



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№6/2011

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Редакционная коллегия:

АРНАУТОВ О. В.
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ЖАРКО В. И.
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КУБАРКО А. И.
ЛОБКО П. И.
МАНАК Н. А.
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)
ФЕДОТОВА Л. А. (отв. секретарь)
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)	СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)	СИРЕНКО В. И. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)	СТРИЖАК А. А. (Гродно)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)	ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)	ШРУБОВ В. И. (Могилев)



Дорогие коллеги!

Поздравляю вас от имени редакции и редколлегии с Днем медицинского работника! Желаю крепкого здоровья, успеха, благодарных пациентов и добрых дел, ибо «доброта украшает жизнь, разрешает все противоречия, запутанное делает ясным, трудное – легким, мрачное – радостным» (Л.Н. Толстой).

Как сегодня складываются отношения между медиком и пациентом? С периода зарождения человеческого общества врачеванием занимались люди, которые имели к этому особую склонность. Целитель имел репутацию человека, причастного к неведомым силам. С тех пор медики поддерживали этот ореол значительности и всеведения. В наше время болезни, а с ними и медицина, стали терять свою загадочность. Врачевание стало в ряд с другими профессиями. Для современной цивилизации важнейшей ценностью является свободная личность и ее неотъемлемые права. При таком взгляде болезнь оказывается как бы собственностью этой свободной личности, и стало быть только сам больной вправе распоряжаться этой собствен-

ностью как ему заблагорассудится — лечиться или нет, а если лечиться, то у кого и как. Развитие этого постулата приводит к тому, что болезнь перестала быть злом, с которым медик обязан вступить в борьбу без разрешения пациента.

Сегодня врач все больше превращается из непрерываемого целителя в советника, который лишь помогает своему клиенту принять наилучшее решение. Медицина стала терять свой патерналистский характер (лат. pater — отец). Разрушение данной модели превращает доктора в служащего, которого надо строго контролировать, чтобы он не злоупотребил доверием больного. Выражением этой перемены стал рост числа судебных преследований, обрушившихся на медиков в последние годы. В связи с этим отношение врача к больному становится двойственным. К заботе о благе пациента невольно примешивается тревога за собственное благополучие. Если раньше у врача была лишь одна забота — помочь заболевшему, то теперь доктор поглядывает на своего подопечного с опаской, а не вздумает ли он вместо благодарности обратиться в суд и потребовать компенсации за плохое с его точки зрения лечение?

В результате врач, стремясь обезопасить себя, назначает все мыслимые новейшие диагностические исследования и консультации. Чтобы снять с себя ответственность, он информирует пациента обо всех опасностях, которые могут возникнуть в процессе лечения. «Так что же делать?» — спрашивает растерянный больной после бесстрастного изложения всех возможных осложнений. «Я сообщил все “за” и “против” и вы сами должны выбрать лечение», — невозмутимо отвечает врач. Конечно, ситуация несколько утрирована. Своим простодушным вопросом: «А как бы Вы, доктор, поступили на моем месте?» больной возвращает врача к его патерналистской роли.

Все эти рассуждения далеко не праздны. Добросовестным изложением всех побочных эффектов лечения мы наверняка деморализуем больного. Теперь каждую таблетку он будет принимать с боязнью и отвращением. Всякое неприятное ощущение будет казаться ему началом тех бед, о которых его предупреждал врач. А если вспомнить, что в возникновении таких симптомов, как слабость, тошнота, импотенция и других, большое значение имеет психологический компонент, очень трудно будет решить, чем обусловлено их появление — побочным действием лекарства или суггестией врача.

Следовательно, если мы заинтересованы в успехе лечения, нельзя запугивать больного. Все, что мы ему говорим, должно быть пронизано заботой об укреплении его мужества — нашего главного союзника в борьбе с недугом. От свидетеля в суде требуют правду, только правду и ничего кроме правды. Роль врача совершенно другая. От него требуется лечение и облегчение страданий. Несмотря на грандиозный прогресс в медицине, отношения между доктором и пациентом, по сути, мало изменились, поэтому поведение медика все равно останется патерналистским. А что вы думаете по этому поводу?

С уважением

Ю.К. Абаев

Клиническая медицина

Шепелькевич А. П. Содержание остеопротегерина и лиганда RANK у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа 4

Савицкая Т. В., Киселев Л. П., Липай Н. В., Райко Т. В. Биологические маркеры ангиогенеза при онкопатологии у детей 11

Оригинальные исследования

Ромбальская А. Р., Лобко П. И. Дугообразные морфологические конструкции в системе клапанного аппарата сердца человека 16

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Щецевик А. Б. Экономика и стратегия развития здравоохранения 21

Разводовский Ю. Е., Виницкая А. Г., Лелевич В. В. Распространенность злоупотребления психоактивными веществами в Беларуси 25

Лекции и обзоры

Лемешев А. Ф. Мышление врача в процессе диагностики 28

Абаев Ю. К. Технизм и клиницизм 35

Усова Н. Н. Свободные радикалы кислорода и азота в норме и при патологии головного мозга 41

Обмен опытом

Дзяк Л. А., Сук В. М., Цуркаленко А. С. Лечение мышечного спазма с использованием препарата «Тизалуд» 50

Сивец Н. Ф. Частота и структура инфекционных осложнений после операций на органах желудочно-кишечного тракта 52

В помощь практическому врачу

Ребенок Ж. А. Ронколейкин как средство иммуновосстановительного лечения 56

Срочные публикации

Жаврид Э. А., Ермаков Н. Б., Баранов Е. В., Журавкин И. Н. Таргетная терапия бевацизумабом больных метастатическим колоректальным раком 61

Круглый стол

Остеопороз: болезнь придуманная или реальная? 65

История медицины

Никифоров А. Н. Гнилорыбов Тимофей Еремеевич. Воспоминания об учителе (к 110-летию со дня рождения) 70

Саврасова Н. А. К 90-летию преподавания рентгенологии в Беларуси 73

В свободный час

Мудрость тысячелетий 78

Clinical Medicine

Shepelkevich A. P. Osteoprotegerin and RANK ligand contents in patients with diabetes mellitus type 1

Savitskaya T. V., Kiselev L. P., Lipai N. V., Raiko T. V. Biological markers of angiogenesis in children with oncopathology

Original Investigations

Rombalskaya A. R., Lobko P. I. Arch-like morphological constructions in system of human heart valve apparatus

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Tcheshchevick A. B. Economy and public health development strategy

Razvodovsky Yu. E., Vinitskaya A. G., Lelevich V. V. Frequency of psychoactive substances abuse in Belarus

Lectures and Reviews

Lemeshev A. F. Doctors thinking while making diagnosis

Abaev Yu. K. Technicism and clinicism

Usova N. N. Free oxygen and nitrogen radicals in norm and in case of brain pathology

Sharing Experience

Dzyak L. A., Suk V. M., Tsurkalenko A. S. Management of muscular spasm applying Tizalud

Sivets N. F. Frequency and structure of infectious complications in region of surgical interference after operations on gastrointestinal tract organs

Help to Practitioner

Rebenok Zh. A. Roncoleukin as means for immunity restoring therapy

Urgent Publications

Zhavrid E. A., Yermakov N. B., Baranov E. V., Zhuravkin I. N. Target Bevacizumab therapy of patients with metastatic colorectal cancer

Talking at Round Table

Osteoporosis: is disease real or is it thought of?

History of Medicine

Nikiforov A. N. Gnilorybov Timofey Eremeyevich. Reminiscence about teacher (to 110th anniversary)

Savrasova N. A. Radiology training in Belarus is 90

At Leisure Time

Wisdom of millennia



А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ

СОДЕРЖАНИЕ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА И ЛИГАНДА RANK У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить содержание OPG и RANKL у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Материал и методы. Комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных прошли 55 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 25 человек из группы контроля.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа выявлено снижение костной массы осевого скелета (у мужчин — во всех исследованных регионах, у женщин — в области позвоночника). Выявлено повышение содержания OPG и соотношения OPG/RANKL у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнении с контрольной группой.

Заключение. На основании множественной регрессии установлена связь OPG с показателями минеральной плотности осевого скелета (L_1-L_{IV}).

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, OPG/RANKL, минеральная плотность кости, костные маркеры.

Открытие OPG/RANKL/RANK сигнального пути явилось значимым шагом в понимании молекулярной регуляции костного ремоделирования. Ведущая роль цитокинов системы OPG/RANKL/RANK в процессах костного метаболизма продемонстрирована в экспериментальных работах *in vitro* и на животных [1—6]. Данные, полученные в ходе клинических исследований, подтверждают значимость OPG и RANKL как в функционировании здоровой костной ткани, так и в патофизиологии метаболических остеопатий [7—15].

RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов, следовательно, увеличение экспрессии RANKL приводит к активации костной резорбции и потере костной массы. OPG является растворимым «ловушкой»-рецептором для RANKL, блокирующим связывание RANKL с RANK, что приводит к нарушению мобилизации, пролиферации и активации остеокластов [1—6].

Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Так, повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциировано со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов. После завершения дифференцировки остеокластов соотношение RANKL/OPG снижается [2—4].

В последние годы активно изучается влияние гормонов, цитокинов, факторов роста, простагландинов на состояние OPG/RANKL/RANK сигнального пути в целом и на отдельные компоненты [1, 2, 4, 9, 16—18].

Цель исследования заключалась в изучении содержания OPG и RANKL у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и их возможной ассоциации

с показателями костного метаболизма, минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета.

Материал и методы

Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на базе отделения эндокринологии 1-й городской клинической больницы Минска, Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения (РЦМРиБ). В исследование включено 55 пациентов с СД 1-го типа, средний возраст — 35,41 года, длительность заболевания — 15,25 года. Группу контроля составили 25 человек соответствующего возраста и пола.

Проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, вес, ИМТ). В ходе анкетирования уточняли суточное потребление кальция и витамина D (в течение 3-х суток). В период обследования пациенты не получали препараты кальция.

С целью верификации аутоиммунного компонента в развитии СД 1-го типа определяли содержание диабетассоциированных антител (IAA, GAD65, ICA-512) методом иммуноферментного электрохемилюминесцентного анализа на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора «BRIO» производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Изучали показатели фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови. Уровень неорганического фосфора (P, n=55) без депротеинизации определяли на спектрофотометре «СФ-46» при длине волны 340 нм с применением реагентов «Анализ X» (Республика Беларусь); показатели общего кальция ($Ca_{\text{общ}}$, n=55) — фотометрическим методом с глиоксаль-бис (2-гидроксианилом) на фотоколориметре «КФК-2» (Россия) с использованием реагентов «Анализ X»; активность щелочной фосфатазы (ЩФ, n=55) — по гидролизу p-нитрофенилфосфата на фотоколориметре «КФК-2» с использованием реагентов «Анализ X».

Исследование показателей половых гормонов (эстрадиол, тестостерон, прогестерон, пролактин, ЛГ, ФСГ) проводили в сыворотке крови на 5—7-й день менструального цикла у женщин репродуктивного возраста методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма-счетчика «GAMMA 5500 counting system» производства «BECKMAN» (США) с использованием реагентов «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси.

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определяли уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (OK, n=51), β -CTX (β -КроссЛапс, n=51) методом иммуноферментного электрохемилюминесцентного анализа на иммуноферментной системе «MODULAR E 170» производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Уровни остеопротегерина (OPG, $n=54$), кальцидиола (25(OH)D, $n=55$), инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-I, $n=54$) в сыворотке крови исследовали на автоматизированной системе плащечно-иммуноферментного анализатора «BRIO» производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Уровни RANKL (sRANKL, $n=54$) в сыворотке крови определяли на автоматизированной системе плащечно-иммуноферментного анализатора «BRIO» производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Согласно рекомендациям EASD/ADA (2007), оценку компенсации углеводного обмена проводили на основании показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), исследование которых выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматизированном анализаторе «D10» для количественного исследования фракций гемоглобина A1c, A2 и F производства «BOI-RAD» (США).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) для мужчин и женщин [19].

Исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена, половых гормонов проводили в ЦНИЛ БГМУ, уровней HbA1c — на базе ЦНИЛ БелМАПО, показателей 25(OH)D, OPG, RANKL, костных маркеров — в клинико-диагностической лаборатории РЦМРИБ.

Состояние МПК оценивали на основании двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы «General Electric Medical Systems» (США). Рентгеновская нагрузка в одной проекции составляла 0,04 мЗв. Исследовали МПК всего тела; Z- и T-критерий в области поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}) и проксимального отдела бедра (ПОБ) — шейка бедра (ШБ), область Варда, область большого вертела.

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 1-го типа и контроля использовали Z-критерий [20—23].

В исследование не включали пациентов с выраженными стадиями хронических осложнений диабета, наличием сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных со снижением МПК.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро—Уилка. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении $P>0,05$. Для анализа различий подгрупп, выделенных по качественным клинико-диагностическим признакам, использовали непараметрический метод Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $P<0,05$. Данные приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$), а также медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ—UQ] в зависимости от нормальности распределения.

Для определения предикторов МПК проведен множественный линейный регрессионный анализ. В качестве результатов приводится уравнение регрессии и характеризующий его коэффициент множественной корреляции (R_k), уровень статистической значимости по критерию Фишера, таблица коэффициентов регрессии с указанием для каждого коэффициента абсолютного (B) и стандартизованного значения (β) с их стандартными ошибками, а также уровня статистической значимости соответствующего коэффициента. Проведена проверка распределения остатков (разность между предсказанным и наблюдаемым значениями) на нормальность (по критерию Шапиро—Уилка) [24].

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с СД 1-го типа и группы контроля, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Отмечено повышение уровней диабетассоциированных антител (GAD, ICA, IIA) у обследованных пациентов с диабетом, что подтверждает наличие аутоиммунного компонента в развитии заболевания.

Средний возраст обследованных составил 35 лет (от 19 до 45 лет), что позволяет отнести их к лицам молодого возраста. Длительность заболевания в среднем — 15 лет (от 5 до 47 лет), у 46% пациентов СД манифестировал в возрасте до 16 лет.

Средний уровень HbA1c составил $9,58\pm 1,51\%$, что свидетельствует о декомпенсации углеводного обмена у пациентов на момент обследования.

Среди пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное снижение показателей МПК всего тела (рис. 1), в области позвоночника (L_1-L_{IV}) (рис. 2), ШБ (рис. 3) и ПОБ (рис. 4).

Таким образом, результаты оценки состояния МПК осевого скелета свидетельствуют о снижении костной массы у пациентов с СД 1-го типа.

Сравнительный анализ показателей цитокинов системы OPG/RANKL/RANK свидетельствует о достоверном повышении уровня OPG и соотношения sRANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с группой контроля соответственно ($4,95 [3,67—6,3]$ vs $3,1 [2,39—3,75]$, $P<0,001$) и ($0,028 [0,018—0,047]$ vs $0,04 [0,03—0,07]$, $P=0,006$) (рис. 5, 6).

Повышение уровня OPG и соотношения sRANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа потенциально отражает возможность компенсаторного повышения уровня OPG на ранних стадиях потери костной плотности. Схожий феномен отмечен у пациенток с постменопаузальным снижением костной массы [1, 4, 11]. В исследовании M. Ziolkowska и соавт. помимо повышения уровня RANKL в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом отмечалось увеличение концентрации OPG, причем уровни обоих показателей нормализовались после проведения антицитокиновой терапии [цит. по 1, 4]. Также выявлен повышенный уровень OPG у пациентов с ревматоидным артритом в исследовании И. Н. Тотрова [15].

Выраженные анатомо-функциональные различия костного метаболизма в зависимости от пола обуславливают необходимость проведения детального анализа полученных результатов в отдельных подгруппах (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей МПК в подгруппах пациентов с учетом пола обследованных выявил наличие более выраженной потери костной массы только в области позвоночника (L_1-L_{IV}) у женщин с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой (Z-критерий: $-0,4 [-0,9—0]$ vs $0,1 [-0,4—0,9]$, $P=0,029$). У мужчин отмечено снижение костной массы во всех исследованных регионах.

Кроме того, выявлены достоверно значимые различия между значениями Z-критерия в области ШБ ($-0,4 [-0,9—0,7]$ vs $-0,95 [-1,40—-0,4]$, $P=0,006$), ПОБ ($-0,2 [-1,2—0,6]$ vs $-0,9 [-1,35—-0,4]$, $P=0,003$) и

общего содержания минерального компонента всего тела ($0,1 [-0,9—0,5]$ vs $-0,7 [-1,2—-0,25]$, $P=0,001$) между подгруппами женщин и мужчин с СД 1-го типа.

Анализ показателей OPG в выделенных по полу подгруппах с соответствующими группами контроля подтвердил повышенные значения как у женщин, так и у мужчин с СД 1-го типа ($5,11 [3,64—6,5]$ vs $3,36 [2,94—3,94]$, $P=0,01$) и ($4,75 [3,9—6,14]$ vs $2,16 [2,05—2,64]$, $P<0,001$) соответственно (рис. 7, 8).

