редакции журнала.

В помощь практическому врачу



Л. М. БЕЛЯЕВА, Н. В. МИКУЛЬЧИК, Е. В. ВОЙТОВА, С. М. КОРОЛЬ

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Приведены сведения о распространенности, этиологии, патогенезе острых респираторных вирусных инфекций, особенностях иммунной системы у детей. Особое значение придается использованию в комплексном лечении препаратов, улучшающих состояние реактивности иммунной системы, особенно у часто и длительно болеющих детей. Определена роль индукторов интерферонов в лечении вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, иммунная система, индукторы интерферонов.

В структуре общей заболеваемости детей значительный вклад принадлежит респираторным заболеваниям. Сохраняется четкая тенденция к увеличению частоты этой патологии. Основными возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей являются респираторные вирусы. ОРЗ вирусной этиологии называют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). На их долю приходится до 70—95% от всех острых инфекций верхних дыхательных путей. ОРВИ независимо от этиологических особенностей имеют очень много общего как в эпидемиологии, патогенезе, так и в клинической симптоматике. Основными этиологическими агентами ОРВИ являются аденовирусы, риновирусы, вирусы респираторно-синтициальной инфекции (РС-инфекция), вирусы гриппа и парагриппа, коронавирусы и др. Следует отметить, что ОРВИ у детей могут быть вызваны и энтеровирусами — вирусами ЕСНО и Коксаки (типы А и В).

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, патогенез большинства ОРВИ в целом характеризуется едиными механизмами. Продолжительность инкубационного периода составляет от 2 до 5 сут (чаще 2—3 сут). Инфицирование респираторными вирусами сопровождается взаимодействием возбудителей с

рецепторами эпителиоцитов слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Вирусы проникают внутрь эпителиоцитов, высвобождают свой геном и перестраивают работу инфицированной клетки. В результате этого клеточные ферменты включаются в синтез вирусных белков, что приводит к образованию дочерних вирионов. При этом в инфицированной клетке нарушаются физиологические механизмы жизнедеятельности, нарастают метаболические изменения. Процесс первичной вирусной репликации заканчивается высвобождением дочерних вирионов из инфицированной клетки. Образовавшиеся вирионы проникают в еще неповрежденные эпителиоциты слизистой оболочки дыхательных путей, а также поступают в сосудистое русло. Развивающаяся при этом вирусемия клинически проявляется симптомами продромального периода заболевания (недомогание, озноб, головная боль и др.). Вирусемия носит, как правило, кратковременный характер и не приводит к генерализации, но при определенных условиях может способствовать дальнейшему распространению инфекции.

Вирусно-бактериальная этиология респираторных заболеваний у детей с «незрелой» иммунной системой нередко приводит к угнетению защитных иммунных механизмов и к различным осложнениям, что способствует формированию хронических форм болезней. Причины, способствующие этому, многообразны. Наиболее значимой среди них является высокая распространенность в природе вирусной инфекции, патогенной микробной флоры и простейших. Повторяющиеся вирусные и вирусно-бактериальные инфекции инициируют развитие вторичных иммунодефицитных состояний. Чаще всего они формируются у детей со сниженными функциональными возможностями системы иммунитета. Нередко болезни проявляют себя затяжными и рецидивирующими формами, резистентными к общепринятым методам терапии, включающим противовирусные и антибактериальные препараты.

Особого внимания заслуживают пациенты, часто и длительно болеющие (ЧДБ) острыми респираторными заболеваниями, они составляют около 30% от всех детей младшего возраста.

В помощь практическому врачу

Среди медицинских аспектов проблемы респираторных вирусных инфекций у детей определяющая роль по-прежнему отводится дальнейшему совершенствованию лечебных и лечебно-профилактических мероприятий. При этом особое значение придается использованию в комплексном лечении препаратов, улучшающих состояние реактивности иммунной системы, особенно у ЧДБ детей.

Поиск наиболее оптимальной иммунокорригирующей терапии ОРВИ ведется на протяжении нескольких десятилетий. Это в определенной степени обусловлено требованиями к иммунотропным препаратам. В оптимальном варианте они должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма. На современном этапе изучение роли цитокинов, особенно интерферонов (IFN), в патогенезе ОРВИ является основополагающим для осмысления причин их тяжелого и осложненного течения, а также для установления причин формирования группы ЧДБ. Изначально слабый иммунный ответ организма детей с выраженной недостаточностью системы интерферона определяет тяжесть и характер течения заболевания, способствует развитию бронхолегочных осложнений, требует оптимизации терапии ОРВИ с использованием препаратов, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

Важным резервом в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у ЧДБ является сочетание этиотропной терапии и рациональной иммунокоррекции. В педиатрии особенно актуальной стала задача разработки новых препаратов, сочетающих высокую эффективность и безопасность.

Среди иммунотропных препаратов выделяют три основные группы:

- 1) иммуностимуляторы пробиотики и иммунонутриенты, то есть препараты, способствующие процессам возрастного созревания иммунной системы: эссенциальные микроэлементы, витамины, полиненасыщенные жирные кислоты;
- 2) индукторы иммунологической толерантности препараты, действие которых направлено на повышение функциональной активности иммунной системы: иммунотропные средства разной природы (эндогенного происхождения и их синтетические аналоги; экзоген-

ные вещества и их синтетические аналоги, синтетические вещества, способные влиять на разные звенья иммунной системы, среди которых особая роль отводится препаратам интерферона);

3) иммуносупрессанты — препараты, относящиеся к средствам «неотложной» поддержки иммунной системы: препараты иммуноглобулинов для внутривенного и/или внутримышечного введения.

В последние годы в арсенале клиницистов появились новые лекарственные препараты для лечения и профилактики ОРВИ — индукторы интерферонов. Как известно, сами IFN являются медиаторами иммунитета, обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности противовирусным и иммуномодулирующим эффектами.

Выработка IFN — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител IFN ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов IFN в лечении и профилактике ОРВИ, в последующем для применения с этой целью стали активно использоваться индукторы интерферона. Противовирусное действие IFN и индукторов IFN аналогично, однако последние имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными IFN.

К индукторам IFN относят лекарственные препараты, повышающие способность клеток организма к синтезу эндогенного интерферона, обладающие не только противовирусным, но и иммуностимулирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально широкого спектра действия. Клиническая эффективность индукторов IFN у детей при ОРВИ убедительно доказана в ряде исследований. Выбор конкретного препарата из данной группы для лечения ОРВИ у детей определяется возрастом ребенка и индивидуальной переносимостью.

В качестве препарата, обладающего свойством усиливать неспецифическую резистентность и стимулировать иммунологическую реактивность, применяется амиксин. Первым

В помощь практическому врачу

пероральным индуктором эндогенных IFN является тилорон (амиксин, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия).

Разработанный более 30 лет назад тилорон является наиболее изученным среди имеющихся на фармацевтическом рынке индукторов IFN с хорошо известным профилем безопасности и эффективности в отношении широкого круга заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. К настоящему времени опубликовано более 450 научно-исследовательских работ, в которых экспериментально и клинически изучена и обоснована безопасность и эффективность тилорона при различных заболеваниях у детей и взрослых.

Амиксин — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда. Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием трансляции вирусоспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, тилорон (так же как и IFN) подавляет универсальные процессы репликации, именно поэтому к действию иммуностимулирующего средства чувствительны практически все вирусы, содержащие РНК или ДНК.

Тилорон индуцирует синтез всех типов IFN. Важной особенностью является его способность длительно поддерживать терапевтические концентрации IFN в сыворотке крови. При приеме внутрь одной дозы препарата титр IFN в сыворотке крови достигает максимальных значений уже через 24 ч, длительность циркуляции IFN в кровотоке составляет 4—5 сут, что свидетельствует о его пролонгированном эффекте. Тилорон хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект). Основными продуцентами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник печень — кровь через 4—24 ч. Препарат эффективен в отношении различных вирусных инфекций, в том числе вирусов гриппа, других ОРВИ, вирусов гепатита и герпесвирусов.

Препарат применяется у детей старше 7 лет для лечения гриппа и других ОРВИ: при неосложненных формах гриппа и других ОРВИ — по 60 мг 1 раз в сутки в 1-е, 2-е и 4-е сутки от начала лечения. Курсовая доза — 180 мг (3 таблетки). При возникновении осложнений гриппа или других ОРВИ — по 60 мг 1 раз в сутки в 1-е, 2-е, 4-е и 6-е сутки от начала лечения. Курсовая доза — 240 г (4 таблетки).

Перечисленные свойства препарата явились обоснованием для возможности его применения у детей. Амиксин может применяться в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Использованная литература

- 1. Афанасьев С. С. Иммуноглобулины и цитокины перспективные фармакологические основы лекарственных препаратов в XXI веке.— М., 2007.
- 2. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А. Часто болеющие дети.— Н. Новгород, 2003.
- 3. Атауллаханов А. И., Гинцбург А. Л. // Педиатрия.— 2005.— № 4.— С. 47—61.
- 4. Баткаев Э. А., Гаврилова А. В., Тышкевич А. В. и др. // Вестн. последипломного мед. образования.— 1998.— № 19.— С. 18.
- 5. Беляева Л. М., Микульчик Н. В., Король С. М. Возрастные особенности иммунитета у детей и место индукторов интерферонов в педиатрической практике: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2013.
 - 6. Беляева Л. М. Педиатрия: Курс лекций.— М., 2011.
- 7. Беляева Л. М. Профилактические и лечебно-профилактические мероприятия для детей и подростков I и II групп здоровья. Современная тактика ведения часто и длительно болеющих детей.— Минск, 2009.
- 8. Березина Л. Ю., Носик Н. Н., Литвинова Л. А. и др. // Итоги науки и техники. Серия вирусология.— М., 1991.— Т. 24.— С. 78—79.
- 9. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б. // Детские инфекции.— 2006.— Т. 5, № 1.— С. 18—21.
- 10. Возрастные особенности иммунитета у детей: Лекция для врачей / Щеплягина Л. А., Чернов В. М., Круглова И. В., Делягин В. М.— М., 2010.
- 11. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии.— М., 1996.
- 12. Ершов Ф. И., Баткаев Э. А., Головкин В. И. и др. АМИКСИН. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: Рекомендации для врачей.— М., 1998.
- 13. Ершов Ф.И., Киселев О.И., Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).— М., 2005.
- 14. Кареткина Г. Н. // Леч. врач.— 2009.— № 10.— С. 36—41.
- 15. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии: Практич. руководство для врачей.— М., 2001.
- 16. Лусс Л. В. // Качество жизни. Медициина.— 2005.— № 4.— С. 73—76.
 - 17. Лыткина И. Н. // Леч. врач.— 2006.— № 9.— С. 88—89.

51

В помощь практическому врачу

- 18. Малышев Н. А., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Ершов Ф. И. // Consilium medicum.— 2005.— Т. 7, № 10.— С. 831—835.
- 19. Намазова Л. С., Вознесенская Н. И., Извольская С. Г. и др. // Аллергология и иммунология в педиатрии.— 2004.— № 2 (3).— С. 133—140.
- 20. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России.— М., 2002.— С. 73.
- 21. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова.— СПб., 2006.
- 22. Применение индуктора интерферона амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: Методич. рекомендации.— М., 1999.
- 23. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.— СПб., 2004.
- 24. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Корсунский А. А. Основы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации.— М., 2003.

Поступила 09.03.15.

TREATMENT AND PREVENTION OF CHILDISH ACUTE RESPIRATORY DISEASES

L. M. Belyaeva, N. V. Mikulchik, E. V. Voitova,

S. M. Korol

Data relating to childish acute respiratory viral diseases etiology, pathogenesis and immune system specific characteristics is presented. Special importance is paid to using drugs improving immune system reactivity, especially in children falling ill often and being ill for a long time as part of complex therapy. The interferon inducers role in management of childish viral infections has been defined.

Key words: acute respiratory viral infection, children, immune system, interferon inducers.

Адрес для корреспонденции:

Беляева Людмила Михайловна. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220118, г. Минск, ул. Шишкина, 24; сл. тел. (8-017) 341-17-22.



Н. В. РЯБОВА

ДИНАМИКА СОСТАВА ТЕЛА И ОСНОВНОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель работы — исследовать и научно обосновать использование данных о составе тела и величине основного обмена у пациентов с хроническим панкреатитом в качестве достоверных показателей необходимости нутритивной поддержки. Использован метод биоимпедансного исследования для изучения состава тела и основного обмена. Установлено, что у пациентов с хроническим панкреатитом во время обострения заболевания развивается трофическая недостаточность, степень тяжести которой определяется величиной отрицательного азотистого баланса, значениями показателей тощей и активной клеточной массы. Адекватная потребностям организма пациентов нутритивная поддержка способствует предотвращению катаболизма эндогенного белка, повышению массы тела, в том числе тощей и активной клеточной массы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, нутритивная поддержка, состав тела, метод биоимпедансного исследования.

Обострение хронического панкреатита (ХП) проявляется болевым абдоминальным синдромом, явлениями ситофобии, гиперкатаболизма, мальдигестии, мальабсорбции. При этом снижается объем принимаемой пациентом пищи (неполное голодание) или ее прием вовсе прекращается (полное голодание). Следовательно, повышается вероятность развития у пациентов трофической недостаточности (ТН), что ведет к экзокринной недостаточности поджелудочной железы [1].

К числу наиболее достоверных методов оценки состава тела человека относится биоимпедансное исследование. Наряду с традиционно используемыми для оценки состава тела методами антропометрии, калиперометрии и подводного взвешивания, биоимпедансное исследование — оперативный, неинвазивный и достаточно надежный метод, используемый в клинических, амбулаторных и домашних условиях [2, 3]. Метод биоэлектрического импеданса позволяет оценить не только жировую (ЖМТ) и тощую (ТМТ) массу тела, но и активную клеточную массу (АКМ), которая характеризует содержание в организме метаболически активных тканей и указывает на адекватность белкового компонента питания [2—4].

Еще одним показателем биоимпедансного исследования, отражающим метаболическую активность тканей организма, является фазовый угол (ФУ) [2, 5]. ФУ — интегральный показатель нарушения обмена веществ и энергии в организме пациента. Диапазон нормальных значений ФУ для мужчин и женщин среднего возраста (18—55 лет) лежит в интервале от 5,4° до 7,8° [6]. ФУ является одним из показателей ТН. Низкие значения ФУ указывают на неадекватную обеспеченность организма пациента белковым компонентом питания [2, 5, 6].

Цель работы — исследовать и научно обосновать использование данных состава тела и величины основного обмена у пациентов с ХП в качестве достоверных показателей необходимости нутритивной поддержки.

Материал и методы

В течение 2014 г. на базе отделения хирургической гепатологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска обследованы 110 мужчин с ХП. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от характера нутритивной поддержки: 1-я и 2-я группы по 35 пациентов, 3-я группа — 40 пациентов. Группы сопоставимы по возрастному составу: возраст пациентов 1-й группы составил 45,0 [36,0-55,0] года, 2 — 42,0 [38,0-52,0]и 3-й — 43,5 [37,0—55,5]. Исходные значения ТМТ, АКМ, основного обмена, ФУ у пациентов трех групп не имели достоверных различий (Р>0,05). Длительность стационарного лечения пациентов 1-й группы составляла 16,0 [14,0— 18,0] сут, 2-й — 14,0 [14,0—17,0] сут, 3-й — 10,0 [9,0—11,0] сут.

Тяжесть субъективного и объективного состояния пациентов с ХП определила необходимость деления стационарного лечения на два периода. Первый период стационарного лечения соответствовал первым 3—4 сут и являлся наиболее сложным в связи с наличием у па-

циентов более выраженных явлений: ситофобии, гиперкатаболизма, мальдигестии, мальабсорбции, что повышало вероятность развития ТН и диктовало необходимость оценки и адекватной коррекции статуса питания пациентов. Длительность второго периода стационарного лечения составляла: 13,0 [11,0—15,0] сут в 1-й группе, 10,0 [1,0—13,0] сут — во 2-й, 5,0 [4,0—6,0] сут — в 3-й. Второй период стационарного лечения характеризовался постепенным увеличением объема принимаемой пищи пациентами и улучшением их общего состояния.