Таким образом, у пациентов с СД 1-го типа и начальными изменениями МПК осевого скелета выявлено повышенное содержание OPG вне зависимости от пола, что предполагает более детальное изучение связи показателей МПК и цитокинов системы OPG/RANKL/RANK при СД 1-го типа.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля

Показатель	Группа СД 1-го типа M±SD или Me [LQ—UQ]	Критерий Шапиро—Уилка, P ₁	Группа контроля M±SD или Me [LQ—UQ]	Критерий Шапиро—Уилка, P ₂	P ₃
Клинико-anamnestические данные					
Возраст, лет	35 [27—45]	0,002	35,02±8,46	0,06	0,74
Длительность СД 1-го типа, лет	13 [9—21]	0,027	—	—	—
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	20,05±9,91	0,15	—	—	—
Рост, см	169,66±9,19	0,15	169,96±9,33	0,19	0,95
Масса тела, кг	69 [60—78]	0,04	71,97±16,28	0,23	0,712
ИМТ, кг/м ²	24,58±3,66	0,08	25±5,82	0,822	0,91
Объем талии, см	83,58±10,69	0,18	81,14±12,83	0,058	0,395
Доза «короткого» инсулина, ЕД/сут	24,33±10,69	0,23	—	—	—
Доза «продленного» инсулина, ЕД/сут	25,84±8,52	0,329	—	—	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	50,16±15,66	0,344	—	—	—
Лабораторные данные					
HbA1c, %	9,58±1,51	0,83	4,89 [4,76—5,03]	<0,001	<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	95,45 [33,01—414,34]	<0,001	5,59 [3,98—7,75]	0,047	<0,001
Белок общий, г/л	68,91±6,66	0,35	—	—	—
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	88,39±28,1	0,837	—	—	—
Ca _{общ.} , ммоль/л	2,36±0,35	0,45	2,51±0,24	0,19	0,08
P, ммоль/л	1,3 [0,93—1,57]	0,01	1,0 [0,85—1,34]	0,019	0,05
ЩФ, мк кат/л	1,41±0,18	0,43	1,4±0,14	0,68	0,972
ИФР-1, нг/мл	105,74 [87,36—124,14]	<0,001	120,77±29,77	0,097	0,03
25(OH)D, нмоль/л	39,76 [17,79—82,72]	<0,001	93,41±19,16	0,285	<0,001
ОК, нг/мл	16,24±6,79	0,079	22,74±6,65	0,424	<0,001
β-КроссЛапс, пг/мл	0,27 [0,15—0,35]	<0,001	0,28±0,09	0,207	0,424
OPG, пмоль/л	4,95 [3,67—6,3]	0,035	3,2±1,01	0,578	<0,001
sRANKL, пмоль/л	0,15±0,07	0,24	0,12 [0,1—0,2]	0,002	0,71
sRANKL/OPG	0,028 [0,018—0,047]	<0,001	0,04 [0,03—0,07]	0,006	0,006
ПТГ, пг/мл	70,76 [35,17—93,51]	0,004	36,76±13,54	0,075	<0,001
Инструментальные данные					
МПК L _{I—IV} , г/см ²	1,16 [1,05—1,22]	0,014	1,26±0,13	0,409	<0,001
Z-критерий L _{I—IV}	-0,52±1,02	0,342	0,32±0,95	0,717	<0,001
МПК ШБ, г/см ²	0,94±0,14	0,54	1,02 [0,95—1,06]	0,03	0,004
Z-критерий ШБ	-0,44±1,1	0,438	0,00 [-0,40—0,50]	0,037	0,008
МПК ПОБ, г/см ²	0,96±0,14	0,923	1,07±0,13	0,215	0,001
Z-критерий ПОБ	-0,5±1,1	0,785	0,26±0,77	0,22	0,002
МПК всего тела, г/см ²	1,13±0,08	0,38	1,22±0,09	0,289	<0,001
Z-критерий всего тела	-0,35±0,92	0,833	0,47±0,88	0,85	0,001

Примечание. P₃ — достоверность различий между показателями в группе пациентов с СД 1-го типа и контроля (U-тест Манна—Уитни).

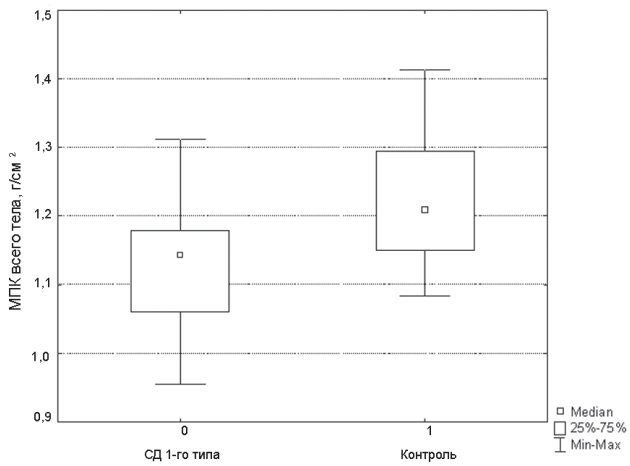


Рис. 1. Показатели МПК всего тела у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе

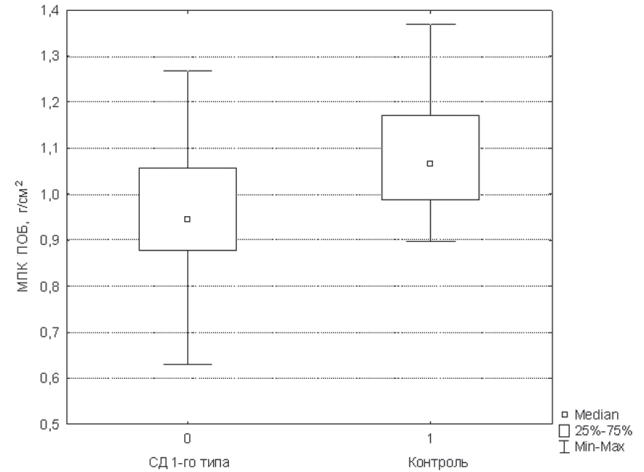


Рис. 4. Показатели МПК ПОБ у обследованных пациентов

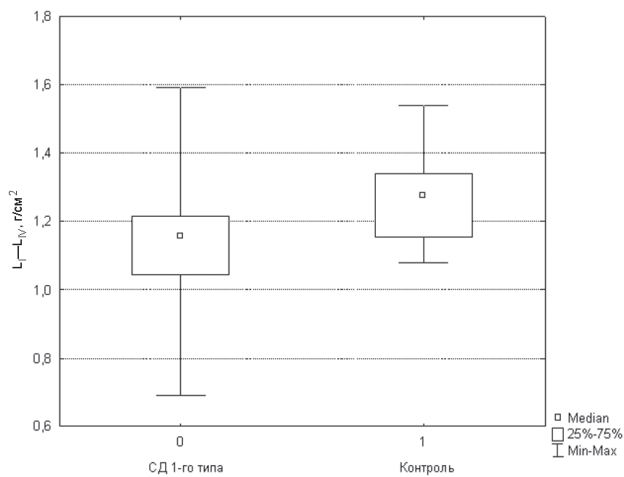


Рис. 2. Показатели МПК в области позвоночника L₁—L_{IV} у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе

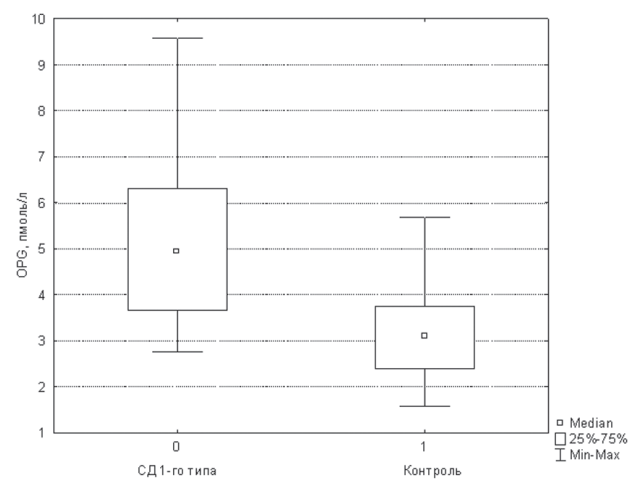


Рис. 5. Уровни ОРГ у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе

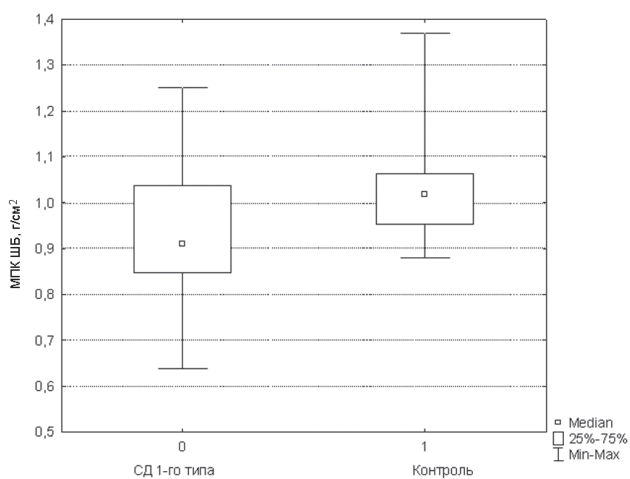


Рис. 3. Показатели МПК ШБ у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе

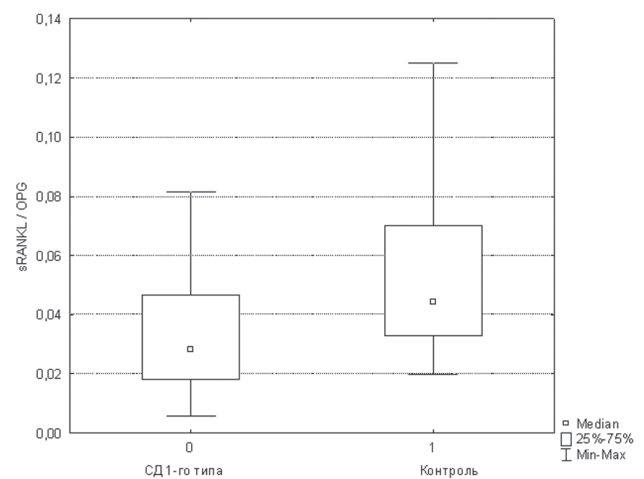


Рис. 6. Соотношение sRANKL/OPG у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе

Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля в зависимости от пола

Показатель	Женщины		P ₁	Мужчины		P ₂	P ₃	P ₄
	СД 1-го типа Me [LQ—UQ] (n=35)	контроль Me [LQ—UQ] (n=15)		СД 1-го типа Me [LQ—UQ] (n=20)	контроль Me [LQ—UQ] (n=10)			
Клинико-anamnestические данные								
Возраст, лет	37,0 [28,0—46,0]	41,0 [28,0—42,0]	0,679	32,5 [25,0—41,5]	31,85 [27,0—37,1]	0,843	0,27	0,202
Длительность СД 1-го типа, лет	14,0 [10,0—22,0]	—	—	12,15 [8,0—20,0]	—	—	0,426	—
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	20,0 [11,0—25,0]	—	—	17,5 [12,5—25,0]	—	—	0,72	—
Рост, см	164,0 [160,0—168,0]	163,0 [162,0—166,0]	0,431	178,0 [177,0—181,0]	180,5 [176,0—184,0]	0,64	<0,001	<0,001
Масса тела, кг	65,0 [59,0—74,0]	63,5 [54,0—88,0]	0,799	78,0 [67,0—86,5]	77,75 [74,0—92,5]	0,644	0,006	0,086
ИМТ, кг/м ²	23,59 [22,04—26,99]	22,26 [20,08—32,46]	0,775	24,45 [21,37—26,68]	24,7 [22,35—27,76]	0,86	0,882	0,956
Объем талии, см	78,5 [72,5—86,0]	78,0 [71,0—90,0]	0,792	88,0 [84,5—94,5]	80,0 [78,0—92,0]	0,37	0,019	0,481
Доза «короткого» инсулина, ЕД/сут	20,0 [16,0—26,0]	—	—	28,0 [20,0—34,0]	—	—	0,035	—
Доза «продленного» инсулина, ЕД/сут	21,0 [16,0—30,0]	—	—	32,0 [26,0—34,0]	—	—	0,004	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	41,0 [32,0—52,0]	—	—	56,0 [52,0—68,0]	—	—	0,002	—
Лабораторные данные								
HbA1c, %	9,9 [8,6—10,8]	4,89 [4,73—5,0]	<0,001	9,5 [9,3—9,85]	4,89 [4,78—5,08]	0,001	0,613	0,671
ICA 2 Screen, ЕД/мл	95,45 [33,01—385,61]	6,05 [5,16—7,96]	<0,001	85,98 [30,4—450,0]	3,98 [3,98—7,11]	<0,001	0,778	0,064
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	77,85 [67,36—93,06]	—	—	106,8 [77,69—123,63]	—	—	0,054	—
Тестостерон, нмоль/л	2,1 [1,05—3,5]	2,0 [1,6—2,2]	0,556	13,0 [1,85—22,0]	14,0 [13,0—22,0]	0,374	0,004	0,002
Прогестерон, нмоль/л	5,8 [3,6—14,0]	4,65 [4,2—10,0]	0,585	3,4 [2,4—4,2]	2,5 [1,8—2,9]	0,546	<0,001	0,005
Эстрадиол, нмоль/л	0,45 [0,21—0,8]	0,24 [0,2—0,44]	0,234	0,21 [0,17—0,26]	0,18 [0,17—0,18]	0,1	0,008	0,007
Пролактин, нг/мл	10,75 [7,8—12,8]	8,9 [6,8—10,0]	0,174	7,8 [5,2—12,0]	8,6 [7,8—9,6]	0,803	0,121	0,902
ЛГ, МЕ/л	7,6 [4,5—16,0]	4,5 [2,1—5,2]	0,03	5,0 [2,2—7,8]	4,6 [1,2—5,8]	0,521	0,121	0,902
ФСГ, МЕ/л	6,8 [4,2—12,5]	5,4 [2,7—6,4]	0,126	3,5 [2,5—11,5]	2,2 [2,0—2,5]	0,125	0,34	0,027
Са _{общ.} , ммоль/л	2,3 [1,99—2,56]	2,38 [2,35—2,56]	0,071	2,51 [2,35—2,65]	2,63 [2,56—2,81]	0,135	0,03	0,031
P, ммоль/л	1,27 [0,9—1,57]	1,01 [0,85—1,42]	0,314	1,33 [1,0—1,55]	0,97 [0,83—1,01]	0,021	0,594	0,275
ЩФ, мк кат/л	1,39 [1,26—1,51]	1,4 [1,24—1,45]	0,824	1,42 [1,36—1,51]	1,49 [1,36—1,59]	0,583	0,362	0,159
25(ОН)D, нмоль/л	35,2 [11,46—66,4]	95,92 [82,56—110,98]	<0,001	61,13 [37,33—93,3]	97,74 [68,99—112,39]	0,016	0,008	0,698
ОК, нг/мл	14,44 [11,61—18,82]	21,01 [19,28—24,79]	0,004	16,62 [11,38—21,57]	23,76 [18,19—30,3]	0,046	0,685	0,672
β-КроссЛапс, пг/мл	0,2 [0,14—0,33]	0,28 [0,22—0,37]	0,068	0,32 [0,23—0,4]	0,29 [0,16—0,35]	0,407	0,048	0,307
OPG, пмоль/л	5,11 [3,64—6,5]	3,36 [2,94—3,94]	0,001	4,75 [3,9—6,14]	2,16 [2,05—2,64]	<0,001	0,957	0,016
sRANKL, пмоль/л	0,16 [0,11—0,22]	0,12 [0,1—0,17]	0,453	0,15 [0,09—0,19]	0,15 [0,1—0,2]	0,61	0,597	0,032
sRANKL/OPG	0,031 [0,02—0,05]	0,038 [0,024—0,048]	0,193	0,03 [0,02—0,04]	0,07 [0,47—0,1]	0,003	0,629	0,871
ПТГ, пг/мл	87,68 [42,82—98,25]	41,13 [30,11—54,17]	<0,001	52,1 [29,13—79,7]	24,72 [17,57—31,12]	0,005	0,029	0,005
Инструментальные данные								
МПК L _{I—IV} , г/см ²	1,15 [1,03—1,2]	1,25 [1,1—1,31]	0,028	1,19 [1,05—1,24]	1,34 [1,21—1,4]	0,004	0,552	0,059
Z-критерий (L _{I—IV})	-0,4 [-0,9—0,00]	0,1 [-0,4—0,9]	0,029	-0,45 [-1,2—0,05]	0,55 [-0,2—0,9]	0,005	0,674	0,47
МПК ШБ, г/см ²	0,91 [0,85—1,07]	0,96 [0,92—1,03]	0,197	0,92 [0,84—1,0]	1,05 [1,03—1,15]	0,003	0,868	0,008
Z-критерий ШБ	-0,4 [-0,9—0,7]	-0,1 [-0,4—0,5]	0,223	-0,95 [-1,40—-0,4]	0,15 [-0,6—0,5]	0,006	0,03	0,89
МПК ПОБ, г/см ²	0,95 [0,82—1,07]	0,97 [0,93—1,07]	0,15	0,94 [0,88—1,02]	1,15 [1,07—1,2]	0,003	0,875	0,017
Z-критерий ПОБ	-0,2 [-1,2—0,6]	0,1 [-0,3—0,4]	0,2	-0,9 [-1,35—-0,4]	0,25 [-0,3—0,9]	0,003	0,036	0,403
МПК всего тела, г/см ²	1,13 [1,04—1,17]	1,25 [1,1—1,31]	0,023	1,16 [1,08—1,22]	1,31 [1,23—1,33]	0,001	0,041	0,001
Z-критерий всего тела	0,1 [-0,9—0,5]	0,1 [-0,4—0,9]	0,11	-0,7 [-1,2—-0,25]	0,8 [0—1,00]	0,001	0,045	0,468

P₁ — достоверность различий показателей между группой женщин с СД 1-го типа и контролем;
P₂ — достоверность различий показателей между группой мужчин с СД 1-го типа и контролем;
P₃ — достоверность различий показателей между группами мужчин и женщин с СД 1-го типа;
P₄ — достоверность различий показателей между мужчинами и женщинами в группе контроля.

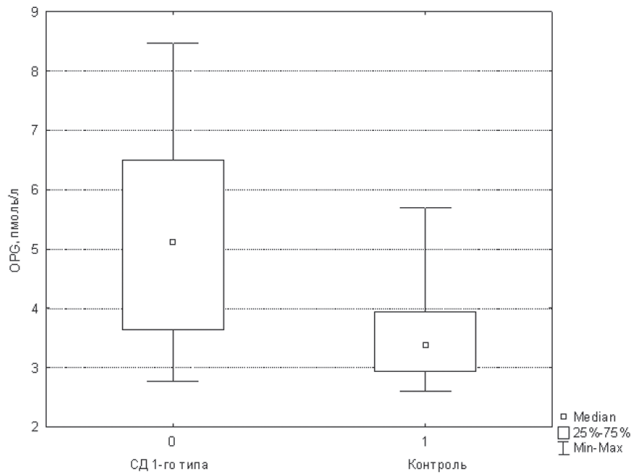


Рис. 7. Значения OPG у женщин с СД 1-го типа и в контрольной группе

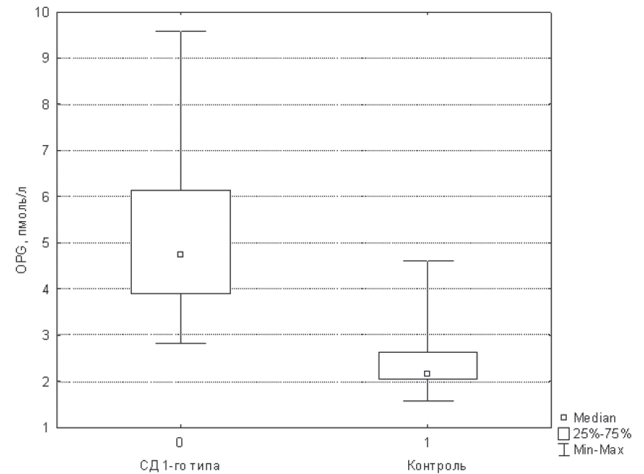


Рис. 8. Значения OPG у мужчин с СД 1-го типа и в контрольной группе

Остеопротегерин и состояние МПК. Роль OPG в процессах костного метаболизма в норме и патологии особенно активно исследуется в последние годы, правда, до настоящего времени немного работ, посвященных изучению состояния цитокинов OPG/RANKL/RANK сигнального пути у пациентов с СД. Так, в ряде независимых исследований выявлен повышенный уровень OPG у пациентов с СД 2-го типа и его связь с наличием микро- и макрососудистых осложнений [1, 4, 7]. Данные, полученные L. M. Rasmussen и соавт. у пациентов с СД 1-го типа, также подтверждают связь уровня OPG с показателями HbA1c, наличием сердечно-сосудистой патологии и диабетической нефропатии [6]. Изучение показателей OPG у детей с СД 1-го типа без макрососудистых осложнений, проведенное F. Galluzzi и соавт., убедительно продемонстрировало значительное повышение уровня OPG и его связи со значением HbA1c и прочностью костной ткани, исследованной методом ультразвуковой денситометрии в области пяточной кости [8].

С целью изучения возможной роли OPG в формировании ранних изменений костной плотности у пациентов с СД 1-го типа был проведен множественный регрессионный анализ показателей ИМТ, роста, уровня общего Ca, ЩФ, sRANKL, Log (OPG), позволивший установить наиболее значимые факторы, ассоциированные с состоянием МПК осевого скелета. Получено следующее уравнение регрессии:

$$\text{МПК (L}_1\text{—L}_{IV}\text{, Z-критерий)} = b_1 \cdot \text{Рост} + b_2 \cdot \ln(\text{OPG}),$$

где коэффициент регрессии $b_1 = -0,011$, $b_2 = 0,856$, $\ln(\text{OPG})$ — натуральный логарифм от значения OPG.

Для данного уравнения $R_k = 0,535$, статистическая значимость по критерию Фишера $P < 0,001$. При этом остатки имели нормальное распределение (по критерию Шапиро—Уилка $P = 0,855$).

Коэффициенты регрессии приведены в табл. 3.

Таким образом, определение связи уровня остеопротегерина и состояния МПК, как одного из факторов риска остеопоротических переломов, у лиц молодого возраста с СД 1-го типа свидетельствует о возможности использования уровня OPG как наиболее значимого предиктора МПК при СД 1-го типа, а также о целесообразности определения новых терапевтических подходов к коррекции низкой костной массы при СД 1-го типа.

Выводы

1. У пациентов с СД 1-го типа выявлено снижение показателей общего минерального компонента МПК всего тела, а также МПК в области позвоночника (L_1 — L_{IV}), шейки бедра, проксимального отдела бедра.

2. У пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное увеличение уровня OPG (4,95 [3,67—6,3] vs 3,1 [2,39—3,75], $P < 0,001$) и соотношения sRANKL/OPG (0,028 [0,018—0,047] vs 0,04 [0,03—0,07], $P = 0,006$) в сравнении с показателями в контрольной группе, что потенциально отражает компенсаторную реакцию процессов костного ремоделирования на ускорение потерь костной плотности.

Таблица 3

Значения коэффициентов регрессии

Показатель	Номер коэффициента регрессии (i)	Коэффициент регрессии b_i	Стандартная ошибка коэффициента регрессии b_i	Стандартизированный коэффициент регрессии β_i	Стандартная ошибка коэффициента регрессии β_i	P	n
Рост, м	1	-0,011	0,004	-1,66	0,561	0,005	55
$\ln(\text{OPG})$	2	0,856	0,395	1,217	0,561	0,035	54

3. Результаты множественного регрессионного анализа факторов риска МПК свидетельствуют о возможности использования уровня OPG как наиболее значимого предиктора МПК у лиц молодого возраста с СД 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vega D., Maaloaf N. M., Sakhaee K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92, № 12.— P. 4514—4521.
2. Boyce B. F., Xing L. // *Arthrit. Res. Ther.*— 2007.— Vol. 9 (Suppl. 1).— P.1.
3. Rogers A., Eastell R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 6323—6331.
4. Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Жуковская О. В. // *Мед. новости.*— 2009.— № 16.— С. 4—9.
5. Farrugia A. N. [et al. // *Cancer Res.*— 2003.— Vol. 63.— P. 5438—5445.
6. Rasmussen L. M. et al. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2006.— Vol. 154.— P. 75—81.
7. Secchiero P. et al. // *Am. J. Pathol.*— 2006.— Vol. 169, № 6.— P. 2236—2244.
8. Galluzzi F. et al. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2005.— Vol. 153.— P. 879—885.
9. Холодова Е. А., Шепелькевич А. П., Забаровская З. В. *Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: Практич. руководство для врачей.*— Минск, 2006.
10. Kearns A. E. et al. // *Endocrine Rev.*— 2008.— Vol. 2, № 9.— P. 155—192.
11. Khosla S., Arrighi H. M., Melton L., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2002.— Vol. 13.— P. 394—399.
12. Mezquita-Raya P., De la Higuera M., Fernandez Garcia G., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2005.— Vol. 16.— P. 1368—1374.
13. Oh E. S., Rhee E. J., Oh K. W., et al. // *Metabolism.*— 2005.— Vol. 54.— P. 49—54.
14. Trofimov S., Pantsulaia I., Kobylansky E., Livshits G. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2004.— Vol. 150.— P. 305—311.
15. Топров И. Н. *Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... д-ра мед.*— Ярославль, 2006.

16. Heaney R. P. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 3.— P. 1535—1541.
17. Holick M. F. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 266—281.
18. Pechakara S. V., Pittas A. G. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 4.— P. 182—183.
19. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150 (Suppl. 9).— P. 604—612.
20. *Руководство по остеопорозу / Под общ. ред. Л. И. Беневоленской.*— М., 2003.
21. Kanis J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: Technical Report.*— Sheffield, 2007.
22. Kasper L. et al. // *Harrison's Principles of Internal Medicine.*— McGraw-Hill, 2005.— Ch. Osteoporosis.
23. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк.*— М., 2005.
24. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.*— М., 2002.

Поступила 02.12.10.

OSTEOPROTEGERIN AND RANKLIGAND CONTENTS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

A. P. Shepelkevich

Objective. To study OPG and RANKL contents in patients with diabetes mellitus type 1.

Materials and methods. Fifty five patients with diabetes mellitus type 1 and 25 persons from the control group were examined clinically the anthropometric parameters being assessed, too.

Results. The patients with diabetes mellitus type 1 demonstrated the axial skeleton bone mass reduction (for men in every area studied, in women – in the spine area). Increasing of the OPG content and the OPG/RANKL value was determined in the patients with diabetes mellitus type 1 as compared with the control group.

Conclusion. Basing on the multiple regression the OPG value was revealed to associate with the axial skeleton mineral density values (L_1-L_{12}).

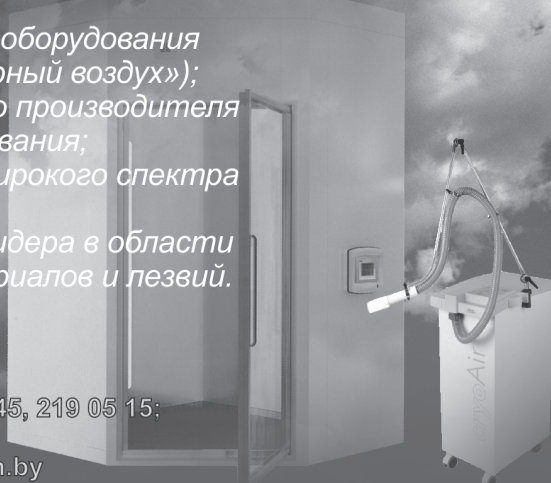
Key words: diabetes mellitus type 1, OPG/RANKL, bone mineral density, bone markers.

НПК «Технология» - эксклюзивный дистрибьютор следующих компаний:

- **МесоТес GmbH** (Германия), производителя оборудования для общей (**cryoSpace**) и локальной (**cryoAir** и **cryoJet**) криотерапии сухим охлажденным воздухом;
- **ООО «Мед-Крионика»** (Россия), производителя криогенного оборудования на основе азота (**Криомед-20/150-01**);
- **НТО «БИО-Нова»** (Россия), производителя оборудования для нормобарической гипокситерапии («Горный воздух»);
- **Gilson S.A.S.** (Франция), ведущего мирового производителя пипетдозаторов и лабораторного оборудования;
- **ООО «Экохим»** (Россия), производителя широкого спектра химико-лабораторной продукции.
- **DemeTECH Corporation** (США), мирового лидера в области производства хирургических шовных материалов и лезвий.



Контактные адреса и телефоны:
220007, г. Минск, ул. Левкова, 19
Тел./факс: +375 17 227 19 40, 219 07 45, 219 05 15;
АТС Совета Министров: 41-00
E-mail: med@tn.by Web-site: www.tn.by



Т. В. САВИЦКАЯ, Л. П. КИСЕЛЕВ, Н. В. ЛИПАЙ,
Т. В. РАЙКО

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

РНПЦ детской онкологии и гематологии

Цель исследования. Дать сравнительную характеристику экспрессии растворимых факторов ангиогенеза в крови у пациентов детского возраста с онкопатологией и незлокачественными новообразованиями и у здоровых детей. Данное исследование представляет интерес для клинической оценки биологических факторов ангиогенеза в качестве маркера характера и прогноза заболевания и критерия назначения таргетной терапии, направленной против опухолевого ангиогенеза (неоангиогенез).

Материал и методы. Образцы плазмы и сыворотки использовали для исследования циркулирующих факторов ангиогенеза: растворимой формы фактора роста эндотелия сосудов VEGFA—VEGFA165, фактора VEGFC, растворимых форм рецепторов sVEGFR1 и sVEGFR2. В работе применяли коммерческие наборы ИФА «Human Quantikine ELISA Kit» (R&D Systems, США).

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий в уровнях факторов VEGFA165, VEGFC и рецептора sVEGFR2 как в плазме, так и в сыворотке крови у детей со злокачественными, незлокачественными заболеваниями и у здоровых лиц. Отмечена тенденция к увеличению значений концентраций VEGFA165 в плазме и сыворотке крови, превышающих медиану (Me), в группах пациентов с заболеваниями по сравнению с группой здоровых детей, а также в группах больных со II (локальные формы онкологического процесса) и IV (метастатические формы) стадиями заболеваний. Обнаружен более высокий уровень экспрессии рецептора sVEGFR1 в плазме крови у пациентов с метастатическими формами опухолевого процесса по сравнению с больными со II стадией заболевания.

Заключение. Количественные показатели изучаемых факторов (за исключением sVEGFR1) не отражали характера заболевания и стадии злокачественного процесса у детей с онкопатологией. Возможно, уровни факторов ангиогенеза в крови в значительной степени связаны с клеточными механизмами роста и развитием организма, могут варьировать в широком диапазоне у различных индивидуумов и отражают физиологические изменения в большей мере, чем патологические, связанные с ростом сосудов опухоли. Поэтому вопрос об использовании количественного уровня VEGFA в крови в качестве маркера процессов неоангиогенеза у детей остается дискуссионным. Полученные результаты экспрессии sVEGFR1 представляют интерес для оценки стадии заболевания и степени распространения неопластического процесса и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неоангиогенез, растворимые факторы, плазма и сыворотка крови, дети, опухоли.

В настоящее время в онкологии большое внимание уделяется проблеме неоангиогенеза (формирование новых сосудов, способствующих дальнейшему развитию и распространению злокачественного новообразования). Известно, что опухоль не может расти без образования в ней сети капилляров, также этот процесс является неотъемлемой частью метастазирования. Поэтому ингибирование процессов

неоангиогенеза — многообещающий подход к лечению онкологических заболеваний. Теоретически определение уровней специфических циркулирующих проангиогенных факторов может оказаться тем критерием, который необходим для назначения антиангиогенной терапии. Использование биологических маркеров неоангиогенеза для прогноза заболевания и мониторинга проводимого лечения представляется перспективным направлением и требует активного изучения.

Важнейшим положительным регулятором ангиогенеза являются белки семейства фактора роста эндотелия сосудов — VEGF (vascular endothelial growth factor), в первую очередь VEGFA. Фактор VEGFC участвует как в процессах ангиогенеза, так и в лимфангиогенезе. VEGF активирует эндотелиальные клетки, связываясь с рецепторами VEGFRs на их поверхности. По результатам ряда исследований отмечено, что уровни растворимых факторов VEGF могут являться критериями оценки статуса заболевания и иметь прогностическое значение для многих типов злокачественных опухолей [1—4].

Поскольку большинство ангиогенных факторов, секретируемых опухолью, являются растворимыми пептидами, то теоретически уровень циркулирующих факторов может отражать общую ангиогенную активность новообразования и при этом измеряться лабораторными методами, в частности иммуноферментным методом (ИФА). Для клинической практики измерение уровней растворимых факторов в крови имеет значительные преимущества перед измерением в тканях вследствие неинвазивности и доступности методик и возможности большей стандартизации. Тем не менее для успешного рутинного применения необходимы достоверные доказательства связи уровней циркулирующих факторов с диагностическими и прогностическими признаками злокачественных заболеваний. Ряд исследователей показали наличие корреляция между высоким уровнем растворимых факторов, отвечающих за васкуляризацию новообразований, и интенсивностью опухолевых процессов у онкологических больных старше 18 лет [1]. В педиатрии такие зависимости установить гораздо сложнее, поскольку детский организм интенсивно растет, процессы пролиферации и миграции, в том числе эндотелиальных клеток, проходят особо интенсивно, что создает массивный фон, в значительной мере скрывающий патологическую экспрессию факторов роста сосудов злокачественного новообразования. К тому же саркомы, которые составляют основную группу обследуемых пациентов, имеют мезенхимальное происхождение, что отличает их от взрослых опухолей, имеющих эпителиальный генез [2].

Спорным моментом является вид материала, используемый для определения циркулирующих факторов, в частности VEGFA. Результаты, доказываю-

щие связи уровней VEGFA с прогностическими признаками, в большинстве работ получены при использовании сыворотки крови в качестве исследуемого материала. Однако известно, что зрелые тромбоциты содержат большое количество фактора и, разрушаясь при получении сыворотки, могут значительно исказить истинное значение циркулирующего в плазме VEGFA [5].

Существует ряд научных публикаций, авторы которых не находят значимых различий в уровнях циркулирующего VEGF при сравнении групп пациентов с онкологическими заболеваниями и здоровыми донорами [1, 6]. Вышесказанное определяет цель настоящей работы — изучение биологических маркеров опухолевого неангиогенеза у детей со злокачественными заболеваниями.