В течение первого периода стационарного лечения пациенты 1-й группы находились в состоянии полного голодания. Парентерально им назначали 5% раствор глюкозы — 500—1000 мл/ сут, 7,5% раствор калия хлорида — 5 мл, 0,9% физиологический раствор — 500—1000 мл, раствор Рингера (содержащий натрия хлорида 4500 мг, кальция хлорида 130 мг, калия хлорида 150 мг) — 500 мл, витамины B_1 и B_6 — по 2 мл, витамин С — 6 мл. В дальнейшем в течение второго периода стационарного лечения питание пациентов осуществлялось в соответствии с Инструкцией об организации диетического питания в государственных организациях здравоохранения, утвержденной постановлением Минздрава Республики Беларусь № 135 от 29 августа 2008 г., и постановлением о внесении изменений и дополнений в постановление Минздрава Республики Беларусь № 135 от 25 марта 2011 г., согласно которым пациентам, страдающим ХП, рекомендована диета П. Ее энергетическая ценность составляет 2170—2480 ккал с содержанием белка 85—90 г (в том числе животного происхождения — 40—45 г), жира — 79—80 г (в том числе растительного — 25—30 г), углеводов — 300—350 г. Парентеральное питание пациентов в течение второго периода лечения соответствовало листам назначений (инфузионная терапия: 0,9% физиологический раствор — 500—1000 мл, 5% раствор глюкозы — 500—1000 мл/сут).

Пациенты 2-й группы на протяжении всего периода лечения в условиях стационара питались в соответствии с лечебным столом П и разработанными нами рекомендациями по метаболической коррекции статуса питания пациентов с ХП. Парентеральное питание пациентов в течение первого и второго периодов стационарного лечения было таким же, как и у обследованных 1-й группы.

Пациентам 3-й группы назначен специализированный продукт диетического питания «Пептамен АФ» с первых дней стационарного лечения. В 100 мл продукта содержится гидролизат белка молочной сыворотки — 9,4 г (25% общей энергетической ценности); крахмал и мальтодекстрин — 14 г (37% общей энергетической ценности), жиры (в том числе среднецепочечные триглицериды) — 6,5 г (38% общей энергетической ценности). В его состав (1000—1500 мл) входит достаточное количество витаминов и микроэлементов для обеспечения 100% ежедневной потребности. Длительность и объем применения продукта колебались в зависимости от состояния пациента: 4—6 сут с момента поступления в стационар, 500—1000 мл/сут. Объем специализированного продукта в первые 1—2 сут составлял 1000 мл/сут. В последующие сутки стационарного лечения по мере улучшения состояния пациента постепенно увеличивалась энергетическая и питательная ценность основного рациона лечебного стола П с учетом рекомендаций по метаболической коррекции статуса питания, при этом объем назначаемого дополнительно специализированного продукта для энтерального питания постепенно уменьшали. Парентеральное питание пациентов 3-й группы на протяжении стационарного лечения соответствовало листам назначений (инфузионная терапия: 0,9% физиологический раствор — от 500—1000 мл, 5% раствор глюкозы — 500—1000 мл/сут).

Состав тела и основной обмен изучали методом биоимпедансного исследования (прибор АВС-01 МЕДАСС) с 1—2-х по 7-е сутки ежедневно, затем через день до момента выписки пациента из стационара. Процедуру биоимпедансного исследования состава тела проводили рано утром, до подъема с постели, в положении лежа на спине, в комфортных температурных условиях окружающей среды (20-23°C), натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Состояние фактического питания пациентов изучали методом 24-часового интервьюирования, гигиенического анализа меню-раскладок и на основании листов назначений на протяжении всего периода лечения в стационаре.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0. Количественные признаки описывали медианой

и интерквартильным размахом [25%—75%]. Для сравнения групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна—Уитни (для независимых групп), W-критерий Уилкоксона (для зависимых групп). Различия между тремя зависимыми группами показателей изучали с помощью однофакторного дисперсионного анализа Фридмана, тремя независимыми группами показателей — методом ANOVA Краскела—Уоллиса. Полученные различия считали статистически значимыми при P<0,05.

Результаты и обсуждение

Энергетическая ценность и макронутриентный состав среднесуточного рациона пациентов всех групп в течение стационарного лечения представлены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, использование специализированного продукта диетического питания позволило увеличить энергетическую и питательную ценность среднесуточного рациона лечебного питания пациентов 3-й группы с первых дней стационарного лечения по сравнению с рационами питания пациентов 1-й и 2-й групп (Р<0,05).

При исследовании состава тела пациентов 1-й группы на момент поступления их в отделение стационара установлено, что содержание жировой массы в организме составляло 24,0 [15,4—32,1)%, ТМТ — 75,9 [67,9—84,6)%. Как известно, значение АКМ характеризует метаболически активный потенциал организма и указывает на величину белковых резервов. Недостаточное содержание АКМ в орга-

низме на момент поступления в стационар было зарегистрировано у 31 (88,6%) обследованного, показатель АКМ соответствовал полу и возрасту у 4 (11,4%) пациентов данной группы.

Динамика изменений компонентного состава тела у пациентов 1-й группы представлена в табл. 2.

В ходе исследований установлено, что уменьшение массы тела у пациентов 1-й группы в первые 4—5 сут стационарного лечения на 1,6 [1,5—1,7] кг в большей мере происходило за счет потерь ТМТ — 0,9 [0,8—1,2] кг, чем за счет ЖМТ — на 0,6 [0,4—0,7] кг (Р<0,01). Величина АКМ у них достоверно уменьшилась (на 0,7 [0,6—0,9] кг) к концу первого периода стационарного лечения.

Величина ФУ импеданса позволяет оценить риск нарушений нутритивного статуса у пациента. Повышенный риск определяется при значениях ФУ от 4,4 до 5,4°, высокий — при значениях ФУ менее 4,4°, ФУ, равный 5,4° и более, свидетельствует об отсутствии риска нарушений нутритивного статуса [5, 6]. ФУ, оцененный у пациентов 1-й группы на 1-2-е сутки от момента поступления в стационар, показал следующее: у 18 (51,4%) пациентов отсутствовал риск нарушений нутритивного статуса, 8 (22,9%) обследованных имели повышенный риск, 9 (25,7%) — высокий. Величины ФУ у пациентов 1-й группы в течение лечения в стационаре значимо колебались (χ^2 =49,9, P=0,000), что обусловлено изменениями степени тяжести нутритивного статуса у пациентов. Установлено ста-

Таблица1 Энергетическая ценность и макронутриентный состав среднесуточного рациона обследованных пациентов

Показатель	Первый период стационарного лечения	Второй период стационарного лечения			
	Пациенты 1-й группы				
Энергетическая ценность, ккал	205,0 [205,0—205,0]	1537,3 [1421,9—1657,5]			
Содержание белков, г	0	54,7 [50,0—61,8]			
Содержание жиров, г	0	44,4 [36,9—48,8]			
Содержание углеводов, г	50,0 [50,0—50,0]	213,8 [208,9—231,7]			
	Пациенты 2-й группы				
Энергетическая ценность, ккал	1075,4 [969,4—1176,5]	1794,1 [1709,4—1961,9]			
Содержание белков, г	23,3 [15,9—32,8]	63,9 [59,9—68,9]			
Содержание жиров, г	13,0 [10,7—21,9]	48,0 [46,0—55,0]			
Содержание углеводов, г	201,5 [185,9—213,8]	267,5 [241,9—289,9]			
Пациенты 3-й группы					
Энергетическая ценность, ккал	2494,0 [2426,9—2519,1]	2251,7 [2188,3—2328,9]			
Содержание белков, г	96,7 [95,2—98,8]	91,4 [88,5—94,5]			
Содержание жиров, г	68,3 [65,2—69,9]	64,6 [60,9—68,2]			
Содержание углеводов, г	350,8 [350,0—361,7]	310,7 [300,7—320,7]			

Изменение компонентного состава тела у пациентов 1-й группы

Таблица 2

Показатель	В	Время исследования, сут			Достоверность
1 lokasarejib	1—2-e	4—5-e	накануне выписки	Влияние	различий
ЖМТ, кг	16 [9,8—20,9]	15,4 [8,9—20,1]	14,4 [8,6—19,1]	χ^2 =66,2, P=0,000	T ₁₋₂ =2,5, P=0,000, T ₂₋₃ =0,0 P=0,000
ТМТ, кг	49,2 [45,5—54,5]	48,3 [44,4—53,6]	47,6 [44,2—53,1]	χ ² =61,2, P=0,000	T ₁₋₂ =0,0, P=0,000, T ₂₋₃ =20,5, P=0,000
АКМ, кг	25,8 [23,0—29,8]	25,0 [22,3—29,1]	25,4 [22,7—29,4]	χ ² =49,9, P=0,000	T ₁₋₂ =0,0, P=0,000, T ₂₋₃ =94,5, P=0,000

 Π р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3 и 4: T_{1-2} , P — степень достоверности по критерию Уилкоксона между величинами показателей состава тела на 1—2-е и 4—5-е сутки; T_{2-3} , P — на 4—5-е сутки и накануне выписки.

тистически значимое снижение ФУ у пациентов 1-й группы к концу первого периода стационарного лечения с 5,6 [4,4—6,2] до 5,1 [4,1—6,0]° (Т=0,0, Р=0,000), что свидетельствует о повышении риска нарушений нутритивного статуса пациентов.

Одним из методов оценки адекватности фактического питания служит исследование основного обмена [2]. Колебания значений основного обмена у пациентов во время лечения в стационаре были значимы (χ^2 =66,2, P=0,000), что обусловлено динамичной перестройкой ферментного статуса. На фоне полного голодания пациентов 1-й группы в течение первого периода стационарной терапии отмечено снижение основного обмена на 52,0 [32,0—53,0] ккал с 1586,0 [1385,0—1675,0] до 1534,0 [1352,0—1643,0] ккал/сут (T=0,0, P=0,000) к 3—4-м суткам.

В течение второго периода стационарного лечения потеря массы тела у пациентов 1-й группы составила 1,2 [1,0—1,3] кг. Уменьшение массы тела у пациентов происходило в большей мере (P<0,01) за счет потерь жира — 0,7 [0,6—1,0] кг и в меньшей степени за счет ТМТ — 0,4 [0,2—0,6] кг. Величина АКМ у обследованных увеличилась на 0,3 [0,2—0,3] кг, что связано с увеличением содержания белков в рационах пациентов (см. табл. 2).

За весь период стационарного лечения величины потерь ТМТ, АКМ, ЖМТ у пациентов 1-й группы составили: ТМТ — 1,4 [1,1—1,6] кг, АКМ — 0,4 [0,3—0,7] кг, ЖМТ — 1,4 [0,9—1,6] кг. Потеря массы тела у них за весь период стационарного лечения равна 2,7 [2,6—2,8] кг.

Значение ФУ у пациентов данной группы к моменту выписки снизилось до 5,0 [4,1—5,9]° по сравнению со значением на 4—5-e сутки (P>0,05).

В течение второго периода стационарного лечения у пациентов 1-й группы отмечалось

статистически значимое увеличение основного обмена к 6—7-м суткам с 1534,0 [1352,0—1643,0] до 1573,0 [1379,0—1663,0] ккал/сут (Т=69,0, Р=0,000), что обусловлено перестройкой ферментного статуса пациентов по мере увеличения энергетической ценности рационов. К концу лечения основной обмен снизился до 1559,0 [1367,0—1652,0] ккал/сут по сравнению со значением на 6—7-е сутки (Т=5,0, Р=0,000).

Состав тела пациентов 2-й группы на момент поступления в отделение стационара был таким: содержание жира в организме составляло 22,6 [20,7—24,6)%, ТМТ — 77,4 [75,4—79,3]%. Недостаточное содержание АКМ в организме зарегистрировано у 27 (77,2%) пациентов, значения АКМ соответствовали полу и возрасту у 8 (22,8%) пациентов группы.

Динамика изменений компонентного состава тела пациентов 2-й группы представлена в табл. 3.

Уменьшение массы тела у пациентов 2-й группы в первый период стационарного лечения на 1,0 [1,0—1,2] кг в большей мере (P<0,01) происходило за счет ЖМТ — 0,7 [0,5—1,0] кг, за счет ТМТ — 0,4 [0,3—0,5] кг. В течение первых 4—5-и сут величина АКМ у пациентов 2-й группы достоверно уменьшилась на 0,4 [0,3—0,4] кг.

ФУ, оцененный у пациентов указанной группы в 1—2-е сутки от момента поступления в стационар, свидетельствовал о том, что у 18 (51,4%) пациентов отсутствовал риск нарушений нутритивного статуса, 15 (42,9%) пациентов имели повышенный риск, 2 (5,7%) — высокий. Величины ФУ у пациентов 2-й группы при лечении в стационаре значимо колебались (χ^2 =58,4, P=0,000). Данный показатель снизился с 5,6 [4,9—6,4] до 5,1 [4,5—6,0]° (T=0,0, P=0,000) к 4—5-м сут.

Таблица 3

Изменение компонентного состава тела у пациентов 2-й группы

Показатель	E	Время исследования, сут			Достоверность
T IORASA TEJIB	1—2-e	4—5-e	–5-е накануне выписки		различий
ЖМТ, кг	16,1 [12,6—18,3]	15,5 [11,8—17,4]	15,0 [11,7—16,8]	χ^2 =69,5, P=0,000	T ₁₋₂ =0,0, P=0,000, T ₂₋₃ =0,0, P=0,000
ТМТ, кг	53,4 [45,8—56,7]	53,0 [45,6—56,3]	53,0 [45,0—56,1]	χ^2 =63,2, P=0,000	T ₁₋₂ =0,0, P=0,000, T ₂₋₃ =36,0, P=0,000
АКМ, кг	26,5 [23,4—29,3]	26,2 [23,1—28,7]	26,4 [23,2—29,1]	χ ² =64,8, P=0,000	T ₁₋₂ =0,0, P=0,000, T ₂₋₃ =61,0, P=0,000

Колебания значений основного обмена у пациентов во время лечения в стационаре были значимы (χ^2 =64,5, P=0,000). На фоне неполного голодания у пациентов 2-й группы в течение первого периода терапии отмечено снижение основного обмена на 45 [23,0—48,0] ккал с 1564,0 [1426,0—1698] до 1519,0 [1402,0—1675,0] ккал/сут (T=0,0, P=0,000)) к 3—4-м суткам.

Потеря массы тела у лиц данной группы во второй период стационарного лечения составила 0,7 [0,6—0,8] кг. Уменьшение массы тела в данный период лечения происходило в большей мере (P<0,01) за счет потерь жира — 0,5 [0,3—0,7] кг и в меньшей степени за счет ТМТ — 0,2 [0,2—0,3] кг. Величина АКМ у пациентов увеличилась на 0,2 [0,2—0,3] кг (см. табл. 3).

За весь период стационарного лечения величины потерь массы тела, ТМТ, АКМ и ЖМТ у пациентов 2-й группы составили: массы тела — 1,8 [1,6—2,0) кг, ТМТ — 0,6 [0,5—0,7] кг, АКМ — 0,2 [0,1—0,2] кг, ЖМТ — 1,2 [1,0—1,6] кг, что статистически значимо меньше потерь у пациентов 1-й группы ($U_{\text{масса т}}$ =44,0, P=0,000; $U_{\text{ТМТ}}$ =81,0, P=0,000; $U_{\text{АКМ}}$ =107,5, P=0,000; $P_{\text{ЖМТ}}$ >0,05).

Значение ФУ у пациентов данной группы к моменту выписки несколько увеличилось до 5,2 [4,6—6,1)° по сравнению со значением на 4—5-е сут (P>0,05).

В течение второго периода лечения отмечалось статистически значимое увеличение основного обмена у пациентов 2-й группы к 6—

7-м суткам: с 1519,0 [1402,0—1675,0] до 1551,0 [1422,0—1692,0] ккал/сут (Т=79,0, Р=0,000), что обусловлено перестройкой ферментного статуса пациентов. К концу лечения основной обмен несколько снизился до 1548,0 [1419,0—1683,0] ккал/сут (Т=71,0, Р=0,000).

При исследовании состава тела у пациентов 3-й группы на момент поступления в отделение стационара установлено, что содержание жира в организме составляло 16,9 [13,0—21,9]%, ТМТ — 83,1 [78,9—87,0]%. У 20 (50,0%) пациентов группы показатели АКМ не соответствовали нормативным значениям, у оставшейся части пациентов (50,0%) — соответствовали полу и возрасту.