Материалы и методы

В качестве исследуемого материала использовали плазму и/или сыворотку периферической крови пациентов. Для получения плазмы кровь в объеме 4 мл собирали в коммерческую пробирку (Vecton Dickinson), содержащую антикоагулянт EDTA. Образцы крови центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин и полученную плазму использовали для исследования. Для получения сыворотки кровь в объеме 4 мл собирали в сухую чистую пробирку и после ретракции сгустка образцы центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об./мин. Образцы плазмы и крови хранили при -70°C . В плазме крови определяли следующие циркулирующие факторы: растворимую форму VEGFA — VEGFA165, VEGFC, растворимые формы рецепторов — sVEGFR1 и sVEGFR2. Для исследования циркулирующего фактора VEGFA165 использовали сыворотку крови. Применяли следующие коммерческие наборы ИФА: «Human Quantikine VEGFA ELISA Kit», «Human VEGF-C Quantikine single plate Kit», «Human sVEGFR1/Flt-1 Quantikine ELISA Kit», «Human sVEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit» («R&D Systems», США). Для количественного определения уровней циркулирующих факторов исполь-

зовали метод построения стандартной калибровочной кривой. Концентрации рассчитывали в пг/мл согласно прилагаемой инструкции.

Исследовали 176 образцов крови: 88 — плазмы и 88 — сыворотки, взятых до проведения диагностической операции у 32 пациентов со злокачественными заболеваниями (саркома Юинга (СЮ), остеогенная саркома (ОС), рабдомиосаркома (РМС), саркома и синовиальная саркома и у 20 пациентов с незлокачественными поражениями тканей, а также у 23 здоровых детей и 13 здоровых взрослых при ежегодном поликлиническом обследовании. Данные распределения пациентов по диагнозу, полу и возрасту в группах приведены в табл. 1.

Из 20 детей с незлокачественными поражениями костей или тканей у 5 были доброкачественные опухоли кости (остеоид-остеома, остеобластокластома, остеобластома, хондрома), у 5 — остеомиелит, у 3 — фиброзная дисплазия кости, у 2 — патологические изменения кости, у 1 — гранулематозное воспаление кости, у 1 — аневризмальная киста, у 1 — фиброматоз мягких тканей, у 1 — полиоссальные деструктивные изменения кости и у 1 — осифицирующий миозит бедра.

Представленные данные позволяют сделать вывод о сопоставимости групп по полу и возрасту. Большинство пациентов со злокачественными новообразованиями имели II стадию заболевания (кроме группы с РМС).

В исследовании также использовали образцы крови 13 здоровых взрослых в возрасте от 25 до 47 лет: 6 (46,2%) мужчин и 7 (53,9%) женщин.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программы STATISTICA 6.0 с определением Me [25; 75]. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по U-критерию Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

В литературе нет единого мнения о том, какого вида материал должен использоваться для определения циркулирующих ангиогенных факторов [7].

Таблица 1

Характеристика обследуемых пациентов

Показатель (n=75)	Злокачественные опухоли					Незлокачественные опухоли (n=20)	Здоровые дети (n=23)
	всего (n=32)	СЮ (n=13)	ОС (n=11)	РМС (n=6)	другие (n=2)		
Мальчики n=45 (60,0%)	18 (56,3%)	7 (53,9%)	6 (54,5%)	3 (50,0%)	1 (50,0%)	12 (60,0%)	14 (60,9%)
Девочки n=32 (40,0%)	14 (43,7%)	6 (46,1%)	5 (45,5%)	3 (50,0%)	1 (50,0%)	8 (40,0%)	9 (39,1%)
Средний возраст, лет	12,6	12,5	12,1	14	13	12,5	11,2
Медиана, лет	13	12	13	15	13	14	12
II стадия	17 (58,6%)	7 (63,6%)	7 (63,6%)	1	2	-	-
III стадия	2 (6,9%)	-	-	2	-	-	-
IV стадия	10 (34,5%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	2	-	-	-

Предпочтительной для такого рода исследований являлась плазма крови, поскольку именно в плазме уровень свободного фактора отражает количество специфического белка, который воздействует на эндотелиальные клетки и стимулирует процессы ангиогенеза. Однако в ряде публикаций было отмечено, что биология опухоли и ее васкуляризация тесно связаны с факторами тромбоцитарного происхождения [8, 9]. Тромбоциты в норме могут экспрессировать собственные проангиогенные белки (особенно VEGFA), а также при взаимодействии с опухолевыми клетками и капиллярами могут захватывать активаторы/ингибиторы ангиогенеза. При запуске каскада свертывания крови связанный с тромбоцитами VEGFA выходит в сыворотку крови, поэтому его уровень в ней значительно выше, чем в плазме. При этом результаты, свидетельствующие о непосредственной связи растворимого VEGFA с прогностическими характеристиками опухоли, были получены при исследовании именно сыворотки [1, 2]. Однако вопрос, насколько корректно уровень сывороточного VEGF отражает процессы неоангиогенеза в солидной опухоли и может ли он служить маркером злокачественных заболеваний, не ясен до настоящего времени. Поэтому в проведенных исследованиях для определения уровня циркулирующего VEGFA, представленного в крови доминирующим растворимым сплайс-вариантом VEGFA165, использовали как сыворотку, так и плазму крови пациентов, а для определения концентраций VEGFC и рецепторов sVEGFR1, sVEGFR2 — плазму крови. Для сравнения в исследование ввели группу здоровых взрослых доноров крови.

Результаты определения уровней факторов ангиогенеза в плазме и сыворотке крови методом ИФА представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что статистически значимых различий в экспрессии VEGF и их рецепторов между пациентами обследуемых групп не выявлено. В сыворотке крови, как и предполагалось, были значительно более высокие уровни VEGFA165, чем в плазме. Например, Me для группы детей со

злокачественными опухолями в плазме составила 34,7 пг/мл, в сыворотке — 312,5 пг/мл. Отмечен широкий разброс значений концентраций VEGFA165 в плазме и сыворотке крови у детей с заболеваниями по сравнению со здоровыми детьми и взрослыми (рис. 1, 2).

Выявлена тенденция к увеличению значений концентраций VEGFA165, превышающих Me, в группах пациентов со злокачественными заболеваниями и незлокачественными поражениями, куда также были включены пациенты с воспалительными заболеваниями костей и тканей, патогенез которых тесно связан с процессами репарации тканей и активацией физиологического ангиогенеза. При этом уровень VEGFA165

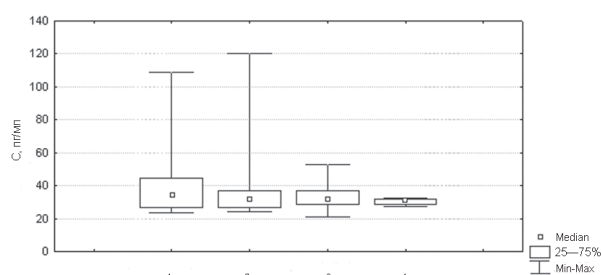


Рис. 1. Уровни VEGFA165 в плазме крови:

- 1 — пациенты со злокачественными опухолями;
- 2 — пациенты с незлокачественными опухолями;
- 3 — здоровые дети; 4 — здоровые взрослые

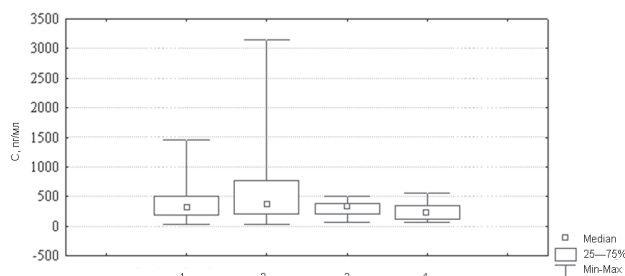


Рис. 2. Уровни VEGFA165 в сыворотке крови:

- 1 — пациенты со злокачественными опухолями;
- 2 — пациенты с незлокачественными опухолями;
- 3 — здоровые дети; 4 — здоровые взрослые

Таблица 2

Содержание VEGFA165, VEGFC и рецепторов sVEGFR1, sVEGFR2 в плазме и сыворотке крови

Фактор	Злокачественные опухоли, Me, мин. и макс.	Незлокачественные опухоли, Me, мин. и макс.	Здоровые дети, Me, мин. и макс.	Здоровые взрослые, Me, мин. и макс.
VEGFA165:				
в плазме крови, пг/мл	34,7 [40,1] 23,3—108,7	31,8 [37,4] 24,0—120,2	31,7 [32,7] 20,8—52,5	30,9 (30,2) 27,4—32,2
в сыворотке крови, пг/мл	312,5 [435,9] 31,2—1464,0	369,7 [638,3] 32,2—3146,0	320,5 [303,7] 61,3—502,0	219,3 (241,2) 100,0—564,9
VEGFC, пг/мл	1666,0 (1762,0) 922,0—3961,0	1458,5 [1523,7] 1367,0—1789,0	1635,5 [1866,7] 922,0—4656,0	—
sVEGFR1, пг/мл	186,0 (210,6) 129,0—508,0	171,0 [350,4] 150,0—2694,0	175,0 [445,1] 150,0—2315,0	—
sVEGFR2, пг/мл	1761,0 (1757,6) 563,0—2409,0	1894,0 [1957,7] 1330,0—3159,0	1748,0 [1772,8] 525,0—2540,0	—

Уровни факторов у пациентов со II и IV стадиями заболевания

Фактор	II стадия заболевания, Ме, мин. и макс.	IV стадия заболевания, Ме, мин. и макс.
VEGFA165: в плазме крови, пг/мл	34,3 [34,0], 23,3—52,5	44,6 (52,2), 26,0—108,7
в сыворотке крови, пг/мл	276,2 [351,7], 60,6—1020,0	482,4 (595,9), 31,2—1464,0
VEGFC, пг/мл	1682,5 (1825,9), 1215,0—3961,0	1606,0 [1677,2], 922,0—3088,0
sVEGFR1, пг/мл	180,5* (178,9), 152,0—202,0	210,0* [252,9], 129,0—508,0
sVEGFR2, пг/мл	1773,5 (1722,3), 563,0—2212,0	1712,0 [1804,8], 1096,0—2409,0

* P=0,022.

в плазме у здоровых доноров находился в узком диапазоне — Ме 30,9 [27,4; 32,2] пг/мл и отражал физиологические значения циркулирующих факторов ангиогенеза взрослого организма. У здоровых детей наблюдали увеличение разброса значений — Ме 31,7 [20,8; 52,5] пг/мл, что, вероятно, было связано с особенностями протекания процессов в детском организме, обусловленными физической подвижностью и активным ростом.

Таким образом, не было выявлено значимой связи уровней растворимых факторов VEGF в крови у детей с патологическими поражениями. В связи с этим интерес представляет работа M. Stefanini и соавт., в которой описан опыт моделирования распределения VEGFA в крови, здоровой и патологической тканях [10]. Авторы показали, что в здоровом организме увеличение уровня секретируемого VEGFA линейно связано с увеличением его содержания как в тканях, так и в крови. Однако его уровень в крови остается относительно нечувствительным при секреции фактора опухолью, что обусловлено небольшим размером опухоли по отношению ко всему организму и соответственно количеством секретируемого ею фактора. Поэтому, проанализировав собственные данные исходя из стадии злокачественного заболевания, можно предположить, что размер опухоли и распространенность процесса могут быть связаны с уровнями исследуемых факторов в крови. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что в группе пациентов с IV стадией заболевания уровень VEGFA был выше, чем со II стадией, однако различия были статистически недостоверными (P=0,189 для плазмы и P=0,299 для сыворотки). Значительно выше у пациентов с IV стадией заболевания, по сравнению со II стадией, была только экспрессия растворимой формы рецептора sVEGFR1 (P=0,022).

Роль рецептора VEGFR1 в ангиогенезе наименее изучена по сравнению с другими рецепторами VEGF. Он экспрессируется эндотелиальными клетками и его внеклеточный домен секретируется как растворимый рецептор sVEGFR1, который с высокой аффинностью связывается с VEGFA, препятствуя его взаимодействию с рецепторами на клетках-мишенях, и таким образом выступает в роли ингибитора ангиогенеза [11]. Однако показано, что VEGFR1 может экспрессироваться на моноцитах, играющих важную роль в

неоангиогенезе, и уровень в крови его растворимой формы sVEGFR1 прямо коррелирует со стадией заболевания при злокачественных опухолях [12].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что статистически значимых различий в уровнях факторов VEGFA165, VEGFC и рецептора sVEGFR2 в плазме и сыворотке крови у детей со злокачественными, незлокачественными заболеваниями и у здоровых лиц не выявлено. Количественные значения изучаемых факторов не отражали характер заболевания и стадию злокачественного процесса у обследуемых детей. По мнению авторов статьи, у этих пациентов уровни факторов, в первую очередь связанные с интенсивным ростом и развитием нормального организма, могут отражать физиологические изменения, а не патологические, и значения их у разных индивидуумов могут варьировать очень широко. Поэтому вопрос, можно ли показатель уровня VEGFA в крови использовать как маркер, отражающий процессы опухолевого ангиогенеза у детей, остается дискуссионным. Во всяком случае, циркулирующий в крови VEGFA в настоящее время не может являться определяющим фактором для отбора пациентов при назначении таргетной терапии, направленной против роста сосудов новообразования.

Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению значений концентраций VEGFA165 в плазме и сыворотке крови, превышающих Ме, у пациентов с заболеваниями по сравнению со здоровыми детьми, а также у больных со II и IV стадиями заболеваний. При этом в группе пациентов с IV стадией злокачественного процесса в плазме крови был значительно выше уровень экспрессии рецептора sVEGFR1. В этой связи полученные данные представляют определенный интерес с клинической точки зрения и исследование в данном направлении будет продолжено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poon R., Fan S., Wong J. // *J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 19.— P. 1207—1225.
2. Yoon S., Segal N. H., Olshen A., et al. // *Ann. Oncol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 1261—1266.
3. Ilhani A., Gartner W., Neziri G., et al. // *Anticancer Res.*— 2009.— Vol. 29.— P. 731—736.
4. DuBois S., Demetri G. // *Cancer.*— 2007.— Vol. 1097.— P.8135—819.
5. Poon R., Lau C., Cheung S., Yu W., et al. // *Cancer Res.*— 2003.— Vol. 63.— P. 3121—3126.

6. Elhabashy S., Fa M., Rashid W., et al. // *J. Appl. Sci. Res.*— 2008.— Vol. 4, № 4.— P. 337—344.

7. Hormbrey E., Gillespie P., Turner K., et al. // *Clin. Exp. Metastas.*— 2002.— Vol. 19.— P. 651—663.

8. Salven P., Orpana A., Joensuu H. // *Clin. Cancer Res.*— 1999.— Vol. 5.— P. 487—491.

9. Kerbel R. S. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2039—2049.

10. Stefanini M., Wu F., Mac Gabhann F., Popell A. // *BMC Syst. Biol.*— 2008.— Vol. 2, № 7.— P. 25.

11. Bicknell R., Harris A. // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 219—238.

12. Lamszus K., Ulbricht U., Matschke J., et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2003.— Vol. 9.— P. 1399—1405.

Поступила 08.11.10.

BIOLOGICAL MARKERS OF ANGIOGENESIS IN CHILDREN WITH ONCOPATHOLOGY

T. V. Savitskaya, L. P. Kiselev, N. V. Lipai, T. V. Raiko

Objective. To characterize the angiogenesis soluble factors expression in the blood of children suffering from oncopathology and malignant neoplasms comparing with the group of healthy children. The study is of interest for clinical assessing of angiogenesis biological factors as a marker of the disease character and prognosis and a criterion for prescribing a target therapy against the tumor angiogenesis (neoangiogenesis).

Materials and methods. The blood plasma and serum samples were used for studying the circulating factors angiogenesis: the vascular

endothelium growth factors soluble forms VEGFA — VEGFA165, VEGFC, receptors soluble forms sVEGFR1 and sVEGFR2. The IFA commercial kits Human Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA) were applied.

Results. No statistical difference was found for the VEGFA165, VEGFC factors and the sVEGFR2 receptors both in the plasma and in the blood serum between the children suffering from malignant or benign diseases and the group of healthy children. A tendency to the VEGFA165 plasma and blood serum concentrations exceeding the median (Me) was stated in the group of patients suffering from diseases as compared with the group of healthy children as well as in the groups of patients having the disease stage II (oncologic process local form) and stage IV (metastasis form). A higher level of the sVEGFR1 receptor expression in the blood serum was revealed in the group of patients with tumor process metastasis forms as compared with that in the patients with the disease stage II.

Conclusion. The quantitative parameters of the factors studied (excluding sVEGFR1) did not reflect the disease character and the malignant process stage in children having oncopathology. The angiogenesis factors levels in blood could be associated to a large degree with cellular mechanisms of the body growth and development, could vary within a wide range in various individuals and reflect the physiological changes associated with the tumor vessels growth more than the pathological ones. Therefore appliance of the blood VEGFA quantitative level as a marker of the neoangiogenesis process in children remained debated. The results of determining the sVEGFR1 expression obtained are of interest for assessing the disease stage and the neoplastic process extension and require further investigating.

Key words: neoangiogenesis, soluble factors, blood plasma, serum, children, tumors.

ОКАЗАНИЕ ИНЖИНИРИНГОВЫХ УСЛУГ «ПОД КЛЮЧ»



ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ И ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ СТОЧНЫХ ВОД МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- ПОСТАВКА ИЛИ СОПРОВОЖДЕНИЕ
ПОСТАВКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ
- РАЗРАБОТКА ПРОЕКТНО-СМЕТНОЙ
ДОКУМЕНТАЦИИ, АВТОРСКИЙ НАДЗОР
- ПРОВЕДЕНИЕ ШЕФ-МОНТАЖА, МОНТАЖА
И ПУСКОНАЛАДОЧНЫХ РАБОТ
- ПОЛУЧЕНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЙ
СООТВЕТСТВУЮЩИХ ГОСУДАРСТВЕННЫХ
ЭКСПЕРТИЗ
- ГАРАНТИЙНЫЙ И ПОСЛЕГАРАНТИЙНЫЙ
СЕРВИС

ЗАО «ДиАрКласс»

220035, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 9, корп. Литер Ж 8/к
6 этаж, комн. 601, тел./факс: (017) 200-04-32, 200-03-52
e-mail: diarklass@diarklass.by, www.diarklass.by



А. Р. РОМБАЛЬСКАЯ, П. И. ЛОБКО

ДУГООБРАЗНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ В СИСТЕМЕ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить особенности формирования, строения и распределения дугообразных морфологических конструкций в сосочковых мышцах, сухожильных хордах и створках предсердно-желудочковых клапанов в желудочках сердца у эмбрионов и взрослых людей.