Изменение компонентного состава тела у пациентов 3-й группы представлено в табл. 4.

Значения показателей состава тела у лиц 3-й группы в течение стационарного лечения значимо колебались и имели достоверную положительную динамику. В ходе исследований установлено, что увеличение массы тела у пациентов данной группы в первые 5—6 сут стационарного лечения (на 0,7 [0,6—0,8] кг) в большей мере (P<0,01) происходило за счет ТМТ — 0,4 [0,3—0,5] кг, за счет ЖМТ — на 0,3 [0,1—0,4] кг. Величина АКМ за первые 5—6 сут повысилась на 0,4 [0,2—0,7] кг.

Значения ФУ, оцененные у пациентов 3-й группы на 1—2-е сутки стационарного лечения свидетельствовали об отсутствии риска нарушений нутритивного статуса у 20 (50,0%)

Изменение компонентного состава тела у пациентов 3-й группы

Таблица 4

Показатель		Время исследования			Достоверность
TIONASATCIB	1—2 сутки	5—6 сутки	накануне выписки	Влияние	различий
ЖМТ, кг	10,9 [8,3—15,5]	11,1 [8,5—15,9]	11,4 [8,9—16,2]	χ^2 =52,5, P=0,000	T ₁₋₂ =139,0, P=0,000, T ₂₋₃ =14,5 P=0,000
ТМТ, кг	51,9 [47,5—57,8]	52,6 [47,9—58,6]	52,8 [48,6—58,8]	χ^2 =68,5, P=0,000	T ₁₋₂ =35,5, P=0,000, T ₂₋₃ =40,0, P=0,000
АКМ, кг	26,9 [25,2—32,7]	27,6 [25,5—32,9]	27,9 [25,7—33,6]	χ ² =75,6, P=0,000	T ₁₋₂ =1,5, P=0,000, T ₂₋₃ =0,0, P=0,000

пациентов, повышенный риск имели 16 (40%) пациентов, 4 (10,0%) пациента — высокий. Величины ФУ в течение лечения в стационаре у обследованных указанной группы значимо колебались: χ^2 =67,4, P=0,000. Определено достоверное увеличение значений ФУ: с 5,8 [5,0—6,5] до 5,9 [5,2—6,6]° (T=75,0, P=0,000) к 5—6-м сут стационарного лечения.

Колебания значений основного обмена у пациентов 3-й группы в течение лечения в стационаре были значимы (χ^2 =80,0, P=0,000), что обусловлено динамичной перестройкой ферментного статуса. Результаты изучения динамики основного обмена у пациентов указанной группы заметно отличались от значений основного обмена у пациентов 1-й и 2-й групп. Основной обмен у пациентов 3-й группы статистически значимо увеличился с 1522,0 [1425,5—1636,0] до 1539,2 [1434,5—1650,0] ккал/сутки (T=0,0, P=0,000) к 3—4-м сут лечения.

Увеличение массы тела у пациентов 3-й группы во второй период стационарного лечения на 0,8 [0,7—0,9] кг происходило в большей мере (P<0,01) за счет жирового компонента — 0,5 [0,3—0,6] кг и в меньшей степени за счет ТМТ — 0,3 [0,2—0,4] кг. Величина АКМ увеличилась на 0,2 [0,1—0,5] кг (см. табл. 4). Повышение АКМ при стационарном лечении свидетельствует об адекватном обеспечении пациентов белком с рационом питания.

Определено достоверное увеличение значений ФУ у пациентов 3-й группы к моменту выписки с 5.9 [5.2-6.6] до 6.3 [5.3-6.7]° (T=0.0, P=0.001).

Основной обмен статистически значимо увеличился с 1539,2 [1434,5—1650,0] (на 3— 4-е сутки) до 1556,0 [1453,5—1664,0] ккал/сут (Т=0,0, Р=0,000) к 6—7-м сут. К моменту выписки пациентов основной обмен достоверно снизился до 1542,0 [1439,0—1644,0] ккал/сут (Т=5,1, Р=0,000). Постепенное повышение основного обмена у пациентов 3-й группы к 6—7 сут стационарного лечения обусловлено перестройкой ферментного статуса пациентов на фоне проведения нутритивной поддержки при помощи специализированного продукта диетического питания. Белковый и жировой компоненты продукта представлены в легкоусвояемой форме (гидролизат белка молочной сыворотки, среднецепочечные триглицериды соответственно), что позволило предотвратить потери эндогенного белка и провести адекватную потребностям организма пациента нутритивную поддержку, не повышая функциональную нагрузку поджелудочной железы.

Таким образом, исследование динамики состава тела у пациентов с XП является критерием необходимости проведения нутритивной поддержки.

Адекватная потребностям организма пациентов нутритивная поддержка с использованием специализированного продукта диетического питания, содержащего гидролизат белка молочной сыворотки и среднецепочечные триглицериды, способствует предотвращению катаболизма эндогенных белков.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Казюлин А. Н. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2007.— № 5.— С. 67—74.
- 2. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела.— М., 2009.
- 3. Kyle G. U., Bosaeus I., De Lorenzo A. D. // Clin. Nutr.— 2004.— Vol. 23.— P. 1226—1243.
- 4. Lukaski H., Siders W., Nielsen E., Hell C. // Am. J. Clin. Nutr.— 1994.— Vol. 59.— P. 578—585.
- 5. Llames L., Baldomero V., Iglesias M. L. // Nutricion Hospitalaria.— 2013.— Vol. 28.— P. 286—294.
- 6. Selberg O., Selberg D. // Eur. J. Appl. Physiol.— 2002.— Vol. 86.— P. 509—516.

Поступила 12.06.15.

BODY COMPOSITION AND BASAL METABOLISM DYNAMICS IN COURSE OF NUTRITIVE SUPPORT OF PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS

N. V. Ryabova

Objective. Study of data on the body composition and basal metabolism of patients suffering from chronic pancreatitis and substantiation of their usage as reliable indications for nutritive support were the objectives of the work.

Materials and methods. The bioimpedance method was used for studying the body composition and basal metabolism.

Results. Patients suffering from chronic pancreatitis in the exacerbation stage were found to demonstrate trophic failure its severity depending on the negative nitric balance degree, the lean and active cellular masses values. The patient's body adequate support by nutrients was shown to favor the endogenous protein catabolism prevention and the body mass gain including the lean and the active cellular masses.

Key words: chronic pancreatitis, nutritive support, body composition, bioimpedance method.

Адрес для корреспонденции:

Рябова Надежда Владимировна.

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 365-71-60.

О. А. СУДЖАЕВА

ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ЦИТОПРОТЕКТОРА ТРИМЕТАЗИДИНА В ОПТИМАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

РНПЦ «Кардиология» Минздрава Республики Беларусь

Приведен обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. по ведению пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий (БКА) и их отличия от Рекомендаций ESC 2006 г. по ведению пациентов со стабильной стенокардией. Обсуждаются основные подходы к оптимальной медикаментозной терапии, принимающие во внимание как влияние на клиническое течение заболевания и прогноз, так и соотношение «риск/польза» для каждого лечебного или диагностического вмешательства. Определено место триметазидина в качестве препарата первой и второй линии в лечении пациентов со стабильной БКА. Рассмотрены некоторые подходы к лечению больных, имеющих сочетанную патологию, например, стабильную БКА и хроническую сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет.

Ключевые слова: стенокардия, стабильная болезнь коронарных артерий, оптимальная медикаментозная терапия, триметазидин, сочетанная патология.

В 2013 г. опубликованы новые Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий (БКА), целью которых явились обобщение и оценка новых данных, помощь практическим врачам в выборе наилучшей стратегии ведения конкретного пациента. При этом во внимание приняты как влияние на симптомы заболевания и прогноз, так и соотношение риск/польза для каждого лечебного или диагностического вмешательства [1].

Предыдущие Рекомендации ESC 2006 г. были посвящены ведению пациентов со стабильной стенокардией [2]. Документ 2013 г. ориентирован на ведение пациентов со стабильной БКА [1], то есть сфера влияния существенно расширена и новые рекомендации распространяются на следующие категории пациентов:

— лица с типичной болью в груди или с другими симптомами, возможно, связанными с БКА, например, с одышкой;

- лица с симптомами подтвержденной БКА с обструкцией коронарных артерий или без нее, у которых симптомы в настоящее время отсутствуют в связи с лечением и которые нуждаются в постоянном наблюдении;
- лица, которые впервые сообщили о симптомах и которые расцениваются как уже имеющие хроническое стабильное заболевание (то есть при сборе анамнеза установлено, что симптомы имеют место в течение нескольких месяцев) [1].

С точки зрения патофизиологии ишемия миокарда при стабильной БКА возникает в результате преходящего дисбаланса между доставкой крови и метаболическими потребностями сердца вследствие не только стенозирующего атеросклероза, которому в предыдущих рекомендациях отводилась ключевая роль, но и по причине микроваскулярной дисфункции, спазма коронарных артерий или их сочетания [1]. Проявления ишемии миокарда возникают в определенной временной последовательности: сначала увеличивается концентрация ионов водорода и калия в венозной крови ишемизированной зоны, далее появляется диастолическая, позже систолическая дисфункции миокарда и региональные нарушения движения стенок сердца, и только после этого развиваются изменения сегмента ST и/или зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ) [3]. Появление современных радионуклидных (визуализационных) методов исследования позволяет выявить изменения миокарда, начиная с нарушения перфузии, что объясняет их большую информативность в диагностике стабильной БКА по сравнению с электрокардиографическими методами (табл. 1).

В соответствии с современными представлениями важным в ведении пациентов со стабильной БКА является не только констатация факта ее наличия, но и стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также оценка прогноза.

При клиническом обследовании пациента с подозрением на стабильную БКА для определения дальнейшего объема исследований и плана лечения рекомендовано установление претестовой вероятности (ПТВ) наличия БКА с учетом пола, возраста, симптомов и их типичности (табл. 2) [7].

Диагностическая значимость тестов, используемых для установления наличия стабильной БКА [4—6]

Таблица 1

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Тест с ФН с контролем ЭКГ	45—50	85—90
Тест с ФН с контролем эхоКГ	80—85	80—88
Тест с ФН с контролем SPECT	73—92	63—87
Стресс-эхоКГ с добутамином	79—83	82—86
Стресс-МРТ с добутамином	79—88	81—91
Стресс-эхоКГ с вазодилататорами	72—79	92—95
Стресс-SPECT с вазодилататорами	90—91	75—84
Стресс-МРТ с вазодилататорами	67—94	61—85
КТА коронарных артерий	95—99	64—83
Стресс-РЕТ с вазодилататорами	81—97	74—91

П р и м е ч а н и я. ФН — физическая нагрузка; эхоКГ — эхокардиография; SPECT— однофотонная эмиссионная компьютерная томография; MPT — магнитно-резонансная томография; KTA — компьютерная томографическая ангиография; PET— позиционная эмиссионная томография.

Значение ПТВ менее 15% свидетельствует о низкой, 15—85% — о промежуточной и более 85% — о высокой вероятности наличия у пациента стабильной БКА [7]. Вычисление ПТВ позволяет выбрать оптимальную диагностическую и лечебную тактику, снизить риск осложнений для пациента при проведении инвазивных методов обследования и расходы системы здравоохранения в целом, а также позволяет оптимизировать объем и сроки оказания специализированной интервенционной или кардиохирургической помощи. Для этого рекомендовано использование пошагового подхода при ведении пациента с подозрением на наличие стабильной БКА:

Шаг 1. Провести клиническую оценку вероятности наличия у пациента стабильной БКА с использованием табл. 2.

Шаг 2. Провести неинвазивное обследование для установления диагноза стабильной БКА (наличие обструктивного или необструктивного атеросклеротического процесса).

Шаг 3. При установлении диагноза стабильной БКА назначить оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и стратифицировать риск развития неблагоприятных событий [1].

У лиц с низким риском развития неблагоприятных событий и низкой ПТВ более оправданной будет консервативная тактика диагностики и лечения. У пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий необходимо как можно более раннее проведение инвазивных диагностических методов — коронароангиографии (КАГ), внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий и первоочередное проведение реваскуляризации

Клиническая претестовая вероятность* наличия БКА у пациентов со стабильными симптомами боли в грудной клетке, % [цит. по 7]

Таблица 2

Возраст, лет	Типичн	ая боль	Атипичная боль		Неангинальная боль	
Dospaci, nei	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30—39	59	28	29	10	18	5
40—49	69	37	38	14	25	8
50—59	77	47	49	20	34	12
60—69	84	58	59	28	44	17
70—79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

 Π р и м е ч а н и я. * Вероятность наличия обструктивного атеросклероза коронарных артерий отражает оценку у пациентов в возрасте 35, 45, 55, 65, 75 и 85 лет:

ПТВ<15% — ведение пациентов без дальнейшего обследования;

ПТВ 15—65% — рекомендовано проведение стресс-эхоКГ по возможности в качестве 1-го метода. Если локальное значение метода и его доступность позволяют использовать неинвазивный метод визуализации для подтверждения ишемии миокарда, это было бы предпочтительным, учитывая достаточно высокие диагностические возможности таких методов, а также опасения по поводу воздействия излучения у молодых пациентов;

ПТВ 66—85% — должен быть использован неинвазивный метод визуализации для функциональной оценки с целью установления диагноза стабильной БКА;

. ПТВ>85% — можно считать, что у пациента есть стабильная БКА, необходимо только провести стратификацию риска.

миокарда. Отсутствие своевременной реваскуляризации миокарда способствует повышению риска развития неблагоприятных событий и ухудшению прогноза выживаемости у данной категории пациентов.

В разных рекомендациях, регистрах, клинических исследованиях под «риском развития событий» подразумеваются смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, развитие инфаркта миокарда (ИМ) или хронической сердечной недостаточности (ХСН), потребность в госпитализации и т. д.

В последнее время подход к стратификации риска претерпел существенные изменения. В Рекомендациях 2006 г. идентификация «риска события» основывалась на вычислении индекса Дьюка по результатам тредмил-теста, а пороговым считался ежегодный риск сердечнососудистой смерти 2%. Если по результатам тредмил-теста риск смерти составлял более 2%, рекомендовалось проведение КАГ и реваскуляризации миокарда [2]. В Рекомендациях 2013 г. за высокий риск развития событий принимают ежегодную вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более 3% в год (табл. 3).

После установления диагноза стабильной БКА и определения риска выбор лечебного

подхода (консервативный, интервенционный или хирургический) осуществляется в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке.

Крайне важным является тот факт, что у лиц с поражением крупных коронарных артерий, ответственных за кровоснабжение большой зоны миокарда, использование комбинированной стратегии (ОМТ+реваскуляризация миокарда) за счет улучшения имеющихся или формирования других путей перфузии миокарда оказывает дополнительное положительное влияние на прогноз [1].

С позиции медицины, основанной на доказательствах, фармакотерапия у лиц со стабильной БКА должна преследовать две цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий [1].

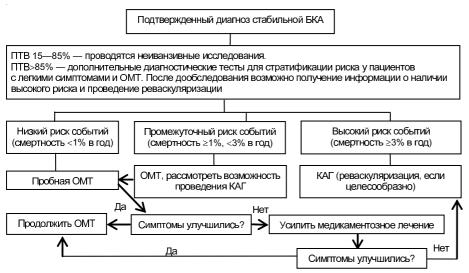
Для предотвращения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшения прогноза необходимо комплексное влияние на прогрессирование атеросклероза, стабилизацию атеросклеротической бляшки за счет уменьшения воспаления и предотвращение тромбоза в случае разрыва или эрозии бляшки [1]. «Идеальное» лекарственное средство для лечения стабильной БКА должно удовлетворять обоим требованиям.