Материал и методы. Препараты 100 сердец взрослых людей, серии сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезов 60 зародышей человека с теменно-копчиковой длиной 6—70 мм, что соответствует сроку от 25 до 81 сут внутриутробного развития, серии гистологических срезов мясистых трабекул, сосочковых мышц и сухожильных хорд (всего 27 объектов), полученных из сердец 10 взрослых людей (толщина срезов 10 мкм).

Результаты. Установлены особенности формирования, строения и распределения дугообразных конструкций в сосочковых мышцах и сухожильных хордах в желудочках сердца у эмбрионов и взрослых людей.

Заключение. В правом и левом желудочках сердца человека сосочковые мышцы формируются двумя способами: путем слияния расположенных рядом мясистых трабекул или путем дугообразного выпячивания мясистых трабекул краинально в полость желудочка. В толще сосочковых мышц мышечные пучки ориентированы дугообразно. В месте отхождения сухожильных хорд от сосочковых мышц установлено наличие соединительнотканых и мышечных пучков, имеющих продольное и дугообразное расположение. Под эндокардом створок предсердно-желудочковых клапанов сухожильные хорды расположены дугообразно. Таким образом, выявлено наличие дугообразных конструкций в системе клапанного аппарата (створки предсердно-желудочковых клапанов, сухожильные хорды, сосочковые мышцы) сердца человека.

Ключевые слова: человек, сердце, мясистые трабекулы, сосочковые мышцы, сухожильные хорды, эмбриогенез.

Прогрессивное развитие кардиологии и кардиохирургии, сопровождающееся новыми разработками и внедрениями в области диагностики и лечения заболеваний сердца, выдвигает новые требования по анатомическому обоснованию методов и приемов [1, 2].

Значительную работу по изучению строения сердца провели Ю. К. Агеев, Е. А. Альхимович, Л. В. Васильева, А. К. Габченко, И. А. Коломацкий, Б. Т. Куртусунов, С. С. Михайлов, С. Б. Моталин, В. В. Соколов, М. Grzybiak, Н. Szostakiewicz, U. F. Rowlatt, Н. Rimoldi, М. Lev, А. Treden-Mentuch и др. [3—14].

В настоящее время распространены и доступны методы точной топической диагностики [15]. В медицинскую практику широко внедрены ультразвуковые методы исследования, фонокардиография, компьютерная томография и др., с помощью которых можно достаточно полно и детально исследовать рельеф

внутренней поверхности желудочков сердца и внутрижелудочковых образований у человека [16—20].

Вопросы, касающиеся изучения внутрижелудочковых образований сердца человека, остаются актуальными в связи с широким распространением заболеваний сердца во всем мире. Далеко не все морфологические данные доведены до сведения практических врачей. Результаты исследования особенностей строения и различных вариантов топографии отдельных анатомических образований внутренней поверхности желудочков сердца можно использовать в кардиологии и кардиохирургии при разработке комплекса лечебных мероприятий, профилактики возможных гемодинамических нарушений, а также при реконструктивных операциях на сердце.

В выполненной работе внутрижелудочковые образования изучены комплексно: установлены варианты формирования сосочковых мышц, распределение сухожильных хорд, отходящих от сосочковых мышц и прикрепляющихся к створкам предсердно-желудочковых клапанов, ориентация сухожильных хорд в створках предсердно-желудочковых клапанов, а также направление пучков кардиомиобластов в сосочковых мышцах сердца в эмбриогенезе человека и ориентация пучков кардиомиоцитов при гистологическом исследовании серий срезов сосочковых мышц взрослых людей.

Целью исследования являлось установление особенностей формирования, строения и распределения дугообразных морфологических конструкций в сосочковых мышцах, сухожильных хордах и створках предсердно-желудочковых клапанов в желудочках сердца у эмбрионов и взрослых людей.

Материал и методы

Материалом для анатомического исследования послужили сердца 100 взрослых людей обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет, умерших от заболеваний, не связанных с поражением сердца, полученных из Городского патологоанатомического бюро Минска в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 г. «О погребении и похоронном деле»; серии сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезов толщиной 20, 25 и 30 мкм 60 зародышей человека с теменно-копчиковой длиной (ТКД) 6—70 мм, что соответствует 25—81 сут внутриутробного развития, из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета; серии гистологических срезов толщиной 10 мкм мясистых трабекул (МТ), сосочковых мышц (СМ) и сухожильных хорд (СХ) (всего 27 объектов), полученных из сердец 10 взрослых людей, умерших от заболеваний, не связанных с поражением сердца.

Методы исследования: анатомический, эмбриологический, гистологический.

Для анатомического исследования забор материала у умерших людей проводился в первые 5 ч после смерти. После предварительной подготовки и фиксации сердец в 5% растворе формалина они вскрывались. Для выявления особенностей в строении внутрижелудочковых образований использовали микроскоп МБС-1.

Эмбрионы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, импрегнировали солями азотнокислого серебра по методу Бильшовского—Буке. Часть зародышей окрашивали гематоксилином и эозином и по Фельгину.

Цель использования микроанатомического материала состояла в том, чтобы подтвердить данные анатомических наблюдений о формировании СМ, особенностях хода и расположения соединительнотканых пучков и пучков кардиомиоцитов в СМ и СХ (окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и гематоксилином по Гейденгайну).

Для исследования серий срезов зародышей и микроанатомических препаратов использовали микроскопы МБС-1, МБС-9, МБИ-3 и аппаратно-программный комплекс «Bioskan AT+».

Результаты и обсуждение

На препаратах сердец взрослых людей установлено, что мышечное брюшко СМ является непосредственным продолжением МТ, как расположенных в самом поверхностном к полости желудочка ярусе, так и в более глубоких. Трабекулы, входящие в мышцу таким образом, являются ее корнями и служат не только источником формирования СМ, но и фиксируют СМ на стенке желудочка, уменьшая тем самым ее излишнюю подвижность. Мясистые трабекулы, являясь корнями сосочковой мышцы, идут навстречу друг другу, сливаются, образуя мышцу.

Отмечены различные варианты строения и формы СМ одного желудочка, а также мышц левого и правого желудочков. По нашим наблюдениям, на одной стенке в желудочках сердца может располагаться от 1 до 6 СМ. Считаем, что при наличии на одной стенке желудочка более 1 СМ следует говорить не о передней, задней или септальной (для правого желудочка) СМ, а о передней, задней или септальной группе мышц. Мышцы, входящие в состав одной группы, соединены друг с другом и со стенкой желудочка сухожильными или мышечными перемычками и представляют собой единую структурно-функциональную систему.

Встречались 6 разновидностей СМ: конусовидные, дугообразные, в форме перевернутого треугольника, плоские, треугольные (их отличие от конусовидных состоит в том, что они уплощены в поперечнике), цилиндрические (рис. 1).

В ходе исследования выявлены факты, касающиеся особенностей прикрепления СХ к створкам предсердно-желудочковых клапанов. СХ от разных СМ могут образовывать между собой дугообразные связи, кото-

рые прослеживаются под эндокардом створки (рис. 2). В одних случаях СХ прикреплялись к свободному краю створки, будучи заключенными в дубликатуру эндокарда. В других — часть волокон СХ прикреплялась к свободному краю створки, а часть продолжалась на некотором протяжении под эндокардом к области фиброзного кольца либо навстречу друг другу, соединяясь между собой по желудочковой поверхности створки, образуя дугообразные конструкции.

Исследованы гистологические срезы, включающие трабекулярную сеть и стенку левого и правого желудочков сердца. МТ в обоих желудочках образованы пучками кардиомиоцитов, которые вступают в МТ из миокарда желудочков. Пучки кардиомиоцитов в миокарде имеют продольное, поперечное и косое направление и формируют сплошной массив миокарда. Пучки кардиомиоцитов, выпячиваясь в полость желудочков, образуют МТ, которые, в свою очередь, направляясь друг к другу, сливаются и формируют СМ.

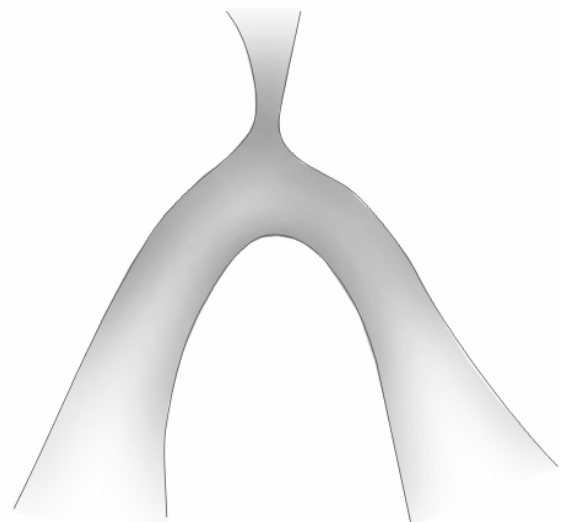


Рис. 1. Дугообразная форма СМ

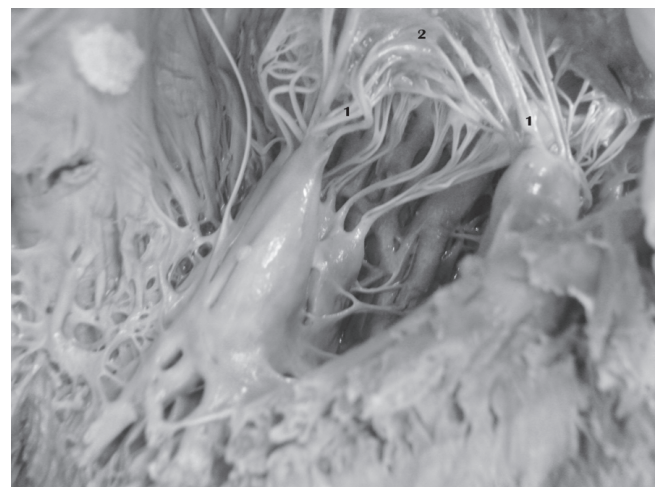


Рис. 2. Дугообразные связи между СХ при прикреплении их к створке левого предсердно-желудочкового клапана: 1 — СХ; 2 — дугообразные связи. Макропрепарат

На микроанатомических препаратах удалось подтвердить участие в формировании СМ нескольких МТ. Последние, выйдя из стенки желудочка, не участвуют в образовании трабекулярной сети, а вступают в основание СМ. Таким образом, они являются источником их формирования и одновременно корнями, фиксирующими СМ к стенке желудочков. Процесс слияния МТ, а следовательно и образования СМ происходит в раннем эмбриогенезе. При гистологическом исследовании МТ сердец взрослых людей наблюдалось характерное направление пучков кардиомиоцитов при их вступлении в основание СМ. Продольные пучки кардиомиоцитов, расположенные преимущественно по периферии МТ, участвующих в образовании СМ, идут навстречу друг другу, образуя аркады в мышечном брюшке. Короткие пучки дугообразно расположены в толще СМ в нижней ее трети. Более длинные пучки, направляясь к верхушке СМ, также соединяются дугообразно с мышечными пучками МТ других СМ одной и той же группы. Иногда между корнями, формирующими СМ, при их слиянии образуются небольшие пространства, что рассматривается как межтрабекулярные щели. Создается впечатление, что МТ трабекулярной сети продолжают в основание СМ. Над этими отверстиями мы также наблюдали дугообразный ход мышечных пучков навстречу друг другу.

При исследовании гистологических срезов СМ левого и правого желудочков сердца были установлены особенности ориентации мышечных пучков в их толще. В нижней трети СМ выявляется масса мышечных пучков, имеющих преимущественно поперечное направление, и только по периферии мышц пучки имели продольную ориентацию. В средней трети СМ продольные мышечные пучки располагаются преимущественно по периферии мышц и направлены в область их верхушек, а поперечные мышечные пучки по-прежнему занимают более центральное положение. В верхней трети мышц (верхушка) центральное положение также занимают поперечно ориентированные мышечные пучки, а периферию — продольные. Далее продольные мышечные пучки, ориентированные навстречу друг другу, образуют дугообразные структуры в области верхушки мышцы. Здесь продольные мышечные пучки расположены не только по периферии СМ, они присутствуют и в более глубоких ее частях. В центре СМ находятся преимущественно поперечно ориентированные мышечные пучки, а вокруг них располагаются продольные.

На продольных срезах СМ отмечен дугообразный ход мышечных пучков не только в области верхушек, но и в мышечном брюшке в его средней и нижней третях (рис. 3). На некоторых срезах в области верхушек СМ установлено наличие продольных мышечных пучков, которые, постепенно приближаясь друг к другу, образуют острый угол, открытый к основанию мышцы, что говорит о продолжении продольных и косых пучков в СХ. Помимо наличия дугообразно располо-

женных мышечных пучков, обнаруженных на продольных срезах СМ, такие же пучки были выявлены и на поперечных срезах. Этот факт подтверждает наличие дугообразных конструкций внутри СМ на всем ее протяжении.

Исследованы срезы СХ, отходящих от СМ левого и правого желудочков сердца. На срезах не выявили различий в их строении. В местах отхождения СХ от СМ (средняя либо верхняя треть) выявляются пучки соединительной ткани, которые, чередуясь с мышечными пучками, вступают в основание СХ. И сухожильные, и мышечные пучки ориентированы дугообразно.

Соединительная ткань присутствует также и в мышечном брюшке СМ. Соединительнотканьные и мышечные пучки здесь, как упоминалось выше, ориентированы дугообразно и продольно.

При исследовании эмбриологического материала, проведенного с целью подтверждения результатов макроанатомического исследования, установлено, что у эмбрионов с ТКД 9—10 мм сохраняется схожая структура внутривентрикулярных образований сердца, однако намечается тенденция отдельных МТ, расположенных преимущественно в средней трети ЛЖ, к слиянию и формированию СМ.

У эмбрионов с ТКД 11—13 мм в средней трети ЛЖ некоторые МТ, расположенные рядом, дугообразно изгибаются навстречу друг к другу и, сливаясь, образуют СМ (рис. 4). Наблюдается и второй вариант формирования СМ: путем дугообразного выпячивания МТ краниально в полость желудочка.

На серийных срезах эмбрионов и на гистологических препаратах СМ взрослых людей нами описаны поперечные и дугообразные мышечные пучки в СМ как результат дугообразного выпячивания МТ. На мак-

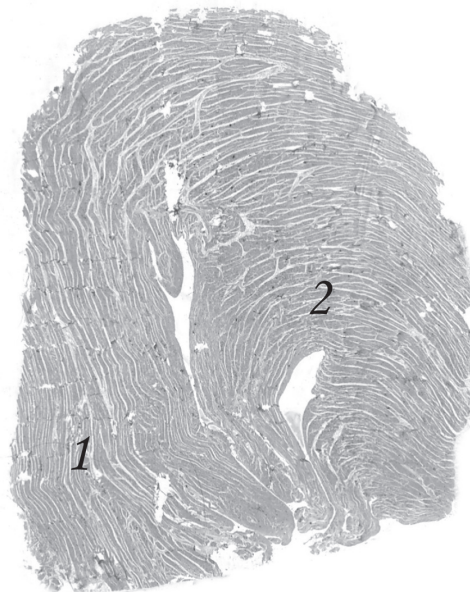


Рис. 3. Дугообразное направление мышечных пучков в СМ:
1 — продольное расположение мышечных пучков;
2 — дугообразно ориентированные пучки. Продольный срез.
Окраска гематоксилином и эозином Ув. 17

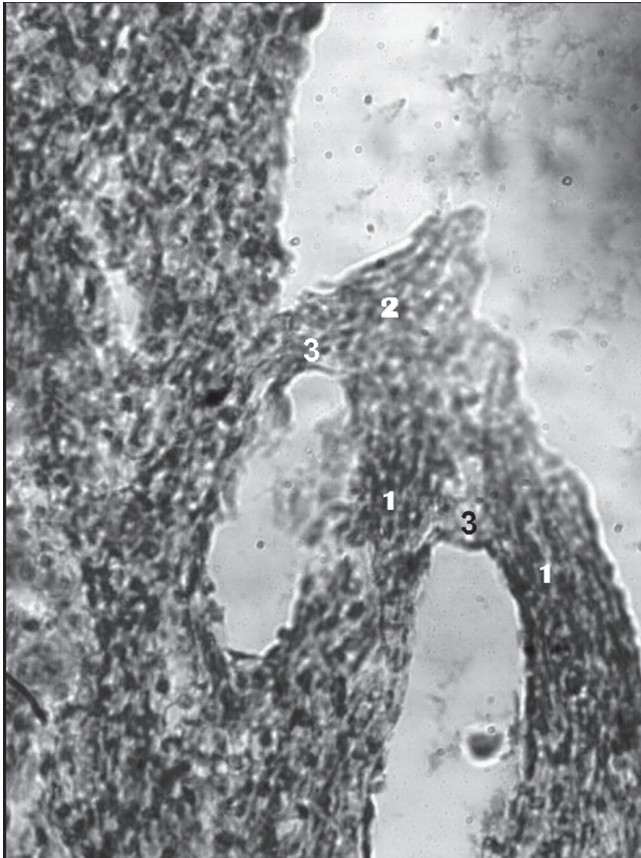


Рис. 4. Формирование сосочковой мышцы из МТ в левом желудочке сердца зародыша человека с ТКД 13 мм.: 1 — МТ; 2 — СМ; 3 — дугообразные связи между МТ. Сагиттальный срез. Окраска по Бильшовскому—Буке. Ув. 20

ропрепаратах выявлено дугообразное направление СХ в створках предсердно-желудочковых клапанов. В литературе описаны аркадоподобные петли, образованные ветвями артериальных сосудов, в верхушках СМ и местах отхождения СХ [21, 22]. На основании этого можно провести аналогию в строении МТ, СМ и дугообразном ходе СХ в створках атриовентрикулярных клапанов (рис. 5). Мы склонны рассматривать дугообразное расположение мышечных и сухожильных компонентов во внутрижелудочковых образованиях сердца как адаптирующий и оптимизирующий аппарат для их функционирования. Помимо этого наблюдается дугообразная ориентация в расположении мышечных пучков не только в области верхушек СМ, но и в их мышечном брюшке в средней и нижней третях.