Риск развития неблагоприятных событий (смерти) от ССЗ по данным различных диагностических тестов [цит. по 1]

Таблица 3

Метод исследования	Риск	Результат
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой	Высокий Промежуточный Низкий	Смертность от ССЗ>3% в год Смертность от ССЗ 1—3% в год Смертность от ССЗ<1% в год
Методы визуализации ишемии	Высокий Промежуточный Низкий	Площадь ишемии >10% — для SPECT, для MPT ≥2/16 сегментов с новыми дефектами перфузии или ≥3 сегментов с дисфункцией миокарда, индуцированной введением допамина; ≥3 сегментов левого желудочка (ЛЖ) по данным стресс-эхоКГ Площадь ишемии 1—10% или любая ишемия, менее выраженная, чем при высоком риске по данным MPT или стресс-эхоКГ Нет ишемии
КТА коронарных артерий*	Высокий Промежуточный Низкий	Значимое 3-сосудистое поражение с проксимальными стенозами, стеноз ствола левой коронарной артерии или проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви Одно или несколько значимых поражений в 1 коронарной артерии и более (крупные артерии или стеноз в проксимальном отделе), но не из категории высокого риска Неизмененные коронарные артерии или диагностически незначимые бляшки

*Необходимо учесть возможность пересмотра в сторону увеличения категории риска при выявлении значимого многососудистого поражения по данным КТА коронарных артерий у пациентов с высокой или промежуточной ПТВ (≥50%) и/или с тяжелым диффузным или локальным кальцинозом коронарных артерий; рассмотреть возможность дополнительного проведения стресс-теста при решении вопроса о необходимости проведения КАГ у пациентов без тяжелых симптомов.



Алгоритм ведения пациентов с установленной стабильной БКА [1]

К сожалению, на практике это не всегда достижимо. Наиболее убедительные доказательства о положительном влиянии на прогноз у пациентов со стабильной БКА имеются для ацетилсалициловой кислоты (АСК) [9, 10], статинов [11], у некоторых категорий пациентов для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [12, 13]. Однако ни один из вышеперечисленных препаратов не оказывает влияния на симптомы стенокардии. С другой стороны, препараты, улучшающие симптомы стенокардии (нитраты, метаболические препараты и т. д.), не имеют достаточной доказательной базы о положительном влиянии на прогноз при стабильной БКА. Это диктует необходимость комплексного подхода к назначению OMT.

Для всех пациентов с установленным диагнозом БКА или с подозрением на ее наличие рекомендовано начинать лечение с изменения образа жизни, регулярного выполнения физических упражнений и обучения пациента и его родственников [1]. Для улучшения прогноза у всех пациентов со стабильной БКА должна назначаться АСК в низких дозах (75—100 мг) (ІА), при ее непереносимости — клопидогрель (ІВ) [14]. Статины рекомендованы у всех пациентов (IA). У лиц, имеющих сопутствующие XCH, сахарный диабет (СД) или артериальную гипертензию (АГ), для улучшения прогноза рекомендовано использование иАПФ, при их непереносимости — антагонистов рецепторов альдостерона (ІА) [1].

Для устранения симптомов при стабильной БКА используются антиишемические препара-

ты. Все они имеют различную доказательную базу в плане влияния на прогноз, вследствие этого в Рекомендациях ESC 2013 г. их разделяют на препараты первой и второй линии.

К препаратам первой линии относятся короткодействующие нитраты — для лечения и профилактики приступов стенокардии (IB) [2], бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты ионов кальция (АК) (IA) [2, 15].

При недостаточной эффективности препаратов первой линии целесообразно

добавление одного из препаратов второй линии, к которым относятся нитраты пролонгированного действия, ивабрадин, никорандил, ранолазин (IIa, B) [2]. В качестве препарата второй линии может также использоваться триметазидин (IIb, B) [16, 17].

Даже у пациентов с отсутствием симптомов, имеющих большие (более 10%) зоны ишемии миокарда, по данным визуализационных тестов (см. табл. 3), следует назначить БАБ (IIa, C). У пациентов с вазоспастической стенокардией в качестве препаратов первой линии выступают АК и нитраты, назначения БАБ необходимо избегать (IIa, B) [2, 18].

Триметазидин (в большинстве клинических исследований, приведенных в Рекомендациях ESC, использован предуктал или его форма с модифицированным высвобождением (предуктал MR, предуктал MB) также относится к классу антиишемических препаратов, но в отличие от БАБ, АК и нитратов он обладает метаболическим, а не гемодинамическим действием. Данный вывод сделан на основании результатов исследований, в которых было установлено, что у лиц, получавших триметазидин, в ходе лечения основные гемодинамические параметры — ЧСС и двойное произведение — существенно не изменялись [16, 17].

Особенность более современного препарата триметазидина — предуктала MR — модифицированное высвобождение (modified reliese), что обеспечивает длительный период полувыведения, контролируемое высвобождение действующего вещества, стабильное антиишеми-

ческое действие на протяжении 1 сут, надежную защиту от ишемии даже в утреннее время, а также удобный для пациента 2-кратный прием [19].

Механизм действия триметазидина связан с подавлением бета-окисления жирных кислот, усилением окисления пирувата, являющегося метаболитом глюкозы в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата, уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция [20].

В отличие от других метаболических цитопротекторов триметазидин удаляет жирные кислоты из цитоплазмы и стимулирует их встраивание в фосфолипиды плазматической мембраны, что способствует восстановлению барьерных свойств последних, стабилизирует ионный гомеостаз и электрическую активность кардиомиоцитов [19].

Еще один позитивный эффект триметазидина — антиоксидантный, он может быть связан с уменьшением уровня маркеров окислительного стресса в системном кровотоке, таких как малональдегид и гидропероксиды.

Немаловажным свойством триметазидина (особенно при стенокардии, развивающейся в отсутствие гемодинамически значимых стенозов за счет микроваскулярной дисфунции, коронарного спазма или их сочетания) является способность улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию [19].

Среди других возможных механизмов действия триметазидина стоит упомянуть влияние на внутрикоронарную агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызываемые АДФ, норадреналином и коллагеном. Антиагрегантный эффект может также быть связан с поступлением и накоплением ионов кальция в тромбоцитах [19].

В Рекомендациях ESC 2013 г. отмечено, что триметазидин не изучался в крупных исследованиях с оценкой исходов у пациентов со стабильной БКА, то есть не установлено влияние препарата на прогноз [1].

В этой связи весьма интересны данные J. P. Ribeiro, опубликовавшего результаты 6 мета-анализов исследований, проведенных у 20 000 пациентов с ХСН и стабильной БКА [21]. Установлено, что у пациентов с ХСН прием триметазидина способствовал улучшению функционального состояния и функции ЛЖ, а также снижению смертности [21]. При этом триметазидин способствовал улучшению толерант-

ности к ФН (ТФН) и уменьшению симптомов стенокардии.

В 2003 г. М. Marzilli и W. W. Klein опубликовали результаты мета-анализа 12 исследований, проведенных у 868 пациентов. Установлено, что триметазидин, как при использовании его в качестве монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии, способствовал увеличению времени выполнения физической нагрузки до появления диагностически значимой депрессии сегмента ST, а также уменьшению количества приступов стенокардии в течение недели [22].

Позже А. Сіарропі и соавт. провели мета-анализ данных 23 исследований у 1378 пациентов со стабильной стенокардией [23]. В сравнении с плацебо препарат способствовал уменьшению числа приступов стенокардии в неделю, снижению потребности в приеме нитроглицерина, а также уменьшению появления стрессиндуцированной ишемии миокарда.

С практической точки зрения целесообразно рассмотреть отдельно клинические ситуации, когда триметазидин может быть добавлен к препарату первой линии в качестве препарата второй линии, а также ситуации, когда триметазидин можно использовать в качестве препарата первой линии для лечения стабильной БКА.

Эффективность триметазидина в качестве препарата второй линии в составе комбинированной ОМТ доказана в 11 клинических исследованиях [24]. Триметазидин способствовал увеличению антиангинального действия дилтиазема [25, 26] и нифедипина. Присоединение триметазидина к комбинированной терапии дилтиаземом и изосорбида динитратом способствовало улучшению клинического течения и ТФН [24].

Эффективность комбинации БАБ и триметазидина изучена в исследованиях W. Ruzyllo и соавт. (TRIMPOL II) [27], P. Sellier и соавт. [28], C. Vitale и соавт. (VASCO) [29].

В исследование Р. Selier и соавт. включены 223 пациента со стабильной стенокардией (анамнез заболевания в среднем 56,3±72,1 мес). Большинство пациентов (68,6%) имели ІІ функциональный класс согласно общепринятой Канадской классификации стенокардии; до включения в исследование 46,8% мужчин и 50,0% женщин перенесли ИМ, у 53,2% мужчин и 65,0% женщин ранее была проведена КАГ. Данное ис-

следование было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым и плацебоконтролируемым. В него включены пациенты, у которых на фоне приема атенолола в дозе 50 мг/сут сохранялись приступы стенокардии и/или ишемия миокарда при нагрузочных тестах. В качестве препарата второй линии был добавлен триметазидин с модифицированным высвобождением (предуктал MR) в дозе 70 мг/сут или плацебо. Через 2 мес комбинированной ОМТ у лиц, принимавших предуктал MR, выявлено улучшение ТФН по данным стресс-теста: ишемия миокарда и/или стенокардия появлялись позже, чем у принимавших плацебо [28].

Исследование TRIMPOL II также было рандомизированным, двойным слепым и плацебоконтролируемым. У лиц с симптомами стенокардии на фоне приема метопролола 50 мг 2 раза/сут были добавлены предуктал 60 мг/сут или плацебо. Через 12 нед у пациентов, принимавших метопролол+предуктал, выявлено увеличение времени до появления ишемии миокарда и/или стенокардии при тредмил-тесте, меньшее число приступов стенокардии, меньшая потребность в дополнительном приеме нитроглицерина и препаратов, влияющих на ЧСС, по сравнению с лицами, принимавшими метопролол и плацебо [27].

Существует немало доказательств сопоставимого антиангинального действия триметазидина по сравнению с препаратами первой линии — БАБ и АК [24].

В исследовании VASCO не выявлено ни улучшения ТФН, ни более благоприятного клинического течения стенокардии у лиц, принимавших атенолол и предуктал MR в дозе 70 мг/сут, по сравнению с принимавшими атенолол и плацебо. Однако при анализе post hoс установлено, что эффект все же имел место, но при использовании предуктала MR в большей дозе — 140 мг/сут. Особенно выраженным было улучшение ТФН и симптомов стенокардии в подгруппе пациентов, имевших сопутствующую XCH [29].

Вышеизложенные результаты субанализа исследования VASCO крайне важны — они открывают новую перспективу использования триметазидина у лиц, имеющих сочетанную патологию — стабильную БКА и ХСН, поскольку на практике изолированная стенокардия встречается довольно редко. Зачастую пациенты со стабильной БКА полиморбидны, то

есть имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний или состояний, когда назначение БАБ в качестве препаратов первой линии невозможно. Среди таких состояний наиболее распространенными и клинически значимыми являются ХСН, СД, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипотония, брадикардия и т. д. В этих случаях, согласно современным Рекомендациям ESC, «в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и переносимости возможно использовать препараты второй линии в качестве препаратов первой линии» (IC) [1]. На этих клинических ситуациях целесообразно остановиться отдельно.

X. Zhou и J. Chen провели мета-анализ 19 рандомизированных клинических исследований с целью оценки возможности использования триметазидина при наличии XCH. Установлено, что на фоне приема триметазидина отмечалось улучшение симптомов XCH и миокардиальной функции, уменьшалась потребность в госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам, а также снижалось содержание мозгового натрийуретического пептида (BNP) и С-реактивного белка в плазме крови [30].

G. Fragasso и соавт. при анализе результатов рандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности длительного приема триметазидина у лиц с ХСН, установили, что на фоне приема препарата имело место уменьшение функционального класса ХСН, а также улучшение сократимости миокарда ЛЖ [31].

Смертность от ССЗ у лиц с СД выше, чем у пациентов без диабета, в 3 раза у мужчин и в 2,5 раза — у женщин [32]. Подходы к ОМТ стенокардии у данной категории пациентов по-прежнему не определены, так как использование только антиангинальных препаратов с гемодинамическим действием не всегда достаточно эффективно и/или не достаточно хорошо переносится. Механизм действия триметазидина заключается в активации в миокарде метаболизма глюкозы, а также в улучшении эндотелиальной функции коронарных артерий. Преимущественное использование в качестве энергетического субстрата глюкозы вместо свободных жирных кислот, по-видимому, оказывает дополнительный эффект у лиц с СД [32].

Например, в исследовании H. Szwed и соавт. (TRIMPOL I) отмечается, что прием триметази-

дина в течение 4 нед оказывал более выраженное положительное действие на ТФН и симптомы стенокардии именно у лиц с СД [33]. Выявлено также значительное уменьшение концентрации эндотелина 1, что подтверждает влияние препарата на вазодилатацию.

У пожилых пациентов, как правило, наблюдается более высокая распространенность сопутствующих заболеваний. Диагностика стабильной БКА затруднена, так как довольно часто имеют место атипичные симптомы стенокардии и невозможно провести нагрузочные тесты для верификации стабильной БКА и ее функционального класса. Кроме того, возраст является критерием исключения из многих рандомизированных исследований, вследствие чего эффективность тех или иных вмешательств у пожилых изучена недостаточно, на данную часть популяции экстраполируются результаты, полученные у более молодых лиц.

В этой связи интересным представляется субанализ исследования TRIMPOL I, проведенный F. Kolbel и соавт. [34] и G. Marazzi и соавт. [35]. У пожилых пациентов на фоне приема триметазидина отмечалось улучшение переносимости нагрузки и уменьшение симптомов стенокардии.

В исследовании С. Б. Фитилева и соавт. (TRIMEP — Trimetazidine in Elderly People), включавшем лиц в возрасте 65—80 лет со стабильной стенокардией II—III функционального класса, отмечено, что прием предуктала в течение 1 мес также способствовал уменьшению частоты приступов стенокардии, увеличению продолжительности выполнения нагрузочного теста и снижению частоты выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда [36]. Отмечено также улучшение качества жизни. Кроме того, комбинация пропранолола с предукталом оказалась более эффективной, чем БАБ с нитратами.

В исследование Р. Г. Оганова и соавт. (ПАРАЛЛЕЛЬ) были включены пациенты старше 60 лет, имеющие сопутствующий СД или перенесенный инсульт [37]. Добавление триметазидина модифицированного высвобождения к БАБ обеспечило более выраженный антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата.

В Рекомендациях ESC 2013 г. к отдельной категории отнесены пациенты со стабильной БКА, имеющие исходно низкое артериальное давление. В этом случае рекомендовано начи-

нать антиангинальную терапию с малых доз, отдавая предпочтение препаратам с минимальным воздействием на уровень артериального давления, таким как ивабрадин (у лиц с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин [1].

Еще одной нозологической формой, попадающей во внимание врача-терапевта, является ХОБЛ. Распространенность сочетания хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) и ХОБЛ достигает 62% у лиц старших возрастных групп [38]. Данный факт, возможно, объясняется наличием общих факторов риска, в частности курения.

Вопросы ОМТ при наличии ХИБС и ХОБЛ попрежнему остаются актуальными и в какой-то мере спорными. При данном сочетании гипоксия миокарда, вызванная коронарной патологией, утяжеляется альвеолярной гипоксией. У данной категории пациентов зачастую отмечается плохая переносимость БАБ, эффективность АК оказывается недостаточной. Кроме того, и БАБ, и недигидропиридиновые АК могут способствовать снижению сократительной функции миокарда ЛЖ. Вышеизложенное обусловливает необходимость использования в качестве базисной терапии препаратов, которые защищают клетку от неблагоприятных последствий ишемии, не влияя негативно на сократительную способность [38].

В литературе стали высказываться мнения о целесообразности включения препаратов с метаболическим действием в комплексную терапию у лиц с ХИБС и ХОБЛ [39—41]. Показано, что прием триметазидина способствует нормализации давления в легочной артерии, одновременно улучшая функцию миокарда как левого, так и правого желудочков [42].

Влияние предуктала МВ на ишемию и контрактильную способность миокарда, гемодинамику малого круга кровообращения у лиц со стабильной стенокардией и ХОБЛ изучено Н. Ю. Григорьевой [43]. В результате 4-недельного приема предуктала МВ наблюдались уменьшение общего числа эпизодов и выраженность депрессии сегмента ST (в том числе и безболевой) по данным суточного мониторирования ЭКГ, средняя ЧСС не изменилась, уменьшилось число желудочковых экстрасистол. По данным эхоКГ, несколько улучшилась сократимость миокарда ЛЖ, уменьшились размеры и объемы ЛЖ. При этом улучшились показатели функции внешнего дыхания, уменьшилась

имевшая место исходно активация перекисного окисления липидов [43].

В заключительном разделе Рекомендаций ESC 2013 г. по ведению пациентов со стабильной БКА отмечено, что они не лишены недостатков, связанных с доступными доказательствами и неопределенностью по поводу оптимальных методов визуализации, а также того, какой фармакологический подход является наилучшим и какова реальная польза от реваскуляризации миокарда [1].

Кроме того, Рекомендации, формирующиеся в основном на базе результатов многоцентровых исследований, не могут учесть все ситуации, которые встречаются в повседневной клинической практике. В отдельных случаях накопленных данных недостаточно для формирования однозначного мнения, в других — имеющиеся данные носят противоречивый характер. Немаловажным является также тот факт, что при проведении многоцентровых исследований ряд пациентов (пожилые, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, выраженную полиорганную недостаточность и т. д.) исключаются. Однако пациенты со множественными сопутствующими заболеваниями зачастую вызывают наибольшее число вопросов при подборе оптимальной медикаментозной терапии в рутинной клинической практике не только врача-терапевта, но и врача-кардиолога. В этой связи приведенные в статье данные преследовали цель не только осветить современные международные рекомендации, сформированные с позиции медицины, основанной на доказательствах, но и персонализировать медикаментозную терапию у пациентов со стабильной БКА с учетом сопутствующих состояний, наиболее часто встречающихся в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. // Heart J.— 2013.— Vol. 34.— P. 2949—3003.
- 2. Fox K., Garcia M. A., Ardissino D., et al. // Eur. Heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 1341—1381.
- 3. Crea F., Camici P. G., De Caterina R., Lanza G. A. // ESC Textbook of Cardiology.— Oxford, 2010.
- 4. Gibbons R. J., Abrams J., Chatterjee K., et al. // Circulation.— 2003.— Vol. 107.— P. 149—158.
- 5. Diamond G. A., Kaul S. // Arch. Intern. Med.— 2011.— Vol. 171.— P. 1029—1031.
- 6. Mark D. B., Hlatky M. A., Harrell F. E., et al. // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 793—800.

- 7. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset (Clinical guideline 95) http://guidance.nice.org.uk/CG95., http://www.nice.org.uk/guidance/CG95 (7 August 2013).
- 8. Henderson R. A., O'Flynn N. // Heart.— 2012.— Vol. 98.— P. 500—507.
- 9. Antithrombotic Trialists' Collaboration // BMJ.— 2002.— Vol. 324.— P. 71—86.
- 10. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1421—1425.
- 11. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G., et al. // Eur. Heart J.— 2011.— Vol. 32.— P. 1769—1818.
- 12. The SOLVD Investigators // N. Eng. J. Med.— 1991.— Vol. 325.— P. 293—302.
- 13. Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A., et al. // N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 327.— P. 669—677.
- 14. CAPRIE Steering Committee // Lancet.— 1996.— Vol. 348.— P. 1329—1339.
- 15. Davies R. F., Habibi H., Klinke W. P., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995.— Vol. 25.— P. 619—625.
- 16. Detry J. M., Sellier P., Pennaforte S., et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1994.— Vol. 37.— P. 279—288.
- 17. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution)/ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine 31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
- 18. Sueda S., Kohno H., Fukuda H., et al. // Chest.—2003.— Vol. 123.— P. 380—386.
- 19. Описание препарата Предуктал MR (PREDUCTAL MR) / [Электронный ресурс].— http://www.vidal.by/poisk preparatov/preductal-mr.html.
- 20. Лупанов В. П. // Consilium Medicum.— 2014.— Т. 16, № 5.— С. 37—42.
- 21. Ribeiro J. P. // Heart Metab.— 2012.— Vol. 55.— P. 25—28.
- 22. Marzilli M., Klein W.W. // Coron. Artery Dis.— 2003.— Vol. 14.— P. 171—179.
- 23. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. // Cochrane Database Syst. Rev.— 2005.— № 4.— CD003614.
- 24. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products: Procedure number: EMEA/H/A-31/1305 Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC.— Eur. Medicne Agency, 2012.
- 25. Manchanda S. C., Krishnaswami S. // Heart.— 1997.— Vol. 78.— P. 353—357.
 - 26. Levy S. // Am. J. Cardiol.— Vol. 76.— P. 12B—16B.
- 27. Ruzyllo W., Szwed H., Sadowski Z., et al. // Curr. Med. Res. Opin.— 2004.— Vol. 20, № 9.— P. 1447—1454.
- 28. Sellier P., Broustet J. P. // Am. J. Cardiovasc. Drugs.— 2003.— Vol. 3, № 5.— P. 361—369.
- 29. Vitale C., Spoletini I., Malorni W., et al. // Int. J. Cardiol.—2013.— Vol. 168, № 2.— P. 1078—1081.
- 30. Zhou X., Chen J. // PLoS ONE.— www.plosone.org 1 May 2014.— Vol. 9 (Iss. 5).— P. e94660.
- 31. Fragasso G., Palloshi A., Puccetti P., et al. // Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 48, № 5.— P. 992—998.
- 32. Предуктал: новый перспективный подход в базисной терапии ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 33 (23) V/VI.— С. 20—22.
- 33. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., et al. // Presse Med.— 2000.— Vol. 29, № 10.— P. 533—538.

- 34. Kolbel F., Bada V. // Int. J. Clin. Pract.— 2003.— Vol. 57, № 10.— P. 867—870.
- 35. Marazzi G., Gebara O., Vitale C., et al. // Adv. Ther.—2009.— Vol. 26, № 4.— P. 455—461.
- 36. Фитилев С. Б., Сыркин А. Л., Лепахин В. К. и др. // Клинич. фармакология и терапия.— 2001.— № 5.— С. 59—61.
- 37. Оганов Р. Г., Глезер М. Г., Деев А. Д. // Кардиология.— 2007.— № 3.— С. 4—13.
- 38. Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задионченко В. С. // Рос. кардиол. журн.— 2000.— № 3.— Р. 8—11
- 39. Палеев Н. Р., Черейская Н. К. // Терапевт. архив.— 1999.— Vol. 9.— Р. 52—56.
- 40. Палеев Н. Р., Черейская Н. К. // Рос. мед. журн.— 1998.— Т. 5.— Р. 44—47.
- 41. Свиридов А. А., Манцурова А. В., Гринева З. О., Задионченко В. С. // Рос. кардиол. журн.— 2000.— Т. 1.— Р. 68—72.
- 42. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S. L. // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 82.— P. 898—901.
- 43. Григорьева Н. Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Н. Новгород, 2004.

Поступила 09.06.15.

MYOCARDIAL PROTECTOR TRIMETAZIDINE CAPACITIES FOR OPTIMAL MEDICINAL THERAPY FOR CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

O. A. Sudjayeva

The recommendations (2013) of European Society of Cardiology (ESC) for managing patients with stable coronary arteries disease (CAD) had been reviewed and compared with the ESC's recommendations adopted in 2006 for managing patients with stable angina pectoris. The main approaches to the optimal medicinal therapy taking into account both its impact on the disease clinical course and on the risk/benefit ratio for every therapeutic or for diagnostic interference were considered. The Trimetazidine place as the first-line and the second-line drug for managing patients with stable CAD was determined. Certain approaches to managing patients with concomitant pathologies — stable CAD and chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus were discussed.

Key words: angina pectoris, stable coronary arteries disease, optimal medicinal therapy, Trimetazidine, concomitant pathologies.

Адрес для корреспонденции:

Суджаева Ольга Александровна. Республиканский научно-практический центр «Кардиология». 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 399-74-19.



С. А. ТОЧИЛО, В. Н. ДМИТРИЕВА

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

Могилевская областная больница

Цель исследования. Анализ собственного опыта применения противогрибковой терапии в качестве компонента комплексного лечения больных с сепсисом.

Материал и методы. Представлены два случая успешного лечения больных с сепсисом, у которых отмечались явления кандидемии и инвазивного кандидоза. При лечении данных пациентов на определенных этапах в качестве противогрибковой терапии использовали анидулафунгин.

Результаты. Проведен анализ данных литературы относительно противогрибковой терапии сепсиса при наличии кандидемии и инвазивного кандидоза. В лечении могут использоваться препараты 3 групп: эхинокандины, производные триазола (вориконазол, флуконазол) и полиеновые антимикотики (амфотерицин В). Предпочтение отдается эхинокандинам.

Выводы. Анидулафунгин является препаратом выбора в качестве компонента терапии сепсиса при наличии кандидемии и инвазивного кандидоза, так как возбудители грибковых инфекций обладают высокой чувствительностью к препарату. Он может применяться у пациентов с почечно-печеночной недостаточностью, и обладает экономической эффективностью.

Ключевые слова: сепсис, кандидоз, противогрибковые препараты, анидулафунгин, эхинокандины, вориконазол, флуконазол.

По данным R. P. Dellinger и соавт., частота сепсиса у пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) достигает 25% [1]. Факторами риска развития грибковой инфекции у лиц данной группы являются наличие зондов, эндотрахеальных трубок, центральных венозных, мочевых и прочих катетеров, проведение парентерального питания [2, 3]. Кроме того, у них часто имеется иммуносупрессия (наличие нейтропении, назначение глюкокортикоидов при септическом шоке и др.) [2, 4]. Важную роль играет назначение им нескольких антибиотиков широкого спектра действия по деэскалационному принципу [1]. Само пребывание в ОАР относят к факторам риска иммуносупрессии и присоединения грибковой инфекции [5].

Среди нозокомиальных инфекций кровотока кандидемия находится на 4—5-м месте в Евро-

пе и США [6—9]. При этом смертность при кандидемии не-albicans достоверно выше [10]. В случае инвазивного кандидоза различной локализации Candida albicans является возбудителем примерно в 50—55% случаев [8, 9, 11, 12]. В остальных случаях возбудителями являются С. glabrata (до 15%), С. parapsilosis (до 10%), С. tropicalis (до 8%) и прочие [11, 12]. Летальность при инвазивном кандидозе составляет 30—50% [13, 14] и может достигать, по данным некоторых авторов, 90% [15]. В связи с этим актуальным является вопрос рационального назначения противогрибковой терапии у больных с сепсисом в качестве одного из компонентов комплексного лечения.

Цель исследования: анализ собственного опыта проведения противогрибковой терапии в качестве компонента комплексного лечения больных с сепсисом.

Материал и методы

Приводим два клинических случая лечения больных с сепсисом.

Пациент Г., 53 лет, гражданин Российской Федерации, прибыл в Республику Беларусь 08.05.2014 к родственникам. Начался насморк, не лечился. Из анамнеза жизни: масса тела около 110 кг, болел простудными инфекциями, в детстве было повреждение правого уха, в результате взрыва, слух на правое ухо потерян. Через 10 дней (18.05.2014) появились сильные боли в правом ухе, высыпания на губах, к вечеру нарастала головная боль, отмечено повышение артериального давления до 190/110 мм рт. ст. и температуры тела до 39°C. В 4—5 ч утра 19.05.2014 пациент стал неадекватен, дезориентирован, был доставлен в ОАР Горецкой центральной районной больницы. Состояние пациента стремительно ухудшалось: прогрессировало нарушение сознания; был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Отмечался выраженный лейкоцитоз — 24,0·10⁹/л. Существенных изменений в ликворе не выявлено (цитоз 62.10^6 /л, белок — 3,3 г/л, глюкоза 7,4 ммоль/л). Заподозрен правосторонний бульбарный отит, вирусный менингоэнцефалит, отек головного мозга.

В тот же день (19.05.2014) на реанимобиле пациент доставлен в Могилевскую областную больницу, где ему выполнена компьютерная томография головы. Описана картина правосто-

роннего деструктивного среднего отита, мастоидита, отек головного мозга, полисинусит. Пациенту выполнена экстренная операция — расширенная антромастоидотомия справа. После этого он доставлен в ОАР, где повторно выполнена люмбальная пункция (цитоз — 7160·10⁶/л, нейтрофилы 97%, бактериоскопически — грамотрицательные диплококки). Выставлен диагноз: «острый гнойный менингит неуточненной этиологии (вирусно-бактериальный), сепсис, синдром полиорганной недостаточности, левосторонняя пневмония». На 11-е сутки заболевания ликвор санирован (цитоз 16·10⁶/л), однако сохранялась высокая температура (более 38°C) и клиника полиорганной недостаточности. Отмечалась сердечнососудистая недостаточность (нестабильная гемодинамика в течение 4 сут), дыхательная (ИВЛ на протяжении 39 сут), энтеральная (проведение парентерального питания), почечная (почечнозаместительная терапия методом постоянной вено-венозной гемофильтрации — 17 сут), церебральная (отек головного мозга), печеночная дисфункция (повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия), тромбоцитопения.

Противомикробная терапия вначале назначена эмпирически: меропенем, ванкомицин, метронидазол, а также ацикловир. В дальнейшем противомикробная терапия проводилась с учетом результатов бактериологических исследований различных биологических сред и чувствительности выделенной микрофлоры (табл. 1).

Противогрибковая терапия также назначалась с учетом выделенной флоры. При микроскопии мочи 20.05.2014 обнаружены дрожжевые грибы рода Candida, пациенту назначен флуконазол. В дальнейшем при микробиологическом исследовании мочи определен вид — Candida albicans. Учитывая отсутствие чувствительности выделяемой грибковой флоры к флуконазолу, 26.05.2014 пациенту назначен вориконазол. 13.06.2014 назначен анидулафунгин, поскольку на тот момент уже имелась мультифокальная колонизация (грибы рода Candida обнаружены в моче, мокроте и отделяемом из раны, 06.06.2014 при микробиологическом исследовании мочи определена Candida glabrata), а также имелась картина тяжелого сепсиса, острая почечная недостаточность, потребовавшая назначения

Таблица 1 **Результаты бактериологических исследований, выполненных у пациента Г., и проводимая антимикробная терапия**

Объект исследования		Сутки пребывания в ОАР																				
	1	3-и	5-e	9- /	9 -6	1 4	13-e	15-e	17-e	19-е	21-e	23-и	25-e	27-e	9 -67	31-e	33-И	35-e	9-28	9 -68	41-e	43-и
Кровь											3											1
Мокрота		Γ	1, 2		1	1, 2	2	2	2	2			2	Γ, 2	1, 2	1	1, 2		1	1	2,	1, 3, Γ
Моча								Γ	Γ	Γ		Γ		Γ	Γ						Г	1, 2
Отделяемое из раны	5	1	1, 4		4	1, 5	4	Γ	4				2	1	1		Γ			1		
Отделяемое из зева и носа							2, 3	2, 3	2	1, 2		2	1, 2, 3		2, 3	1, 2	1, 2		2	2	2, 3	2, 3
Ликвор	М	М																				
Антибактериальная терапия	Меропенем																					
	Метронидазол; ванкомицин																					
		Цефоперазон/сульбактам																				
					Линезол						ид											
						Колистин																<u> </u>
								Клин	дам	<u>ицин</u> Г	ı —			14		/						Щ
		Имипенем/циластатин																				
Противовирусная терапия	Ацикловир																	ТИГС	цикл	ИН		
Противогрибковая терапия		Флуконазол																				
						Вориконазол									<u> </u>					Ш	<u> </u>	
													Анидулафунгин									

Примечания. 1 — Acinetobacter spp.; 2 — Pseudomonas aeruginosa; 3 — Klebsiella planticola, pneumoniae; 4 — Staphylococcus epidermidis; 5 — Enterococcus faecalis, Г — грибы Candida spp., М — микроскопически грамотрицательные диплококки.

почечно-заместительной терапии, проводилась массивная антибактериальная терапия и полное парентеральное питание.

У пациента длительное время сохранялась гипертермия (более 38°С), и только через 1 мес от начала заболевания отмечено снижение температуры и положительная динамика общего состояния. Пациент находился на лечении в ОАР Могилевской областной больницы 43 сут. 01.07.2014 переведен в больницу медицинской реабилитации по месту жительства (г. Москва).

Пациент опрошен авторами по телефону 29.12.2014. В настоящее время обслуживает себя самостоятельно, в постороннем уходе не нуждается, субъективно отмечает хорошее качество жизни.