Таким образом, дугообразные соединения в створках предсердно-желудочковых клапанов, СМ и СХ функционируют вместе, как одна система, что усиливает и адаптирует работу клапанного аппарата. СХ, располагаясь подобным образом, увеличивают количество точек фиксации хорд на поверхности створок, защищают их от разрыва и пролапса, так как помимо закрытия и открытия клапана происходит натяжение створок в горизонтальной плоскости. Дугообразное расположение мышечных пучков в СМ позволяет мышце сокращаться плавно, как бы волнообразно.

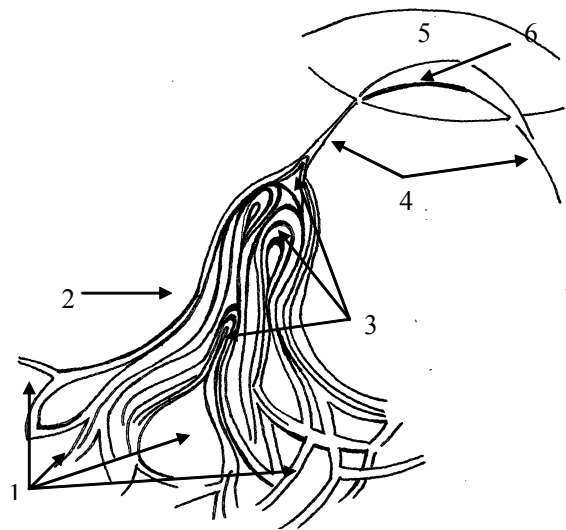


Рис. 5. Схема дугообразной ориентации пучков кардиомиоцитов в СМ и СХ в створке предсердно-желудочкового клапана: 1 — МТ; 2 — СМ; 3 — дугообразное расположение мышечных пучков; 4 — СХ; 5 — створка предсердно-желудочкового клапана; 6 — дугообразное расположение сухожильных хорд

За счет дугообразного направления мышечных и сухожильных пучков в местах отхождения СХ от СМ обеспечивается поступательное и плавное натяжение хорд, что защищает их от разрыва или повреждения.

Выводы

1. Общей закономерностью для обоих желудочков является то, что сосочковые мышцы формируются двумя способами: путем слияния расположенных рядом мясистых трабекул или путем дугообразного выпячивания мясистых трабекул краниально в полость желудочка. Некоторые пучки кардиомиоцитов мясистых трабекул в основании сосочковых мышц идут дугообразно навстречу друг другу. В толще сосочковых мышц мышечные пучки также ориентированы дугообразно.

2. В местах отхождения сухожильных хорд от сосочковых мышц установлено наличие соединительнотканых и мышечных пучков, имеющих продольное и дугообразное расположение.

3. Установлено наличие дугообразно расположенных сухожильных хорд в толще створок предсердно-желудочковых клапанов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Макаренко В. Н., Юрпольская Л. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике анатомии врожденных пороков сердца у детей: Атлас.— М., 2005.
2. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца.— М., 1987.
3. Агеев Ю. К. Макроскопическая анатомия сердца.— Тирасполь, 1994.
4. Альхимович Е. А. // Грудная хирургия.— 1963.— № 2.— С. 12—16.
5. Васильева Л. В. // Арх. клинич. и эксперим. медицины.— 2000.— Т. 9, № 2.— С. 196—198.
6. Габченко А. К., Мартышева Р. Р. // Морфология.— 2008.— Т. 133, № 2.— С. 28—29.

7. Коломацкий И. А. // Тр. 5-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии.— М., 1962.— С. 468—472.
8. Куртусунов Б. Т. // Макро- и микроморфология (теор. и приклад. аспекты): Межвузов. сб. науч. работ.— Саратов, 1995.— Вып. 3.— С. 115—117.
9. Михайлов С. С., Монастырский Я. Г. // Вестн. хирургии.— 1969.— № 10.— С. 17—25.
10. Моталин С. Б. // Краткие тез. докл. 70-й итог. научн. сессии Астрахан. гос. мед. ин-та.— Астрахань, 1989.— С. 46.
11. Соколов В. В., Литвинова Л. В. // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1985.— Т. 88, № 5.— С. 27—34.
12. Grzybiak M., Szostakiewicz H. // Monogr., podr., skr. AWF Poznaniu. Ser. monogr.— 1981.— Т. 199.— С. 63—68.
13. Rowlatt U. // J. Morphol.— 1981.— Vol. 168, № 1.— P. 85—91.
14. Treden A. // Folia Morphol.— 1984.— Vol. 43, № 2.— P. 115—126.
15. France R. A. // JDMS.— 2006.— Vol. 22.— P. 29—39.
16. Бураковский В. И. // Вестн. АМН СССР.— 1978.— № 11.— С. 3—10.
17. Ван Прааг Р. // Морфология и морфометрия сердца в норме и при врожденных пороках: Материалы I Всесоюз. симп. с участием иностр. спец.— М., 1990.— С. 7—31.
18. Зарецкий В. В., Бобков В. В., Ольбинская Л. И. Клиническая эхокардиография.— М., 1979.
19. Митина И. Н. // Кардиология.— 1994.— № 7.— С. 51—56.
20. Рабкин И. Х., Овчинников В. И., Юдин А. Л. // Кардиология.— 1985.— № 3.— С. 5—9.
21. Копейкин Н. Г. // Научн. труды Тюменского мед. ин-та.— Тюмень, 1979.— № 71.— С. 83—87.
22. Литвинова Л. В. // Морфология и морфогенез тканей и органов мезэнхим. происхождения. Общие закономерности

морфогенеза: Материалы 2-й межвузов. конф.— Иркутск, 1975.— С. 105—106.

Поступила 03.11.10.

ARCH-LIKE MORPHOLOGICAL CONSTRUCTIONS IN SYSTEM OF HUMAN HEART VALVE APPARATUS

A. R. Rombalskaya, P. I. Lobko

Objective. To determine the features of the arch-like morphological constructions formation, structure and distribution in the papillary muscles, tendon chords and atrioventricular valve leaves in the embryo and adult human heart ventricle.

Materials and methods. Samples of 100 adult human hearts, of sagittal, frontal and horizontal sections of 60 human embryos the parietal-coccyxal length being 6—70 mm corresponding 25 to 81 days of intrauterine maturation, of tissue trabecula, papillary muscle and tendon chord histological sections (total 27 objects) obtained from ten adults (section thickness 10µm).

Results. Certain features of the arch-like morphological constructions formation, structure and distribution in the papillary muscles and tendon chords in the embryo and adult human heart ventricles were determined.

Conclusion. It was shown that the papillary muscles are being formed in the human heart right and left ventricles by two ways: by merging of the adjacent tissue trabeculas or by the trabecula arch-like swelling cranially into the ventricle cavity. The muscle bunches are oriented arch-like inside the papillary muscles. At the site of the tendon chord discharges from the papillary muscle there are bunches of connective tissue and muscles oriented longitudinally and arch-like. The tendon chords are situated arch-like under the endocardium atrioventricular valve leaves. Thus, arch-like constructions (atrioventricular valve leaves, tendon chords, papillary muscles) were found in the system of the human heart valve apparatus.

Key words: human, heart, tissue trabeculas, papillary muscles, tendon chords, embryogenesis.

Медицинская литература России

- Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. **Фиброз печени.**— М., 2011.
- Ингерлейб М. Б., Инькова А. Н. **Рецептуальный справочник врача.**— М., 2010.
- Ингерлейб М. Б., Панаев М. С., Морозова Е. А. **Медицинский, лечебный и косметический массаж: Полный практ. курс.**— М., 2010.
- Сажин В. П., Федоров А. В., Сажин А. В. **Эндоскопическая абдоминальная хирургия.**— М., 2010.
- Сергиенко В. И., Петросян Э. А., Фраучи И. В. **Топографическая анатомия и оперативная хирургия: Учебник: В 2 т.**— М., 2010.
- Соколова Е. Т. **Психотерапия: Теория и практика: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Справочник врача общей практики: Т. 2/** Под ред. А. Н. Агаджаняна.— М., 2010.
- Справочник по антимикробной терапии: Вып. 2 /** Под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича.— Смоленск, 2010.
- Суханов В. А., Пирузян Л. А. **Фармакогенетические проблемы в медицине: Метаболический паспорт человека — основа новой стратегии в фармакологии будущего.**— М., 2010.
- Тот П. П., Мэки К. К. **Нарушения липидного обмена.**— М., 2010.
- Труфанов Г. Е., Асатурян М. А., Жаринов Г. М. **Лучевая терапия: Т. 2: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Трухан Д. И., Викторова И. А., Сафонов А. Л. **Болезни печени: Учеб. пособие для вузов.**— СПб., 2010.
- Ульман Д. **Открытие гомеопатии — медицины XXI века.**— М., 2010.
- Хворостухина С. А. **Дисбактериоз: Эффективные способы лечения.**— М., 2010.
- Хендерсон Дж. М. **Патофизиология органов пищеварения.**— М., 2010.
- Хирургическая стоматология: Учебник для вузов /** Под общ. ред. В. В. Афанасьева.— М., 2010.
- Хирургические болезни: Учебник: В 2 т. /** Под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко.— М., 2010.
- Цвелев Ю. В., Айламазян Э. К., Беженарь В. Ф. **Связь времен. Акушеры-гинекологи России за три столетия: Биограф. справочник.**— СПб., 2010.
- Черепно-лицевая хирургия в формате 3D: Атлас /** В. А. Бельченко и др.— М., 2010.



А. Б. ЧЕЩЕВИК

ЭКОНОМИКА И СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Академия управления при Президенте Республики Беларусь

Дана характеристика этапов развития экономики Республики Беларусь после приобретения страной независимости и суверенитета. Рассматриваются основные направления преобразования системы здравоохранения республики. Раскрываются важнейшие стороны формирования стратегии оказания медицинской помощи населению. Описана сущность и стратегия развития здравоохранения Беларуси на ближайшую перспективу.

Ключевые слова: экономика, здравоохранение, развитие, Беларусь.

Распад СССР повлек за собой тяжелые последствия в молодом белорусском государстве. Деформированная структура реального сектора, энергоемкое производство, отсутствие подготовленной к работе в системе рыночной экономики квалифицированной рабочей силы, менеджеров привели республику к черте разрушения экономического и человеческого потенциала.

Так, в 1994 г. объем промышленного производства к уровню 1990 г. составил только 67%. При этом ВВП снизился на 28%, а капитальные вложения — на 43%. Негативные явления в экономическом развитии осложнили социальную обстановку в республике. Либерализация цен в 1992 г. обесценила сбережения государственных предприятий и населения. Острый финансовый кризис привел к росту инфляции (до 40% в месяц), резкому падению уровня жизни и дифференциации населения по доходам.

Сложившаяся в Беларуси демографическая ситуация характеризовалась устойчивой тенденцией к депопуляции, снижению рождаемости, продолжительности жизни, увеличению смертности. В стране отмечалось стойкое ухудшение показателей здоровья нации, снизился естественный прирост населения.

В сложнейших условиях находилась и система здравоохранения. Уменьшение финансирования на разработку и внедрение современных медицинских технологий не позволяло осуществлять лечение больных на уровне лучших советских стандартов. Однако следует отметить, что в республике того периода не произошло катастрофического ухудшения оказания медицинской помощи населению. В Беларуси на пределе возможностей выполняли свои функции лечебно-профилактические учреждения, научно-исследовательские институты. В тот период даже незначительный рост экономики по максимуму использовался для увеличения финансирования отрасли в объеме 5% ВВП.

Республика нуждалась в новых, отличных от советского уклада, экономических отношениях, нестандартных политических и экономических решениях [1]. Для выхода страны из кризисного состояния была разработана и принята программа неотложных мер, с помощью которой рассчитывали в сжатые сроки (конец 1994 г. — начало 1995 г.) добиться перелома в сложившейся экономической ситуации. К сожалению, реализация основных положений программы позволила только замедлить и приостановить обвальное падение производства, падение уровня жизни белорусского народа, создать предпосылки для перехода к стабилизации экономики.

В сложившейся ситуации необходимо было принятие (не сиюминутных краткосрочных направлений развития) стратегических политических и социально-экономических программ. Так, реализация Программы социально-экономического развития Республики Беларусь на 1996—2000 гг., утвержденной первым Всебелорусским народным собранием, позволила преодолеть спад производства.

Выполнение Программы обеспечило ежегодный прирост ВВП, производство промышленной продукции, потребительских товаров, восстановление системы управления экономикой, отвечающей реалиям переходного периода. В результате роста экономики значительно улучшилась система социальной защиты населения. Определелись новые подходы и принципы проведения экономических реформ.

Для предотвращения социального расслоения общества значительно усилился государственный контроль за процессами ценообразования, приватизации предприятий государственной формы собственности. Так, ВВП за пятилетие увеличился на 36%, выпуск продукции промышленности — на 65%, инвестиции в основной капитал — на 26%, ввод жилья — на 81%. Производство потребительских товаров увеличилось на 81%, розничный товарооборот — более чем в 2 раза. Реальные денежные доходы населения повысились на 71%.

В этот период осуществлялось оказание доступной, бесплатной медицинской помощи населению республики. Намечившийся рост экономики позволил улучшить финансирование здравоохранения. Так, в соответствии с планом в 1999 г. было выделено 23,6 трлн руб. В то же время в связи с вхождением государства в рыночную экономику требовались изменения в области оказания медицинской помощи населению республики. Актуальной задачей стала необходимость реформы здравоохранения.

В разработанном проекте Концепции развития системы здравоохранения рассматривались вопросы перехода от государственной системы оказания медицинской помощи к обязательной страховой медицине. Однако такая концепция была отвергнута. Обоснованность

такого подхода объяснялась прежде всего неспособностью населения республики лечиться за личные денежные сбережения. В то время примерно 4/5 наших граждан имели доходы ниже минимального потребительского бюджета, а 1/3 ниже прожиточного минимума, то есть фактически жили за чертой бедности.

На Первом съезде врачей Республики Беларусь в 1998 г. было принято решение, согласно которому бесплатная медицинская помощь рассматривалась как важнейшее завоевание страны. Не отвергая в целом возможность использования платных медицинских услуг, общие стандарты здравоохранения должны быть гарантированы государством всем гражданам республики.

С целью недопущения развития негативных процессов начиная с 2000 г. в Беларуси стала проводиться достаточно жесткая денежно-кредитная политика, обеспечившая снижение темпов инфляции и создание условий для оздоровления финансовой сферы. Поддержание положительного уровня реальных процентных ставок и стабилизация рыночного курса белорусского рубля способствовали достижению сбалансированности спроса и предложения на денежном рынке. Впервые наметились проблески роста сбережений граждан в национальной валюте. Была остановлена тенденция к снижению уровня и качества жизни, обнищанию людей.

Комплекс принятых мер позволил в сентябре 2000 г. перейти к единому курсу белорусского рубля на валютном рынке. В 2000 г. были превышены показатели докризисного 1990 г. по объему производства продукции промышленности (100,9%), потребительских товаров (108,4%), реальных денежных доходов населения (106%), тогда как ВВП составил 89%, объем продукции сельского хозяйства — 71%, инвестиций в основной капитал — 44%. Эти показатели экономического развития Беларуси значительно выше по сравнению с другими странами СНГ. Все основные параметры экономического и социального развития, намеченные в Программе, были выполнены.

Белорусская модель развития, предполагающая сильную и эффективную государственную власть, развитие частного сектора, приватизацию как средство создания эффективного собственника и получения инвестиций, интеграционные процессы с государствами СНГ, прогрессивную социальную политику, была сконцентрирована на поступательном продвижении всех направлений социально-экономического прогресса общества.

В социально-экономическом развитии Беларуси 1996—2000 гг. явились переломным этапом в преодолении глубоких кризисных явлений, происходивших в стране после распада СССР и проводимых с 1991 г. либеральных экономических реформ. Имея в активе результаты успешного преодоления негативных процессов в стране, молодая республика начала строить более смелые, прогрессивные и даже амбициозные планы.

Такие планы были разработаны и приняты на Втором Всебелорусском народном собрании. Важнейшей

целью первой пятилетки XXI столетия предусматривалось повышение благосостояния народа и приближение его к уровню экономически развитых европейских государств.