 Π а ц и е н m E., 48 лет, масса тела около 68 кг. Ранее болел только простудными заболеваниями. Заболел остро 10.07.2014: повышение температуры более 39°С, отмечались ознобы, боли в мышцах. Лечился дома 3 сут, состояние ухудшалось. С 13.07.2014 по 16.07.2014 находился на лечении в ОАР Быховской центральной районной больницы. За это время появилась геморрагическая сыпь на верхних и нижних конечностях, желтуха, олигоанурия. При обследовании выявлены выраженные нарушения: лейкоциты 32,4·10⁹/л, АЛТ 181 ЕД/л, АСТ 328 ЕД/л, общий билирубин 293 мкмоль/л, креатинин 470 мкмоль/л, АЧТВ 339 с. У пациента подозревали лептоспироз либо геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, однако серологические исследования дали отрицательные результаты.

16.07.2014 пациент на реанимобиле транспортирован в ОАР Могилевской областной больницы. Отмечалась клиническая картина полиорганной недостаточности: сердечно-сосудистая недостаточность (нестабильная гемодинамика в течение 8 сут), дыхательная (проводилась ИВЛ 46 сут), почечная (почечно-заместительная терапия: 5 сеансов гемодиализа, затем постоянная вено-венозная гемофильтрация 16 сут), церебральная (изменение психического статуса), энтеральная (проведение парентерального питания),

печеночная дисфункция, тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Пациенту выставлен диагноз: «сепсис неустановленной этиологии». Для контроля за динамикой заболевания у пациента определяли количество лейкоцитов и тромбоцитов, показатели прокальцитонина и С-реактивного белка (табл. 2). Также оценивали изменения уровня холестерина, прогностическую ценность которого у больных сепсисом отмечают некоторые авторы [16].

С целью уточнения возбудителя проводили бактериологический контроль различных биологических сред (кровь, мокрота, моча, отделяемое из ран, зева, носа), результаты представлены на рис. 1. Из крови дважды выделена Klebsiella pneumoniae и один раз Klebsiella oxytoca, в 20 случаях посев не дал роста микрофлоры. При микробиологическом исследовании мокроты наибольший процент выделенной флоры составляла Pseudomonas aeruginosa, на 2-м месте был Acinetobacter baumannii, на 3-м — Klebsiella spp., также выделены Staphylococcus epidermidis и грибы Candida spp. (см. рис. 1). Из других биологических сред также выделены указанные микроорганизмы. Первоначально пациенту эмпирически назначена антибактериальная терапия цефперазоном/сульбактамом и ванкомицином, в дальнейшем, учитывая наличие почечной недостаточности, ванкомицин заменен на линезолид. Коррекцию антибактериальной терапии проводили с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам (рис. 2). При выборе противогрибковой терапии исходно назначен флуконазол. В дальнейшем, несмотря на чувствительность выделенной грибковой флоры к флуконазолу, в связи с наличием мультифокальной колонизации, высокой гипертермии, рефрактерной к назначенной противомикробной терапии, клиники тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности, проведением полного парентерального питания пациенту назначен анидулафунгин с последующим переходом на вориконазол. По температурной кривой видно,

Динамика лабораторных показателей у пациента Е.

Показатель	Сутки													
	1-e	5-e	8-e	15-e	20-е	22-e	27-е	30-e	40-e	43-e				
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	22,1	20,6	14,1	10,5	17,0	22,7	31,8	23,9	21,8	16,3				
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	67	44	81	116	125	91	105	133	169	344				
С-реактивный белок, мг/л	_	_	_	189	157	180	153	97	62	10				
Прокальцитонин, нг/мл	_	_	11,7	14,6	4,5	10,3		1,6	_	_				
Холестерин, ммоль/л	2,09	3,21	3,4	3,14	3,23	2,86	2,56	2,69	2,03	3,12				

Таблица 2

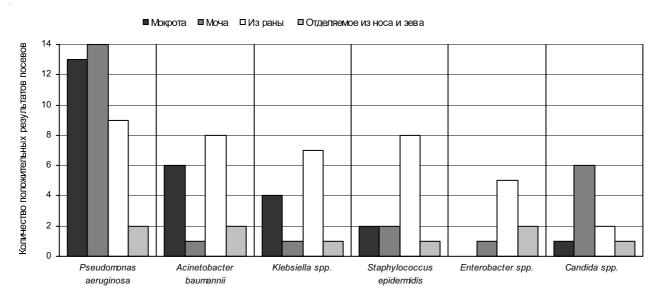


Рис. 1. Количество положительных результатов бактериологических исследований различных биологических сред у пациента E.

что только после 30-х суток проводимого лечения отмечена положительная динамика (см. рис. 2).

Пациент Е. находился на лечении в ОАР Могилевской областной больницы 59 сут. После купирования явлений полиорганной недостаточности на фоне ясного сознания и спонтанного дыхания для дальнейшего лечения переведен по месту жительства в Быховскую центральную районную больницу. На момент перевода масса тела составляла 44 кг.

Пациент осмотрен авторами 10.01.2015. На момент осмотра он приступил к труду, в постороннем уходе не нуждался, субъективно от-

мечал удовлетворительное самочувствие. Определена ориентировочная стоимость лечения данного пациента — 639 млн 991 тыс. 060 бел. руб. (в ценах на июль — сентябрь 2014 г.). Только для лечения ДВС-синдрома пациенту Е. производилась трансфузия следующих препаратов крови: эритроцитной массы — 1000 мл; отмытой эритроцитной массы — 4980 мл; свежезамороженной плазмы — 14 430 мл; альбумина 5% — 1400 мл; альбумина 10% — 1000 мл; тромбоконцентрата — 50 доз, 6 раз вводили протромбиновый комплекс.

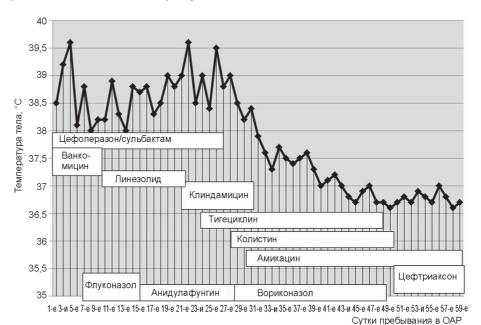


Рис. 2. Температурная кривая пациента Е. и проводимая антимикробная терапия

Результаты и обсуждение

По данным обзора отечественной и зарубежной литературы, при сепсисе одновременное с антибактериальной терапией назначение противогрибковых препаратов с профилактической целью не рекомендуется [1, 17, 18] и допускается лишь в некоторых случаях в трансплантологии и онкогематологии [4, 7, 19]. В отдельных случаях при высоком риске инвазивного кандидоза у взрослых пациентов ОАР допускается применение антимикотиков с профилактической целью [4, 9, 18]. Разработана шкала для опреде-

ления риска инвазивного кандидоза [3], которая включает следующие признаки: клиника тяжелого сепсиса, мультифокальная колонизация, послеоперационный период, полное парентеральное питание. Для дифференциальной диагностики инвазивного кандидоза рекомендуется определение биомаркеров: 1,3-бета-D-глюкана, маннана и антиманнановых антител [1, 18, 20].

Для лечения инфекции, вызванной *Candida spp.*, у пациентов с сепсисом могут использоваться препараты 3 групп [4, 9, 18, 21, 22]:

- эхинокандины: анидулафунгин (начальная доза 200 мг/сут, затем 100 мг/сут), каспофунгин (начальная доза 70 мг/сут, затем 50 мг/сут), ми-кафунгин (100 мг/сут);
- производные триазола: флуконазол (начальная доза 800 мг/сут (12 мг/кг), затем 400 мг/сут (6 мг/кг)), если азолы ранее не применялись; вориконазол в начальной дозе 400 мг 2 раза в сутки (6 мг/кг), а затем 200 мг 2 раза в сутки (3 мг/кг);
- полиены: амфотерицин В (оптимально липосомальный) в суточной дозе 3 мг/кг при отсутствии или непереносимости других препаратов.

Согласно рекомендациям IDSA, эхинокандины, вориконазол и липосомальный амфотерицин В относятся к уровню рекомендаций ІА (высокий уровень доказательств в пользу применения) для лечения кандидемии [4]. Использование флуконазола допускается лишь в отдельных случаях. У пациентов с нейтропенией в большинстве случаев предпочтение отдается эхинокандинам [4, 9]. В рекомендациях ESCMID для стартовой терапии кандидемии и инвазивного кандидоза эхинокандины также имеют самый высокий доказательный уровень и силу рекомендаций: ІА [22]. Для вориконазола и липосомального амфотерицина В уровень составляет ІВ (умеренные доказательства). Применение флуконазола считается целесообразным лишь в некоторых случаях (ІС, слабые доказательства), поскольку он значительно уступает эхинокандинам по спектру активности, а также показал достоверно меньшую клиническую эффективность, чем анидулафунгин при лечении инвазивного кандидоза у взрослых пациентов без нейтропении (особенно у пациентов с высокой суммой баллов по шкале APACHE II). При этом обычный амфотерицин В использовать не рекомендуется (уровень ID).

С учетом собственного опыта применения, а также литературных данных [4, 8, 9, 13, 18, 22—25] препаратом выбора для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза у пациентов с тяжелым сепсисом является анидулафунгин. Подобно другим эхинокандинам, препарат характеризуется вы-

сокой активностью в отношении возбудителей грибковых инфекций. Уровень резистентности для Candida spp. составляет 0—2,8% [11—13]. Анидулафунгин по сравнению с флуконазолом показал достоверно более высокую клиническую эффективность при лечении кандидемии и инвазивного кандидоза по такому критерию, как успешный ответ на проводимую терапию [13, 24]. В исследованиях зарубежных авторов показано превосходство анидулафунгина по сравнению с флуконазолом по экономической эффективности [27—29].

Отличием анидулафунгина от других эхинокандинов является внепеченочный метаболизм путем медленной неферментативной деградации и выведение метаболитов через желудочнокишечный тракт в основном с желчью [13, 30, 31]. С этим свойством связаны другие особенности препарата, которые играют важную роль при лечении сепсиса — отсутствие значимых межлекарственных взаимодействий [13, 30, 31] и возможность применения у пациентов с почечнопеченочной недостаточностью [32, 33]. Наличие почечной [1, 34] и печеночной [35, 36] недостаточности у пациентов с сепсисом является независимым фактором риска летального исхода. Анидулафунгин не требует коррекции дозы при почечно-печеночной недостаточности [32, 33], не обнаружены значимые концентрации препарата в диализате [32]. Анидулафунгин хорошо подходит для лечения пациентов с полиорганной недостаточностью, поскольку имеет предсказуемую фармакокинетику с линейной зависимостью от дозы. Он хорошо проникает в ткани. Объем тканевого распределения составляет 30—50 л. Равновесная концентрация в плазме достигается уже при введении второй дозы препарата. Нет клинически значимых отличий концентрационных кривых у здоровых добровольцев и пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями, включая пациентов с тяжелой степенью печеночной и почечной дисфункции [37].

Выводы

- 1. С учетом высокой чувствительности возбудителей грибковых инфекций к анидулафунгину его назначение является обоснованным с целью эмпирической и направленной противогрибковой терапии сепсиса.
- 2. В связи с крайне высокой стоимостью терапии сепсиса использование анидулафунгина в комплексном лечении является экономически обоснованным, поскольку позволяет уменьшить его длительность и тем самым значительно снизить его стоимость.

3. Благодаря таким особенностям препарата, как внепеченочный метаболизм, отсутствие значимых межлекарственных взаимодействий, а также самый большой объем распределения и самое быстрое достижение равновесной концентрации среди эхинокандинов, анидулафунгин является препаратом выбора для эмпирической или направленной терапии кандидемии и/или инвазивного кандидоза у пациентов с тяжелым сепсисом и почечно-печеночной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., et al. // Intens. Care Med.— 2013.— Vol. 39, № 2.— P. 165—228.
- 2. Васильцева А. П. Этиология, патофизиология, диагностика, лечение сепсиса и ассоциированных с ним состояний у детей: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2006
- 3. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. // Crit. Care Med.— 2006.— Vol. 34, № 3.— P. 730—737.
- 4. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al. // Clin. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 48, № 5.— P. 503—535.
- 5. Monneret G., Venet F., Kullberg B. J., Netea M. G. // Med. Mycol. —2011.— Vol. 49. (Suppl. 1).— P. S.17—S.23.
- 6. Колбин А. С., Королева О. А., Климко Н. Н. // Журнал инфектологии.— 2010.— Т. 2, № 1.— С. 42—50.
- 7. Митрохин С. Д., Феданков И. Н., Хотеев А. Ж., Со-колов А. А. // Антибиотики и химиотерапия.— 2012.— № 3—4.— С. 40—44.
- 8. Ruhnke M., Paiva J. A., Meersseman W., et al. // Clin. Microbiol. Infect.— 2012.— Vol. 18, № 7.— P. 680—687.
- 9. Илюкевич Г. В., Доценко Ю. Н. // Мед. новости.— 2010.— № 7.— С. 35—40.
- 10. Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G., et al. // Anesth. Analg.— 2008.— Vol. 106, № 2.— P. 523—529.
- 11. Castanheira M., Messer S. A., Jones R. N., et al. // Int. J. Antimicrob. Agents.— 2014.— Vol. 44, № 4.— P. 320—326.
- 12. Pfaller M. A., Diekema D. J., Gibbs D. L., et al. // J. Clin. Microbiol.— 2010.— Vol. 48, № 4.— P. 1366—1377.
- 13. Веселов А. В. // Клин. микробиология, антимикробная химиотерапия.— 2012.— Т. 14.— № 3.— С. 222—234.
- 14. Попов Д. А., Вострикова Т. Ю. // Клиническая и экспериментальная хирургия.— 2013.— № 2.— С. 41—46.
- 15. Климко Н. Н. // Consillium medicum.— 2004.— Т. 6., № 1.— С. 58—61.
- 16. Липницкий А. Л., Марочков А. В., Морозов Д. П. и др. // Здравоохранение.— 2012.— № 1.— С. 8—11.
- 17. Lam S. W., Eschenauer G. A., Carver P. L. // Crit. Care Med.— 2009.— Vol. 37, № 5.— P. 1580—1593.
- 18. Карпов И. А., Горбич Ю. Л., Соловей Н. В. и др. Антибактериальная терапия сепсиса: Инструкция по применению № 001-0114: утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь от 16.03.2014.— Минск, 2014.
- 19. Aguado J. M., Varo E., Usetti P., et al. // Liver Transpl.— 2012.— Vol. 18, № 6.— P. 680—685.
- 20. Leroy O., Gangneux J. P., Montravers P., et al. // Crit. Care Med.— 2009.— Vol. 37, № 5.— P. 1612—1618.
- 21. Багирова Н. С. // Consillium medicum.— 2006.— Том 8, № 1.— С. 45—50.
- 22. Cornely O. A. Bassetti M., Calandra T., et al. // Clin. Microbiol. Infect.— 2012.— Vol. 18 (Suppl. 7).— P. 19—37.

- 23. Stan C. D., Tuchilus C., Stan C. I. // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. lasi.— 2014.— Vol. 118, № 2.— P. 528—536.
- 24. Reboli A. C., Rotstein C., Pappas P. G., et al. //
 N. Engl. J. Med.— 2007.— Vol. 356, № 24.— P. 2472—2482.
 25. Lepak A., Andes D. // Crit. Care Clin.— 2011.—
- 25. Lepak A., Andes D. // Crit. Care Clin.— 2011.— Vol. 27, № 1.— P. 123—147.
- 26. Иванова Л. В., Баранцевич Е. П., Шляхто Е. В. // Проблемы медицинской микологии.— 2011.— Т. 13, № 1.— С. 14—17.
- 27. Heimann S. M., Cornely O. A., Wisplinghoff H., et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2015.— Vol. 34, № 2.— P. 331—338.
- 28. Grau S., Salavert M., Carlos Pozo Laderas J., et al. // J. Mycol. Med.— 2013.— Vol. 23, № 3.— P. 155—163.
- 29. Reboli A. C., Rotstein C., Kett D. H., et al. // Pharmacoeconomics.— 2011.— Vol. 29, № 8.— P. 705—717. 30. George J., Reboli A. C. // Mycoses.— 2012.— Vol. 55,
- № 1.— P. 36—44. 31. Vazquez J. A. // Expert Opin. Drug Saf.— 2006.—
- Vol. 5, № 6.— P. 751—758. 32. Aguilar G., Azanza J. R., Carbonell J. A., et al. // J. Antimicrob. Chemother.— 2014.— Vol. 69, № 6.— P. 1620—1623.
- 33. Kim R., Khachikian D., Reboli A. C. // Expert Opin. Pharmacother.— 2007.— Vol. 8, № 10.— P. 1479—1492.
- 34. Uchino S., Kellum J. A., Bellomo R. // JAMA.— 2005.— Vol. 294, № 7.— P. 813—818.
- 35. Kramer L., Jordan B., Druml W., et al. // Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 35, № 4.— P. 1099—1104.
- 36. Brienza N., Dalfino L., Cinnella G., et al. // Intens. Care Med.— 2006.— Vol. 32, № 2.— P. 267—274.
- 37. Dowell J. A., Knebel W., Ludden T., et al. // J. Clin. Pharmacol.— 2004.— Vol. 44.— P. 590—598.

Поступила 14.07.15.

APPLIANCE OF ANTIFUNGAL THERAPY AS PART OF COMPLEX MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SEPSIS

S. A. Tochilo, V. N. Dmitriyeva

Objective. Analysis of the own experience of appliance of antifungal therapy as a part of complex management of patients with sepsis. **Materials and methods.** Two cases of successful management of patients demonstrating candidemia and invasive candidosis manifestations are presented. Anidulafungin was used as the antifungal therapy of those patients at certain stages of treatment.

Results. Literature data relating to the antifungal therapy in sepsis combined with candidemia and invasive candidosis were analyzed. Preparations from three groups may be used for treating such patients: echinocandins, triazole derivatives (Voriconazole, Fluconazole), and polyene antimycotics (Amphotericin B). Precedence is used to be given to echinocandins.

Conclusions. Anidulafungin is a preparation of choice to be used as a part of treatment for sepsis combined with candidemia and invasive candidosis as the fungal infections causative agents are highly sensitive to the preparation. It may be used for management of patients with renal and hepatic insufficiency and demonstrates a high economic efficiency.

Key words: sepsis, candidosis, antifungal preparations, Anidulafungin, echinocandins, Voriconazole, Fluconazole.

Адрес для корреспонденции:

Точило Сергей Анатольевич. Могилевская областная больница. 212016, г. Могилев, ул. Белыницкого-Бирули, 12; сл. тел. (8-0222) 27-87-39.

История медицины



В. С. УЛАЩИК

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 21. АКАДЕМИК И. П. АНТОНОВ — ОРГАНИЗАТОР ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФИЗИОТЕРАПИИ И КУРОРТОЛОГИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

Польза, которую ученый как таковой приносит нации, измеряется количеством новых знаний, которыми он ее обогащает. Д. Максвелл

Игнатий Петрович Антонов — один из виднейших белорусских медиков XX века, народный врач, лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки, почетный граж-

данин Минска и Витебска, заслуженный деятель науки БССР, участник Великой Отечественной войны, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси. Медицинская общественность Беларуси, СССР и СНГ знает И. П. Антонова как замечательного ученого в области невропатологии, на протяжении почти 40 лет возглавлявшего Институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. Вместе с тем он внес заметный вклад в становление и развитие отечественной физиотерапии и курортологии. Хотелось, чтобы медики и ученые республики знали и об этой стороне творческой и общественной деятельности И. П. Антонова, в связи с чем и подготовлена настоящая статья в рубрику «Великие имена в истории физиотерапии».

Жизненный и творческий путь ученого. Игнатий Петрович Антонов родился 28 декабря 1922 г. в деревне Будница Витебской области. В 1940 г. он с отличием окончил Витебскую фельдшерско-акушерскую школу и поступил в Витебский медицинский институт. Учебу в институте прервала война, и с 1941 г. до дня Победы И. П. Антонов, защищая независимость нашей Родины, прошел с боями от Сталинграда до Кенигсберга в должности фельдшера танкового батальона. Он принимал участие в боях под Прохоровкой на Курско-Белгородской дуге, освобождал Белоруссию от немецко-фашистских захватчиков и одним из первых в составе танкового взвода Героя Советского Союза Н. И. Колычева ворвался в Минск. Ратный подвиг И. П. Антонова отмечен боевыми орденами и медалями.

После демобилизации старший лейтенант медицинской службы И. П. Антонов продолжил учебу в Минском государственном медицинском институте, активно участвуя в научной студенческой и общественной работе. После окончания института с отличием (1950) он направлен на работу в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, где прошел путь от клинического ординатора до директора. В 1955 г. Игнатий Петрович успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам диагностики и клиники гриппозных заболеваний нервной системы.

С 1955 г. по 1962 г. он работал на кафедре нервных болезней (заведующий академик

> Д. А. Марков) Белорусского института усовершенствования врачей вначале ассистентом, а затем доцентом. Лекции и практические занятия И. П. Антонова всегда отличались теоретической глубиной и практической направленностью, вызывая неизменный интерес у курсантов. Педагогический опыт нашел отражение в написанной им и соавторами книге «Элементы топографической диагностики заболеваний нервной системы».

С апреля 1962 г. начался новый этап в жизни и научном творчестве И. П. Антонова — он назначен директором Института неврологии, нейрохирургии и фи-

зиотерапии, в котором он проработал всю оставшуюся жизнь. Здесь в полной мере раскрылся его талант как ученого, организатора науки и общественного деятеля. Он не только успешно занимался научными исследованиями в области неврологии, но и много внимания уделял подготовке научных кадров высшей квалификации. Приобретенная в годы войны ответственность за судьбы других сделала его чутким, авторитетным и заботливым руководителем, выпестовавшим десятки ученых, которые впоследствии сами стали опре-



делять развитие науки. Чтобы оценить масштабы деятельности Игнатия Петровича как руководителя научных исследований, достаточно отметить, что под его руководством и при консультировании защищены 22 докторские и 44 кандидатские диссертации.

Значительным вкладом в медицинскую науку стали исследования И. П. Антонова, посвященные изучению клиники, диагностике и лечению цистицеркоза головного мозга и получившие международное признание. В 1966 г. по этой теме он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, через год ему присвоено звание профессора. В это же время защищают кандидатские диссертации его первые ученики — Т. П. Сизоненко (1965), С. А. Любищев (1966), П. Р. Шидловский (1967); Г. Т. Гельман (1967) и др., положившие начало формированию научной школы И. П. Антонова.

Высокую оценку научной общественности получили работы Игнатия Петровича и сотрудников, посвященные выяснению патогенетических механизмов острых нарушений мозгового кровообращения, разработке современных методов их диагностики и лечения, реабилитации больных. Большое внимание он уделял проблеме изыскания химикофармакологических средств, повышающих устойчивость мозга к острой ишемии и гипоксии. В 1978 г. за лучшую работу в области неврологии — монографию «Вертебрально-базилярные инсульты» — И. П. Антонову и Л. С. Гиткиной присуждена именная премия АМН СССР им. В. М. Бехтерева. К этому же периоду относятся и его фундаментальные работы по вопросам семиотики, диагностики и лечения гипоталамических нарушений.

В 1976 г. по решению Президиума АМН СССР и Приказу министра здравоохранения СССР возглавляемый И. П. Антоновым институт стал головным учреждением в стране по изучению заболеваний периферической нервной системы, а Игнатий Петрович назначен председателем Всесоюзной проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы». Начался новый этап в творческой и организационной деятельности И. П. Антонова, удостоившегося к тому времени почетного звания «Заслуженный деятель науки БССР» (1972) и избранного членом-корреспондентом АМН СССР (1974). В 1984 г. его избрали академиком АН БССР.

В рамках обозначенной проблемы И. П. Антонов с сотрудниками института успешно изучали этиопатогенетические механизмы, клинические особенности различных заболеваний периферической нервной системы, разрабатывали новые

методы диагностики, лечения и профилактики этой патологии. Детальному изучению подвергались важнейшие стороны вертеброгенных заболеваний периферической нервной системы. Впервые выдвинута концепция о роли аутоиммунных процессов и сосудистого фактора в возникновении и прогрессировании остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений, а также раскрыта биохимическая сущность происходящих при этом заболевании изменений. Под руководством И. П. Антонова разработана детальная клиническая классификация заболеваний периферической нервной системы, которая была утверждена Минздравом СССР и рекомендована для использования в медицинской практике. Она и в настоящее время остается наиболее признанной неврологами классификацией указанных заболеваний. В 1994 г. за цикл работ «Патогенез, клиника и диагностика неврологических проявлений остеохондроза позвоночника» коллективу сотрудников во главе с И. П. Антоновым присуждена Государственная премия в области науки.

В исследованиях ученого и опубликованных им статьях и книгах затрагивались и многие другие актуальные проблемы неврологии: топическая диагностика заболеваний центральной и периферической нервной системы, гиперкинезы и судорожные состояния у детей, реабилитация больных с заболеваниями нервной системы, гематоэнцефалический барьер, демиелинизирующие заболевания, детский церебральный паралич и др.

Ряд работ И. П. Антонов посвятил вопросам состояния и перспектив развития неврологической и нейрохирургической служб, а также медицинской науки в стране, что содействовало их совершенствованию.

Благодаря высокому творческому потенциалу, огромной работоспособности, большой эрудиции и широким знаниям И. П. Антонов опубликовал более 600 научных работ, 9 книг и более 20 методических рекомендаций, создал хорошо известную научную школу, представители которой успешно работают во многих областях медицины.

Научную деятельность Игнатий Петрович успешно сочетал с научно-организационной и общественной работой. Он являлся председателем Республиканского общества неврологов, членом Президиумов Всесоюзных обществ неврологов, физиотерапевтов и курортологов, председателем Ученого медицинского Совета Минздрава БССР, членом экспертного совета ВАК Беларуси, Комитета по присуждению Государственных премий, депутатом Минского городского Совета,

История медицины

членом бюро отделения медицинских наук НАН Беларуси, членом редколлегий и редсоветов нескольких журналов и др.

За ратные подвиги, научные достижения и заслуги перед Родиной И. П. Антонов награжден орденами Отечества III и II степени, Отечественной войны I и II степени, Красной Звезды, Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, восемнадцатью медалями, Почетными грамотами Верховного Совета БССР, юбилейными медалями и дипломами.

О его ратной, трудовой, научной и общественной деятельности опубликовано более 100 очерков и статей, написана книга «Талант быть человеком» (2005), сняты три короткометражных фильма и кинофильм «Академик И. П. Антонов — живая легенда».

Ушел из жизни этот необычный Человек, замечательный Ученый и достойный Учитель 1 февраля 2015 г., похоронен на Восточном (Московское) кладбище Минска.

Физиотерапия и курортология в деятельности И. П. Антонова. Посвятив свою творческую деятельность неврологии, И. П. Антонов благодаря своей неуемной энергии, таланту и работоспособности внес огромный вклад в развитие в республике физиотерапии и курортологии. Кратко напомним об этой стороне его научной биографии и общественной деятельности.

Физиотерапевтам республики хорошо известны работы, выполненные И. П. Антоновым самостоятельно и с сотрудниками в этой области медицины. Они касаются исследования механизмов физиологического и лечебного действия естественных и преформированных физических факторов и их применения в лечении ряда заболеваний, прежде всего нервных болезней. Речь идет о таких методах, как лекарственный электрофорез, микроволновая терапия, лазерная терапия, магнитотерапия и др. Много внимания он уделял изучению минеральных вод и особенно лечебных грязей Беларуси, механизмам их действия и дифференцированному применению при заболеваниях периферической нервной системы и органов пищеварения, а также их использованию в методиках электрофореза и фонофореза.

Обширные исследования в институте под руководством Игнатия Петровича Антонова были выполнены по гальванизации и лекарственному электрофорезу. Достижения сотрудников по этим методам были настолько важны и существенны, что проведение I Всесоюзного симпозиума по этой проблеме было решено провести в Белоруссии (Минск, 1972), основной программный доклад поручено сделать автору статьи. К про-

ведению симпозиума был издан под редакцией И. П. Антонова монотематический сборник «Электрофорез лекарственных веществ», разошедшийся в количестве около 2000 экземпляров. Исследования по этой проблеме в республике проводились и в дальнейшем. Достаточно отметить, что по методологическим и клиническим аспектам лекарственного электрофореза в Беларуси было защищено 20 диссертаций, издано около 10 книг. Разработанные сотрудниками Института и учениками И. П. Антонова новые методы и методики по лекарственному электрофорезу вошли во все современные учебники и руководства по физической медицине.

Понимая огромную роль физических методов в лечении и реабилитации пациентов, И. П. Антонов создал в институте отдел физических методов лечения и всемерно содействовал расширению исследований в этой области медицины. По его инициативе и под его непосредственным руководством в республике впервые были организованы научные исследования по рефлексотерапии, мануальной терапии, баротерапии (гипои гипербаротерапия), вытяжению позвоночника и др. Разработанные в институте частные методики по физиотерапии, акупунктуре и мануальной терапии нашли применение в лечении и реабилитации больных многими социально значимыми заболеваниями. Более того, они явились импульсом для организации в республике подготовки врачей по этим специальностям и создания соответствующих курсов и кафедр. По проблемам физиотерапии и курортологии И. П. Антонов опубликовал более 100 научных работ, под его руководством защищены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций. Два сотрудника института (В. С. Улащик и Э. С. Кашицкий), работавших по этим направлениям, удостоены Государственных премий БССР в области науки.

Основоположник квантовой физики и Нобелевский лауреат Макс Планк писал: « ... каждый выдающийся исследователь вносит свое имя в историю науки не только собственными открытиями, но и теми открытиями, к которым он побуждает других». И с этих позиций вклад И. П. Антонова в развитие и совершенствование физиотерапии и курортологии в стране весьма значителен. Он воспитал плеяду учеников, которые не только развили его идеи, но и стали идеологами собственных научных направлений в данной области медицины. Так, современная научная физиотерапевтическая школа создана профессором В. С. Улащиком, под руководством которого по физическим методам лечения защищено более

76

60 кандидатских и докторских диссертаций, написаны учебники и руководства по физической медицине, организовано производство физиотерапевтической аппаратуры в республике. Не меньший вклад в научную физиотерапию, подготовку научных и практических кадров по физиотерапии внесла профессор Г. Е. Багель. Развитием современных бальнеотерапии и грязелечения, организацией промышленной добычи сапропелей и бутилирования белорусских минеральных вод республика во многом обязана доценту Э. С. Кашицкому. Совершенствованию и внедрению в медицинскую практику терапевтических лазерных технологий способствовали научные исследования профессора Н. И. Нечипуренко, под руководством которой по этому научному направлению защищены несколько кандидатских диссертаций, написаны книги и методические рекомендации. Под руководством профессора В. Б. Шалькевича защищены несколько диссертаций по различным аспектам баротерапии, что способствовало внедрению многих вариантов этого эффективного метода в работу лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений страны. Такие примеры можно приводить и дальше...

Не меньшее значение для развития отечественной курортологии и физиотерапии имела и научно-организационная деятельность академика И. П. Антонова в этой области. Многие годы он являлся председателем Республиканского научнокурортного совета, определявшего политику развития курортного дела в Беларуси. На его заседаниях не только заслушивались отчеты руководителей здравниц, обсуждались планы курортного строительства, оснащения санаториев, внедрения новых методов санаторно-курортного лечения, но и определялись направления проведения научных исследований и контролировалось их выполнение в каждом санаторно-курортном учреждении. Благодаря этому во многих здравницах проводились научные исследования, позволившие разработать эффективные методики использования местных курортных (минеральная вода, лечебная грязь, климат) факторов в санаторно-курортном лечении пациентов. Именно в этот период многие практические врачи санаторнокурортных учреждений защитили кандидатские диссертации (М. Г. Эраносьян, Л. И. Макаревич, С. М. Шкарубо, Т. К. Эраносьян, М. С. Пристром, С. Л. Пристром и др.), использование результатов которых положительно сказалось на развитии курортного дела в республике.

Свидетельством активной научно-исследовательской работы в санаториях являлись регуляр-

но проводившиеся в тот период научно-практические конференции по актуальным проблемам курортологии и физиотерапии, в которых принимали участие представители России, Литвы, Латвии, Украины и других стран. В издававшихся под редакцией И. П. Антонова к этим конференциям сборниках обобщались итоги научных исследований и намечались перспективы их продолжения и использования в клинической медицине и курортной терапии. Кстати, опубликованные в них материалы в настоящее время являются единственным источником для подготовки бальнеологических заключений по минеральным водам и лечебным грязям в Республике Беларусь. К сожалению, научно-исследовательская работа в здравницах сегодня проводится в значительно меньших объемах.