В этот период национальная экономика развивалась быстрыми темпами. Рост валового внутреннего продукта составил свыше 143,1% (по программе рост на 35—40%). Среднегодовой прирост ВВП в 2001—2005 гг. был обеспечен на уровне 7,4%. В результате, по итогам социально-экономического развития в 2005 г., показатели 1990 г. по данному параметру были превышены на 26,9%. Динамично развивался и агропромышленный комплекс. В сельском хозяйстве в 2005 г. производство валовой продукции во всех категориях хозяйств составило 125,7% к уровню 2000 г. (по программе 122—128%). В стране была обеспечена продовольственная безопасность [2].

Высокими темпами шло строительство жилья. За период с 2001 по 2005 г. построено 16 млн кв. м жилья. По обеспеченности населения жилой площадью (в среднем 23 кв. м на 1 жителя) республика опережала все страны СНГ. При этом особое внимание уделялось стабилизации и снижению цен в области жилищного строительства. Однако стоимость жилья все еще оставалась наиболее актуальной проблемой для населения, особенно молодежи.

Рост производства в основных отраслях экономики, улучшение качественных параметров их функционирования и увеличение на этой основе ВВП позволили обеспечить повышение уровня жизни населения. В эквиваленте номинальная заработная плата в республике увеличилась с 75,4 доллара США в декабре 2000 г. до 261,3 в декабре 2005 г. Реальные денежные доходы выросли на 76,7%, реальная заработная плата увеличилась в 2,06 раза. Проводимая политика по ускоренному росту денежных доходов населения, заработной платы и ее минимальной гарантии позволила существенно снизить долю малообеспеченного населения с 41,9% в 2000 г. до 15% в 2005 г.

Национальная политика того периода в области здравоохранения была отражена в новой редакции Концепции развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003—2007 гг., основные направления которой соответствовали требованиям Всемирной организации здравоохранения и Европейской стратегии «Здоровье для всех в XXI веке». Преобразования в здравоохранении были рассчитаны на решение главных задач: максимальное приближение медицинской помощи к населению, решение вопроса лекарственного обеспечения, повышение роли и авторитета врача, поиск дополнительных источников финансирования, сокращение затрат на содержание самой отрасли.

Сохранив принцип бюджетного финансирования и государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи, в отрасли был осуществлен переход на новую модель хозяйствования — планирование по сетевым показателям к финансированию в расчете на 1 жителя республики. Пилотный проект по

совершенствованию механизмов хозяйствования в организациях здравоохранения был апробирован в Витебской области в 2000—2002 гг. В своей деятельности организации системы здравоохранения использовали утвержденные социальные стандарты, включающие 5 нормативов.

Расходы на здравоохранение составили около 5% ВВП (в России, Кыргызстане, Казахстане — 2%, Азербайджане и Армении — 1%). Сочетание бюджетного и внебюджетного финансирования, создание благоприятных условий для развития добровольного медицинского страхования, формирование рынка медицинских услуг определили главные направления по привлечению в отрасль дополнительных финансовых средств.

Финансирование отрасли позволило повысить технологический уровень и степень доступности для населения медицинских услуг, оказываемых государственными организациями здравоохранения. Успешно выполнялись территориальные программы государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи, определяющие социальные обязательства государства по видам, структуре, объемам и условиям предоставления бесплатной медицинской помощи. В результате проведения такой политики жителям республики была гарантирована своевременная бесплатная медицинская помощь.

Система здравоохранения Беларуси по основным показателям развития приобретала черты одной из лучших и динамично развивающихся стран СНГ и Западной Европы. Была снижена инфекционная заболеваемость, временная и стойкая утрата трудоспособности, наметилась тенденция к снижению первичной инвалидности. Республика Беларусь в числе первых в Европе получила сертификат ВОЗ, подтверждающий искоренение полиомиелита.

В стране был достигнут средневропейский уровень по показателю младенческой смертности — 6,4 на 1 тыс. родившихся (2001 г. — 9,1). Это был лучший показатель среди стран СНГ (например, в Молдове — 12,2, России — 11,5, Украине — 9,5) [3].

Общее число больничных учреждений в 2006 г. составило 649 организаций с коечным фондом — 100 272. Врачебно-амбулаторное обслуживание осуществляли 773 самостоятельные поликлиники и амбулатории, 460 поликлинических отделений больниц и роддомов [4].

Динамично развивалась и медицинская отраслевая наука. В соответствии с Указом Президента Республики Беларусь от 06.07.2005 г. № 315 научные исследования в области медицины были определены как приоритетные. В этот период в республике разработана Концепция развития медицинской науки на период до 2010 г., работали 5 научно-исследовательских институтов, 8 научно-практических центров, 4 высших медицинских учебных заведения, медицинская академия последипломного образования.

Положительная динамика развития страны способствовала выполнению всех важнейших параметров прогноза социально-экономического развития, одоб-

ренных Вторым Всебелорусским народным собранием. Высокие темпы развития промышленности республики обеспечили экономическую безопасность страны и ее обороноспособность [2].

Понимая важность политической системы в развитии общества, перспективные планы на очередную пятилетку строились на основании глубинных предначертаний и предназначения государства — государство для народа. Исходя из этого положения, на Третьем Всебелорусском народном собрании была принята Программа социально-экономического развития Республики Беларусь на 2006—2010 гг. [5].

Выполнение прогнозных экономических показателей обеспечило устойчивое и динамическое развитие системы здравоохранения. В республике активно внедрялись современные медицинские технологии, отвечающие мировому уровню передовых стран. В связи с техническим переоснащением, освоением новейших технологий увеличилась доступность и качество медицинской помощи, укреплялась профилактическая направленность белорусской медицины.

По состоянию на 1 января 2010 г. в организациях здравоохранения системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь работают 28 436 врачей-специалистов, непосредственно оказывающих медицинскую помощь пациентам. Показатель обеспеченности такими врачами-специалистами в Республике Беларусь составляет 30,0 на 10 000 населения и соизмерим со странами Европейского региона и стран Содружества Независимых Государств (страны ЕС — 31,5 на 10 000 населения; страны СНГ — 37,5 на 10 000 населения) [4].

В республике наблюдался рост рождаемости с 9,9 на 1000 населения в 2006 г. до 11,6 в 2009 г. Естественная убыль населения сократилась с 4,3 на 1000 населения в 2006 г. до 2,7 в 2009 г. Положительная динамика отмечалась в снижении смертности с 14,2 в 2006 г. до 13,9 на 1000 населения в 2009 г. Значительно снизился показатель младенческой смертности с 6,1 (2006 г.) до 4,0 за 9 мес 2010 г. Материнская смертность снизилась с 11,4 (11 случаев) в 2006 г. до 1,6 (1 случай) [6].

Населению была обеспечена широкая доступность амбулаторно-поликлинической помощи. Так, в период 2006—2009 гг. отмечен рост общего числа амбулаторных посещений врачей на 4,8% (на 3 614,7 тыс.) во всех амбулаторно-поликлинических организациях. Показатель числа посещений врачей увеличился с 12,6 на 1000 человек в 2006 г. до 13,2 в 2009 г., что говорит об увеличении доступности данного вида медицинской помощи [6].

Активное внедрение высоких технологий в систему здравоохранения и выход ее на мировой уровень оказало положительное влияние на организацию республиканских научно-практических центров (РНПЦ). Отечественное здравоохранение сегодня обладает мощным кадровым потенциалом. В настоящее время в учреждениях здравоохранения, осуществляющих научную деятельность, трудится почти 15 тыс. человек. Потенциал отраслевой медицинской науки составляет свыше 370 докто-

ров и 1400 кандидатов наук, 18 действительных членов и членов-корреспондентов НАН Беларуси [7].

Фундаментальная основа при принятии государственных политических решений страны всегда определялась главной национальной идеей — все для улучшения уровня и качества жизни, повышения благосостояния народа как высшего достояния Отечества.

Программой социально-экономического развития Беларуси на 2011—2015 г. предусмотрено довести рост экономики до европейского уровня. При этом стратегической целью государства на ближайшую пятилетку является повышение благосостояния и улучшение условий жизни населения на основе совершенствования социально-экономических отношений, инновационного развития и повышения конкурентоспособности национальной экономики. Рост ВВП по сравнению с 2010 г. в 1,62—1,68 раза, производительности труда — в 1,63—1,68 раза, объемов промышленного производства — в 1,54—1,6 раза, сельского хозяйства — в 1,39—1,45 раза, инвестиций в основной капитал за пятилетие — в 1,9—1,97 раза.

Реальные денежные доходы населения к 2015 г. возрастут в 1,7—1,76 раза по сравнению с 2010 г. В 2015 г. уровень обеспеченности населения жильем в расчете на 1 жителя составит не менее 27—28 кв. м (в 2010 г. — 24,1 кв. м). Ускоренными темпами будут решаться задачи обеспечения комфортности и доступности жилья, улучшения качества жилищно-коммунальных услуг. Предусмотрено увеличение объема ВВП на душу населения.

Приоритетными направлениями социально-экономического развития страны являются развитие человеческого потенциала, предпринимательства, рост экспорта товаров и услуг, сбалансированность и эффективность внешней торговли, качественное и доступное жилье, устойчивое развитие регионов и эффективный агропромышленный комплекс.

Медицинская помощь для граждан Республики Беларусь останется общедоступной и бесплатной, ее качество, техническая оснащенность учреждений здравоохранения будут соответствовать уровню передовых стран. Основной задачей развития здравоохранения является улучшение показателей здоровья населения на основе дальнейшего повышения качества медицинских услуг, обеспечение за счет бюджетных средств единых социальных стандартов оказания медицинской помощи каждому человеку независимо от его места жительства.

Решение поставленной задачи предусматривает развитие современной инфраструктуры медицинских услуг, повышение качества медицинского обслуживания населения; внедрение в медицинскую практику результатов отечественных научных исследований и разработок в области профилактики и лечения болезней системы кровообращения, злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний, снижения хирургической патологии. Важной задачей в очередной пятилетке станет расширение использования в отечественной системе здравоохранения высокотехнологичных разработок в области кардиохирургии, онкологии, трансплантации, развитие компьютерных информационных технологий.

В общем комплексе развития отрасли будет принят ряд мер по обеспечению доступности медицинской помощи как для городского, так и для сельского населения, включая эффективные, безопасные и качественные лекарственные средства, внедрение новых эффективных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний на основе передовых отечественных и зарубежных научных медицинских разработок, экспорт медицинских услуг.

Развитие отрасли будет обеспечено за счет увеличения инвестиций в здравоохранение, расширения внебюджетной деятельности, роста платных медицинских услуг (за исключением оказываемых бесплатно), развития государственного и частного партнерства в решении проблем здравоохранения, укомплектование первичного звена, повышение уровня укомплектованности врачами и средним медицинским персоналом до 100%.

Реализация основных направлений в области здравоохранения будет способствовать снижению уровня заболеваемости и сокращению смертности в 2015 г. до 13 человек на 1000 населения (против более 14 человек в 2010 г.). Выполнение основных направлений демографической политики позволит стабилизировать численность населения республики на уровне 9,4 млн человек, увеличить продолжительность жизни с 71 года до 72—73 лет в 2015 г.

В результате стратегического и планомерного развития Республика Беларусь наглядно и последовательно демонстрирует свою приверженность политическому курсу на строительство социального государства, направленного на улучшение уровня, качества жизни и повышение благосостояния белорусского народа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чецевик А. Б. // *Беларуская думка*.— 2010.— № 3.— С. 53—57.
2. Заметалин В. П., Борисевич Н. Н., Звозников А. А. и др. *За сильную и процветающую Беларусь*.— Минск, 2001.
3. Пролесковский О. В., Шпак Н. С., Чецевик А. Б. и др. *Белорусский выбор. Динамика в интересах народа*.— Минск, 2006.
4. *Здравоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2009 г.*— Минск, 2010.
5. Рубинов А. Н., Пролесковский О. В., Русакевич В. В. и др. *Государство для народа*.— Минск, 2006.
6. Жарко В. И. // *Медицина*.— 2010.— № 4.— С. 2—5.
7. Часнойть Р. А., Семененя И. Н. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*.— 2009.— № 3.— С. 3—11.

Поступила 15.02.11.

ECONOMY AND PUBLIC HEALTH DEVELOPMENT STRATEGY

A. B. Tcheshchevik

The stages of development of the Republic of Belarus economy after the country has acquired independence and sovereignty are characterized. The main directions for the republican public health system transformation are considered. The most important aspects of forming the strategy of rendering medical care to the population are shown. The sense and the strategy of Belarus public health nearest development are described.

Key words: economy, public health, Belarus.

Ю. Е. РАЗВODOВСКИЙ, А. Г. ВИНИЦКАЯ,
В. В. ЛЕЛЕВИЧ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ В БЕЛАРУСИ

Гродненский государственный медицинский университет,
Центр мониторинга за наркотиками и наркопотреблением

Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) влечет за собой биологические последствия, а также сопряжено с тяжелой психосоциальной дисфункцией зависимых лиц. Выявление и учет проблемного контингента дает возможность определить потребность и характер требуемой помощи. В данной статье представлены сведения, позволяющие судить о распространенности зависимости от ПАВ в Республике Беларусь. Клинические наблюдения структурированы с учетом типа ПАВ и способа их введения, а также возраста наркопотребителей. Сравнительная динамическая оценка может быть полезной при разработке лечебно-профилактических мероприятий и формировании государственной политики.

Ключевые слова: злоупотребление психоактивными веществами, распространенность.

Немедицинское употребление психоактивных веществ (ПАВ) является одной из самых острых медико-социальных проблем современности. Во многих странах мира государственные органы и общественность озабочены эпидемией распространения потребления наркотиков, ставшей для отдельных регионов настоящим бедствием, подрывающим экономику, способствующим процветанию терроризма, преступности и коррупции [8—10, 12]. На протяжении двух последних десятилетий в Республике Беларусь, как и в других бывших советских республиках, наблюдается увеличение распространения немедицинского употребления ПАВ, а также обострение различных проблем, ассоциирующихся с этим негативным социальным явлением [1, 2, 5, 11]. Проведенные ранее эпидемиологические исследования наркологической ситуации в Беларуси указывают на такие неблагоприятные тенденции, как рост числа пациентов, страдающих зависимостью от наркотиков, снижение среднего возраста наркопотребителей, повышение доступности ПАВ, рост уровня преступности [1—3].

В республике распространенность употребления наркотиков изучают сотрудники Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением, созданного в 2007 г. на базе лаборатории медико-биологических проблем наркологии ГрГМУ в рамках Белорусско-украинско-молдавской программы по борьбе с незаконным оборотом и торговлей наркотиками (БУМАД), финансируемой Европейским Союзом и Программой развития ООН в Беларуси. В настоящее время Центр мониторинга за наркотиками и наркопотреблением входит в число ведущих профильных научных учреждений СНГ и координирует эпидемиологические ис-

следования в республике. Ранее были разработаны регистрационные формы на впервые выявленных и снятых с учета потребителей ПАВ, которые в настоящее время используют во всех наркологических учреждениях республики для ведения учета больных этого профиля. Сведения о наркопотребителях, попадающих в поле зрения наркологической службы Беларуси, поступают ежеквартально в лабораторию и вносятся в республиканскую компьютерную базу данных, которая является наиболее полным источником эпидемиологической информации и позволяет проводить постоянный мониторинг как во всей республике, так и в отдельных ее регионах.

Целью работы было изучение распространенности потребления наркотических и токсикоманических веществ в Беларуси.

Материал и методы

В исследование включены потребители ПАВ (пациенты с синдромом зависимости и лица, употребляющие наркотические и токсикоманические вещества с вредными последствиями), зарегистрированные в наркологических учреждениях Министерства здравоохранения Республики Беларусь по состоянию на 01.01.2008 г.

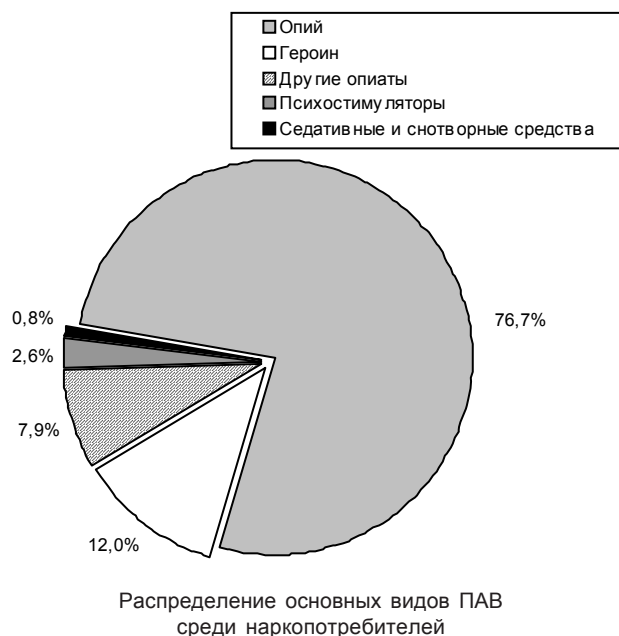
Анализ информации проводили по социально-эпидемиологическим и медицинским параметрам, которые рассчитывали из регистрационных карт потребителей ПАВ, впервые выявленных и снятых с учета. Сведения из регистрационных карт вводили в компьютерную базу данных и подвергали статистической обработке с помощью специально созданной программы «Наркостат-2005».

Результаты и обсуждение

Согласно данным наркологической службы Министерства здравоохранения Республики Беларусь на 01.01.2008 г., на учете состояли 10 647 потребителей наркотических и токсикоманических веществ (109,9 на 100 тыс. населения) (табл.). По сравнению с уровнем 1994 г. численность наркопотребителей увеличилась в 5,3 раза [1].