Как видно, вклад И. П. Антонова в развитие физиотерапии и курортологии весьма значителен, что ставит его в один ряд с выдающимися курортологами нашей страны, а в плеяде замечательных отечественных невропатологов — М. Б. Кроль, М. А. Хазанов, И. А. Инсаров, Д. А. Марков, Н. С. Мисюк — он занимает особое место.

Деяния академика И. П. Антонова в медицинской науке и здравоохранении, «феномен Антонова» еще долгие годы будут предметом изучения не только невропатологов и физиотерапевтов, но и историков медицины. В памяти современников он останется замечательным ученым, прекрасным и мужественным человеком, блестящим организатором медицинской науки и будет служить благородным примером для будущих поколений. Я же благодарен судьбе за то, что мне посчастливилось жить и работать вместе с Игнатием Петровичем Антоновым в одном временном и творческом пространстве.

Использованная литература

- 1. Мясников А. Ф., Овсянкина Г. И. Талант быть человеком.— Минск, 2005.
- 2. Антонов И. П. Жизненный и творческий путь.— Минск, 2000.
- 3. Антонов И. П. Жизненный и творческий путь: К 75-летию со дня рождения академика.— Минск, 1997.
- 4. Антонов Игнатий Петрович // Национальная академия Беларуси: персональный состав.— Минск, 2003.— С. 14
- 5. Верещагин Н., Боголюбов В., Волков В. и др. // Периферическая нервная система.— Минск, 1997.— Вып. 20.— С. 7—11.

Поступила 05.05.15.

Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич

Институт физиологии НАН Беларуси.

220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.

Медицина Беларуси в лицах



Э. А. ВАЛЬЧУК

И. А. БИРИЛЛО — ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ, ПАТРИОТ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Проблемы смерти, умирания и оживления достаточно широко разрабатывались русскими учеными в 20-е годы XX века после изобретения С. С. Брюхоненко и С. И. Чечулиным первого в мире аппарата искусственного кровообращения (1920—1923), названного ими автоинжектором. Первые опыты С. С. Брюхоненко по оживлению изолированной головы собаки (1924) вызвали всеобщий интерес к проблемам разработки методов оживления умерших орга-

низмов. Решением правительства в 1928 г. организована лаборатория экспериментальной терапии в Москве. Она развернула обширные исследования по оживлению животных, умерших в результате кровопускания, с помощью автоинжектора. В 1935 г. лаборатория реорганизована в Научно-исследовательский институт экспери-



ментальной физиологии и терапии. Проводившиеся в институте опыты и исследования по оживлению умерших организмов, дали толчок к разработке мер борьбы с преждевременной смертью человека.

Впервые методы, разработанные в институте Ф. А. Андреевым и С. С. Брюхоненко, применил на человеке врач И. А. Бирилло в хирургической клинике Минского медицинского института в 1939 г. Людям, которые находились в состоянии предсмертной агонии (смерть еще не

наступила, но была уже неизбежной), нагнеталась кровь. После этого в ряде клиник страны стали применять артериальное нагнетание крови в усовершенствованном виде, часто в сочетании с искусственным дыханием.

Иван Антонович Бирилло родился в 1900 г. в местечке Голтно Минской губернии в семье рабочего. В 1927 г. он окончил медицинский факультет Белорусского государственного университета и начал работать сельским врачом. С 1932 г. по 1935 г. И. А. Бирилло возглавлял межрайонное хирургическое отделение в Слуцке, в октябре 1935 г. был избран ассистентом хирургической клиники Минского медицинского института. Кафедра располагалась на базе 1-й советской больницы (в настоящее время 3-я клиническая больница им. Е. М. Клумова). На кафедре под руководством профессора

В. В. Бабука изучались методы борьбы с острой кровопотерей. В 1938 г. Иван Антонович успешно защитил кандидатскую диссертацию «Артериальное вливание крови при шоке, агонии и остановке сердца». В работе были обоснованы методы переливания трупной крови для борьбы с острыми кровопотерями, внутриартериального нагнетания крови с целью оживления больного. Работа Ивана Антоновича привлекла всеобщее внимание. Он начал работать в экспериментальной лаборатории Белорусской академии наук, консультировал больных детей в хирургической клинике. За три недели до финской кампании он был откомандирован в распоряжение Военного министерства. Во время войны с финнами И. А. Бирилло выехал на фронт, где в боевых услови-

ях начал применять свой метод лечения. У четырех раненых эффект лечения был успешным и стойким. Его научное наследие составляют 16 статей. После возвращения в Минск Иван Антонович продолжил работу над докторской диссертацией, защита которой была назначена на сентябрь 1941 г.

Великая Отечественная война застала кандидата медицинских наук И. А. Бирилло на отдыхе с семьей в г. Друскининкай. Он присоеди-

Медицина Беларуси в лицах

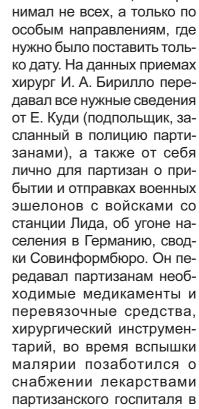
нился к отступающим частям Красной Армии, с войсками дошел до Москвы. В 1942 г. попал в окружение и в плен. Где-то около Смоленска он начал отставать от колонны военнопленных.

Конвоиры избили его и бросили на обочине в бессознательном состоянии. Его подобрали крестьяне и более 4 мес выхаживали. Последствия кровоизлияния в мозг постепенно прошли. В мае 1942 г. он без документов добрался до Минска. Благодаря поручительству профессора Маркова и других врачей ему удалось получить документы. Эти врачи подтвердили, что он в течение года тяжело болел, перенес сыпной тиф и находился у них на лечении. В Минске негде было жить – дом сгорел, все семейные документы, фотографии, одежда, материалы докторской диссертации были уничтожены, многих врачей

оккупационные власти отправляли из Минска в другие города Белоруссии, И. А. Бирилло с семьей уехали в г. Лиду. Главный врач устроил его в Лидской больнице для местного населения как практиканта. Семья поселилась на территории больницы, им дали койки, кое-какие постельные принадлежности. Одновременно с ними здесь работали врачи из Минска Т. А. Новицкая, М. И. Довиденко (жена И. А. Бирилло), В. Ляликова, М. Бессонова, А. М. Круглик и др. В 1943 г. И. А. Бирилло и несколько других врачей вызвали в Минск для направления на работу в организуемый немцами медицинский институт. Однако ему удалось получить документ об освобождении от работы в институте.

Работу в хирургическом отделении больницы он активно совмещал с подпольной деятельностью. Через местных подпольщиков поддерживал связь с партизанами, передавал им медикаменты и ценные сведения разведывательного характера. Разведчица партизанских отрядов «Искра» и «Балтиец» В. И. Петровская в своих воспоминаниях пишет «... я также имела явку у хирурга И. А. Бирилло, который работал в боль-

нице и снабжал партизан необходимыми медикаментами. ...Если я не могла встретиться с подпольщиками, то шла на явку к хирургу И. А. Бирилло под видом больной. В больнице он при-



Налибокской пуще... Весной 1943 г. партизаны в пуще сильно болели малярией. Комиссар Деев послал меня к И. А. Бирилло, и от него я получила необходимую для нас хину». По заданию партизан к нему приходила также связная партизанского отряда Сорока.

После освобождения города заместитель председателя горисполкома И. А. Пролыгин (командир партизанского отряда «Балтиец») передал И. А. Бирилло документы, подтверждающие его подпольную деятельность во время оккупации. В первые месяцы после освобождения работы в больнице было очень много. И. А. Бирилло много оперировал. Перенесенная тяжелая травма, вызовы с целью подтверждения подпольной деятельности подорвали ослабленное здоровье Ивана Антоновича. 8 марта 1945 г. он умер от повторного инфаркта миокарда, похоронен на местном кладбище.

Поступила 16.04.15.

Адрес для корреспонденции:

Вальчук Эдуард Антонович. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 331-44-82.

енции:

Юбилеи 79



А. А. ТРОЯНОВ, В. И. ТЕРЕХОВ

ИМЯ, ВЫЗЫВАЮЩЕЕ ГОРДОСТЬ

4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко

К 55-летию 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. САВЧЕНКО

Приближается юбилейная дата — 1 октября 2015 года исполняется 55 лет со дня официального открытия учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко» (4-я ГКБ). Возраст целого поколения людей, прошедших практическую школу в стенах больницы и получивших опыт в решении лечебно-диагностических и организационных проблем. Четвертая ГКБ являлась и остается ведущей клинической базой подготовки медицинских специалистов таких крупных учреждений, как Белорусский государственный медицинский университет и Белорусская медицинская академия последипломного образования. В канун юбилея хочется вспомнить Н. Е. Савченко, чье имя носит больница.

Николай Евсеевич Савченко родился 7 ноября 1922 г. в пос. Красный Дворец Чечерского района Гомельской области в крестьянской семье. Родители отдали его в школу, когда ему не было 6 лет. Учился Николай Евсеевич на отлично. В 1938 г. он поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ). 23 июня 1941 г. студент Николай Савченко сдал последний экзамен за III курс и готовился к первой производственной практике, однако началась война. Добровольцем он ушел на фронт. Поскольку у него не было завершенного высшего медицинского образования, его распределили разведчиком в разведбатальон 25-го танкового корпуса. В последующем он был санинструктором и фельдшером этого батальона. Под Сталинградом он получил свою первую боевую награду «За отвагу». Войну закончил в Берлине. За заслуги на фронте награжден двумя орденами «Отечественной войны» І и ІІ степени, двумя орденами Красной Звезды и двумя боевыми медалями «За отвагу» и «За боевые заслуги». Демобилизовался из армии осенью 1946 г. Он продолжил учебу в родном медицинском институте и твердо решил стать хирургом. Свою первую студенческую работу «Туберкулез почек» Николай Евсеевич выполнил в 1947 г. на кафедре факультетской хирургии.

Врачебный путь Николая Евсеевича начался в 1948 г. По распределению он направлен главным врачом в Гродненский кожно-венерологический диспансер. В 1950 г. Н. Е. Савченко снова призван в Советскую армию, служил старшим врачом авиаполка

в Белорусском военном округе. В 1951 г. он подал документы и прошел по конкурсу в адъюнктуру на кафедру урологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова в Ленинграде. В 1954 г. Николай Евсеевич защитил кандидатскую диссертацию «К вопросу экспертизы ночного недержания мочи — клинико-экспериментальные исследования». В этом же году он завершил учебу в адъюнктуре с красным дипломом. Был распределен для дальнейшей работы в клинику урологии Военно-медицинской академии в качестве старшего ординатора урологического отделения, уже через год его назначили заместителем начальника кафедры по клинической работе. В 1958 г. он получил предложение возглавить кафедру урологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ), был зачислен на эту кафедру в должности доцента. При активном участии Н. Е. Савченко в 1958 г. организовано Белорусское научное общество урологов. Председателем правления был избран профессор А. И. Михельсон, а Николаю Евсеевичу вручен членский билет № 2. В 1960—1966 гг. он являлся ректором БелГИУВа.

В 1962 г. вышла первая монография «Гипоспадия и ее лечение». В 1965 г. он успешно защитил докторскую диссертацию «Гипоспадия: фрагменты теории, патогенеза, унификации методов лечения. Гипоспадия и пол». В 1966 г. Николай Евсеевич получил звание профессора. В этом же году он был приглашен на беседу к первому секретарю ЦК КПБ П. М. Машерову, который предложил ему занять должность министра здравоохранения. Николай Евсеевич попросил учесть его пожелание — наряду с его должностью министра в свободное от основной работы время создать и возглавить кафедру урологии в МГМИ. В 1967 г. кафедра урологии была организована, Николай Евсеевич стал ее заведующим.

В 1970 г. Н. Е. Савченко и В. А. Мохорт издали монографию «Нейрогенные расстройства мочеиспускания» — первую в СССР по данной теме. В последующем за разработку и внедрение в клиническую практику операции илиовезикопексии Н. Е. Савченко и В. А. Мохорт были награждены соответственно золотой и серебряной медалями на выставке достижений народного хозяйства СССР. В 1969 г. профессор Н. Е. Савченко был избран членом-корреспондентом АН БССР. В 1970 г. по его инициативе в составе клинической базы кафедры было открыто первое в республике нефрологическое отделение на 40 коек и лаборатория программного гемодиализа, а сама клиника получила статус Республиканского центра урологии и нефрологии (руководитель академик Н. Е. Савченко). Это стало прологом для последующего формирования службы трансплантации почки. Первую в Белоруссии операцию по пересадке почки профессора Н. Е. Савченко и В. А. Мохорт выполни80 Юбилеи

ли 11 сентября 1970 г. В 1971 г. при кафедре организована научная лаборатория пересадки почки. Первые научные сотрудники лаборатории кроме исследовательской работы взяли на себя весь комплекс вопросов, связанных с оказанием помощи этой сложной категории больных. Было организовано новое направление хирургической нефрологии в Белоруссии — хирургическое лечение симптоматических почечных гипертензий. Николай Евсеевич с сотрудниками выполнили и внедрили в практику весь комплекс операций при вазоренальной гипертензии.

В 1974 г. клиника урологии и нефрологии переехала в отремонтированное отдельно стоящее 3-этажное здание на территории 4-й ГКБ. Было открыто детское урологическое отделение, отделение нефрологии расширено до 60 коек, а лаборатория пересадки почки получила 10 стационарных коек.

В 1971 г. Николай Евсеевич избран председателем Правления Белорусского научного общества урологов, в 1972 г. избран действительным членом АН БССР. Как признание и подтверждение заслуг белорусской школы урологов и нефрологов по решению Министерства здравоохранения СССР в Минске в 1974 г. прошел I Всесоюзный съезд нефрологов, в 1984 г. — III Всесоюзный съезд урологов. Н. Е. Савченко в 1982 г. стал лауреатом Государственной премии СССР, а в 1986 г. — лауреатом Государственной премии БССР.

За годы работы Николая Евсеевича в качестве министра были заново построены или капитально реконструированы все областные больницы, областные детские больницы, областные родильные дома, республиканская клиническая больница в поселке Лесной. Такие же положительные перемены произошли и в системе научно-исследовательских учреждений. Была укреплена материально-техническая база всех НИИ, большинство из них переехало в новые современные здания, открыто 3 новых НИИ — кардиологии, охраны материнства и детства, наследственных и врожденных заболеваний, созданы центральные научно-исследовательские лаборатории во всех медицинских институтах и БелГИУВе. Укреплена патентнолицензионная служба, построено здание Республиканской научной медицинской библиотеки. Николай Евсеевич был награжден орденами Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, Отечества, тремя Почетными грамотами Верховного Совета БССР, медалями, многократно получал благодарности в приказах Совета министров БССР и Министерства здравоохранения СССР. Оставив пост министра, Николай Евсеевич продолжил работу в клинике урологии и нефрологии МГМИ. В 1991 г. при его активном участии открыто первое в Республике отделение дистанционной литотрипсии и начато активное лечение пациентов с мочекаменной болезнью с использованием этого метода. В последующем открыто отделение эндоурологии, а на базе детского урологического отделения организован Республиканский центр детской урологии. Николай Евсеевич постоянно и много оперировал, выполняя при этом самые сложные вмешательства.

11 июня 2001 г. его не стало.

За многие годы работы Н. Е. Савченко написал 11 монографий, он автор 9 патентов на изобретения, под его руководством защищены 5 докторских и 24 кандидатские диссертации, им опубликовано около 700 научных работ. Он являлся членом Европейской международной ассоциации урологов, председателем Белорусской ассоциации урологов.

В 2001 г. по ходатайству сотрудников 4-й ГКБ Минска, ректората БГМУ и по решению Совета министров Республики № 1623 от 06.11.2001 4-й ГКБ Минска присвоено имя Н. Е. Савченко, а в БГМУ утверждена стипендия имени академика Н. Е. Савченко.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©"Здравоохранение"(Минск), № 9 2015 г.

Рецензируемый научно-практический журнал

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г. Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций - 749122,

для индивидуальных подписчиков - 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 21.08.2015. Формат 60х84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,6

Тираж 1877 экз. Зак. 2081

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией "К сведению авторов" можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие "Издательство "Белорусский Дом печати" ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г. Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на "Здравоохранение" обязательна.