По определению Европейского центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением проблемным употреблением считается инъекционное введение наркотиков или продолжительное (систематическое) употребление опиатов, кокаина и/или производных амфетамина [11]. Для Беларуси характерно преобладание инъекционного введения наркотиков опиоидной группы. Среди всех наркозависимых, состоящих на учете в лечебных учреждениях республики, 63,9% — лица, употребляющие наркотики инъекционным способом, из них 76,7% используют препараты опия (рис.).

Потребители опиатов и опиоидов составляют 63,1% от общего числа зависимых. Если в странах Европейского Союза широко распространено употребление героина, то в Беларуси — экстракционного опия



(78,6% от потребителей опиатов). Такая «популярность» наркотика обусловлена доступностью сырья (готовят кустарным способом из верхних частей растения и семян *Papaver somniferum L.*). Экстракционный опий представляет повышенную опасность, поскольку содержит различные токсические примеси (вероятно поэтому среди потребителей опиатов высоко распространена сопутствующая соматическая патология) [6].

Характерной тенденцией последних лет является рост числа потребителей героина. Так, если в 1995 г. на наркологическом учете состоял один (0,06% от числа всех потребителей опиатов) человек, то в 2007 г. — уже 851 (12,0%) (см. табл.). Такая ситуация объясняется повышением доступности героина из-за сни-

жения цены, что может косвенно свидетельствовать об увеличении незаконного оборота наркотика на территории республики. На учете в лечебных учреждениях также состоят потребители метадона, морфина, кодеина, трамадола, омнопона и промедола. На начало 2008 г. в республике было зарегистрировано 332 потребителя метадона (90,9% из них вводили наркотик инъекционным способом). По сравнению с предыдущим годом их число выросло на 33,9%.

Представляет интерес распределение потребителей опиоидных наркотиков в зависимости от возраста. Более половины (56,8%), в том числе 68,4% потребителей героина, составляют лица 25—34 лет, 1,2% потребителей опиатов и опиоидов не исполнилось и 19 лет. Наркозависимые в возрасте до 19 лет составляют 10,5% от всего контингента потребителей наркотиков. Данное обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что несовершеннолетние начинают экспериментировать с так называемыми легкими наркотиками, постепенно переходя на препараты опия.

Потребители каннабиноидов (марихуана, гашиш) составляют 15,2% от всех состоящих на учете наркопотребителей (см. табл.). Согласно результатам социологических опросов, препараты конопли являются наиболее часто употребляемыми наркотиками среди учащейся молодежи [3]. Данное несоответствие обусловлено тем, что потребители каннабиноидов относительно редко попадают в поле зрения наркологов. Более половины (51,8%) потребителей препаратов конопли относятся к возрастной группе 20—24 года. Популярность марихуаны среди молодежи в значительной мере обусловлена сформировавшимся представлением о том, что это безобидный, легкий наркотик. Однако в эпидемиологических исследованиях, проведенных в разных странах мира, было показано, что эксперименты с препаратами конопли в последу-

Распределение потребителей психоактивных веществ

Категория наркотиков	Возраст, лет						Всего	На 100 тыс. населения
	до 14	15—19	20—24	25—29	30—34	старше 35		
Опиаты:								
опий	2	78	760	1905	1911	2067	6723	69,4
героин	2	58	560	1360	1566	1738	5284	54,5
морфин	-	10	103	350	232	156	851	8,8
кодеин	-	4	29	52	33	65	183	1,9
кодеин	-	-	-	1	-	16	17	0,2
другие	-	6	68	142	80	92	388	4,0
Каннабиноиды	1	202	840	334	132	110	1619	16,7
Ингалянты	163	572	339	105	46	85	1310	13,5
Психостимуляторы:								
амфетамин	7	16	115	96	58	86	378	3,9
эфедрон	-	7	109	82	33	17	248	2,6
эфедрон	-	2	3	6	19	64	94	1,0
кокаин	-	-	-	2	-	3	5	0,1
другие	7	7	3	6	6	2	31	0,4
Седативные и снотворные препараты:								
бензодиазепины	1	8	30	56	45	183	323	3,3
барбитураты	-	4	13	39	26	93	175	1,8
барбитураты	-	1	2	12	13	57	85	0,9
другие	1	3	15	5	6	33	63	0,7
Галлюциногены	10	42	25	13	20	22	132	1,4
Побочные средства	4	10	16	14	11	33	88	0,9
Не уточнено	-	2	14	15	20	23	74	0,8

ощем приводят к переходу на тяжелые наркотики [4, 6, 7]. Поэтому концепция «нулевой толерантности» предполагает отказ от употребления любых наркотиков, вне зависимости от того, легкими или тяжелыми они считаются [4].

Потребители ингалянтов или летучих растворителей (ацетон, бензин, клей «Момент») составляют 12,3% от числа всех наркозависимых, причем 43,7% из них относятся к возрастной группе 15—19 лет (см. табл.). Распространенность потребления летучих растворителей среди детей и подростков объясняется в первую очередь их доступностью. При использовании ингалянтов достаточно быстро формируется токсическая энцефалопатия, характеризующаяся прогрессирующим снижением умственных способностей и появлением судорожного синдрома [6]. Есть также потенциальная опасность задохнуться.

Психостимуляторы (кокаин, амфетамин, метамфетамин) являются одними из наиболее распространенных синтетических наркотиков во многих странах мира [11]. Наибольшей популярностью они пользуются среди молодежи. Употребление метамфетамина во время рейв-дискотек может привести к летальному исходу вследствие обезвоживания и теплового удара [7]. Амфетамин употребляет 65,6% от числа всех потребителей психостимуляторов (44% из них относятся к возрастной группе 20—24 года), эфедрон (психостимулятор кустарного приготовления) — 24,9% (68% его потребителей старше 35 лет). Из-за относительно высокой стоимости кокаин не получил широкого распространения в Беларуси (1,3% от числа состоящих на учете потребителей психостимуляторов).

Потребители седативных и снотворных препаратов (бензодиазепины и барбитураты) составляют 3% от числа всех, состоящих на учете в наркологических учреждениях республики, что объясняется низкой доступностью препаратов вследствие достаточно строгой системы контроля за их использованием в лечебных учреждениях, а также продажей в аптечной сети. Среди лиц, состоящих на учете по поводу потребления седативных и снотворных средств, преобладают потребители бензодиазепинов (54,2%). Довольно часто зависимость от бензодиазепинов формируется у пациентов, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами и нарушениями сна, которые принимают транквилизаторы с лечебной целью на протяжении длительного времени [6]. Это подтверждают данные исследования (53,1% потребителей бензодиазепинов относятся к возрастной группе старше 35 лет). В этой связи актуальной задачей является проведение мероприятий, направленных на профилактику зависимости от бензодиазепинов среди пациентов, страдающих пограничными психическими расстройствами.

Галлюциногены (психоделики, психодизлептики) представляют собой сборную группу из более чем 100

природных и синтетических препаратов, которые вызывают психотическую симптоматику (галлюцинации, бред). В Беларуси наиболее распространенными являются препараты растительного происхождения, изготавливаемые из местного сырья. Потребители галлюциногенов составляют 1,2% от всего контингента наркопотребителей, состоящих на учете, что в целом не влияет на общую наркологическую ситуацию в республике.

Таким образом, согласно официальным данным, среди наркозависимых, состоящих на учете в лечебных учреждениях республики, преобладают проблемные потребители препаратов опия. Среди молодежи распространено использование каннабиноидов, ингалянтов и психостимуляторов, в старших возрастных группах — препаратов опия, а также седативных и снотворных средств. Представленные данные могут быть полезными при разработке лечебно-профилактических мероприятий, а также при формировании государственной политики в области зависимости от наркотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловский А. В., Виницкая А. Г., Лелевич В. В., Максимчук В. П. // *Мед. новости.*— 2006.— № 10.— С. 62—65.
2. Козловский А. В., Виницкая А. Г., Лелевич В. В., Максимчук В. П. // *Журн. ГрГМУ.*— 2007.— № 1.— С. 117—120.
3. Козловский А. В., Виницкая А. Г., Лелевич В. В., Разводковский Ю. Е. // *Журн. ГрГМУ.*— 2004.— № 1.— С. 33—38.
4. Коффин Ф. О. // *Международ. журн. по наркополитике.*— 2006.— Т. 1.— С. 121—134.
5. Кошкина Е. А. // *Вопр. наркологии.*— 2004.— № 2.— С. 64—73.
6. Пятницкая И. Н. *Наркология: Руководство для врачей.*— М., 1994.
7. Разводковский Ю. Е. *Наркология.*— Гродно, 2002.
8. Bargagli A. M., Buster M., Brugal T. // *Eur. J. Publ. Health.*— 2005.— Vol. 16, № 2.— P. 198—202.
9. Copeland L., Budd J., Robertson J. R., Elton R. A. // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 164.— P. 1214—1220.
10. Degenhardt L., Hall W., Warner-Smith M. // *Sex Transm. Infect.*— 2006.— Vol. 82 (Suppl. III)— P. 56—63.
11. Domingo-Salvany A. *Estimating the prevalence of drug use using the capture-recapture method: an overview.— Estimating the prevalence of problem drug use in Europe.*— Luxembourg, 1997.— P. 75—111.
12. Termorshuizen F., Krol A., Prins M. C. // *Am. J. Epidemiol.*— 2005.— Vol. 161.— P. 271—279.

Поступила 16.12.08.

FREQUENCY OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES ABUSE IN BELARUS

Yu. E. Razvodovsky, A. G. Vinitskaya, V. V. Lelevich

Psychoactive substances abuse (PAA) implies biological consequences and is associated with the addict severe psychosocial dysfunctioning. The problems causing contingent detecting and registering allow determining the required assistance necessity and character. The article presents data allowing judge about the PAA prevalence in the Republic of Belarus. The clinical observations are structured considering the PAA type and the administration technique as well as the addict's age. The comparative dynamic assessment may be useful in developing curing and preventive measures and in forming the state policy.

Key words: psychoactive substances abuse, prevalence.



А. Ф. ЛЕМЕШЕВ

МЫШЛЕНИЕ ВРАЧА В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ

Белорусский государственный медицинский университет,
32-я городская клиническая поликлиника Минска

Клиническое мышление по своим целям подразделяется на диагностическое, лечебное и профилактическое. Диагностическое мышление является одним из самых сложных видов интеллектуальной деятельности. В отличие от лечения и профилактики оно плохо поддается алгоритмизации. Врачам присущи различные стили работы и разные подходы к диагностике. Но как бы ни мыслит врач при установлении диагноза, этот процесс неизбежно логичен по структуре. Установление диагноза — это познавательная задача, которая подчиняется общим законам теории доказательств. Каждый врач, выставляя диагноз, решает своеобразную теорему. Но психологически эти действия врач не воспринимает как цепь логических умозаключений. Диагностика клиницистом не воспринимается как логика. Многолетняя практика приводит к «автоматизации диагностического процесса» на полусознательном уровне. В данной статье описаны основные методы диагностического мышления как логические конструкции.

Ключевые слова: клиническое мышление, диагностическое мышление, логика, доказательство.

Практическая медицина представляет собой комплекс мер по профилактике, диагностике и лечению заболеваний человека [1]. Диагностика — один из самых трудных видов интеллектуальной деятельности человека. Распознавание болезней для человеческого мышления является более трудной задачей, чем научная работа или раскрытие преступлений (криминалистика).

В процессе обучения студентов-медиков призывают овладевать клиническим мышлением. Что же оно собой представляет? Клиническое (врачебное) мышление — это специфическая умственная деятельность врача, обеспечивающая наиболее эффективное использование медицинской науки и личного опыта для решения диагностических, лечебных, прогностических и профилактических задач у конкретного больного [2].

В настоящей работе рассматривается только та часть врачебного мышления, которая относится к диагностике. Этот раздел называют методологией диагноза, диагностическим мышлением, диагностическими алгоритмами, логикой диагноза [4]. С каждым годом в любой отрасли медицины все чаще применяются наиболее оптимальные схемы лечения и профилактики. Термин «доказательная медицина» как основа выбора вида лечения в переводе с английского означает «медицина очевидности», «медицина, основанная на убеждающем доказательстве» (evidence-based medicine) [5].

Диагностика в отличие от лечения и профилактики намного труднее укладывается в «прокрустово ложе»

определенных схем. Существуют рекомендуемые схемы обследования при любом заболевании. Но «звездка» в том, что для выполнения предписанного обследования врачу необходимо поставить предварительный диагноз, выдвинуть диагностическую гипотезу. Рекомендуемый перечень обследования не означает, что после его выполнения диагноз будет очевиден. Диагноз не всегда удается выставить даже после скрупулезного соблюдения протокола обследования [6].

Диагностическое мышление как разновидность доказательства

Доказательство с логической точки зрения — это установление истинности какого-либо утверждения (например, диагноза) путем сопоставления других утверждений, истинность которых уже известна и из которых с необходимостью вытекает само доказательство.

Любое диагностическое мышление есть какая-то форма доказательства [7, 8]. Наше представление о доказательстве как особой интеллектуальной операции формируется исподволь и главным образом при изучении точных предметов (математика, физика). Именно поэтому понятие о доказательстве закрепляется за точными науками.

В любом доказательстве, вне зависимости от его содержания, есть 3 составляющие:

- тезис (то, что нужно доказать);
- аргументы (основание доказательства): исходные данные, факты;
- способ доказательства.

Способ доказательства может быть различным. Под ним подразумеваются логические приемы. Они связывают аргументы и тезис, образуя своеобразное трио [9, 10].

Для начала обследуем больного, чтобы выяснить симптоматику (факты). Для этого врачу чрезвычайно важно знать семиотику (семиологию), то есть оценить найденные признаки по механизму развития и их диагностическому значению. Это позволяет не просто механически запоминать симптомы болезней, но и представлять их значимость и удельный вес для диагностики (чувствительность и специфичность). Это является началом синтеза в виде патофизиологических, патологоанатомических представлений в соединении с собственно клиническим материалом. Здесь у врача могут возникнуть некоторые сложности.

1. Недостаточное или неадекватное исследование больного. Невозможно обнаружить симптом или признак, который не знаешь теоретически. Уже на этом этапе происходит первичное сравнение данных пациента с теоретическими знаниями о предполагаемой болезни. Это — процесс сличения, сопоставления признаков заболевания у конкретного пациента с ба-

зой данных, которая есть у врача. Сравняются не только признаки объективного исследования. Оценивается буквально вся информация о больном. Но для верной оценки следует хорошо представлять, что мы ищем. В указанный пункт входят все огрехи обследования больных.

2. Согласно литературным данным, 80% диагностики основано на расспросе больного и данных объективного исследования. Дополнительные методы следует применять тогда, когда врач знает, что ищет (или хотя бы предполагает). Если они назначаются наобум, по принципу «а вдруг что-нибудь найдем», то очень редко это заканчивается диагностическими находками. Скорее, получается наоборот. Врач старается собрать как можно больше объективной информации о больном, в результате чего полученные данные не поддаются разумной интерпретации из-за своей разнородности и даже противоречивости.

Установление диагноза с точки зрения мышления является доказательством. Диагностические заключения типа «я так считаю» относятся к доказательствам интуитивного типа. Однако врачи очень редко задумываются над тем, что значит «доказать», почему доказательство порождает диагноз, каким образом ведется доказательство [12]. Становится очевидным, что диагнозы не зависят от конкретного материала. Они базируются на каких-то общих законах. Только эти законы мы постигаем не сознательно, а путем проб и ошибок. Именно поэтому в медицине важную роль играет врачебный опыт. Накопленный опыт — это не только банк данных о больных, с которыми сталкивался врач. Прежде всего, опыт — это путь рассуждения от первичного материала (данные о больном) к диагнозу. Только эту систему рассуждений большинство врачей постигают постепенно в процессе обучения и работы.

Мышление врача изначально поставлено в очень неблагоприятные условия. Даже в таких сложных областях мышления, как научные исследования или расследование преступлений, в самом начале известен один компонент означенной троицы. Например, в математике ясно, что мы собираемся доказывать. А в криминалистике налицо состав преступления (искомый тезис). Остается найти аргументы (факты) и способ доказательства [13].

В университетских клинических больницах США частота неправильного диагноза за 30 лет (1960—1990 гг.) оставалась неизменной — 10—15%. Исследователи были удивлены тем обстоятельством, что именно в этот период были внедрены новые технологии (например, компьютерная томография). Рассуждая априори, это должно было бы уменьшить процент диагностических ошибок. Следовательно, дело не в технологиях, а во врачебном мышлении при постановке диагноза [14].

Компьютер в качестве консультанта оказался полезным в первую очередь для студентов. Для орди-

наторов и практических врачей он не имел заметного преимущества. Более того, в некоторых случаях «компьютерная консультация» оказывалась вредной и была причиной ошибочного диагноза [15].

Медицина с точки зрения теории доказательств

Существенно, что первичный материал о пациенте не всегда является достоверным. Иногда врачу очень непросто разделить данные обследования по уровню их значимости для диагноза (специфичные и малоспецифичные). В процессе обследования происходит своеобразная диалектика анализа и синтеза полученных данных. Необходимость этого процесса для мышления заключается в том, что данные обследования больного (после анализа и синтеза) на языке логики складываются в понятия.

Затем эти единичные и частные понятия (ведь они относятся к конкретному человеку) мозг сравнивает с общими понятиями, то есть со знанием медицины как науки. Это сравнение называется суждением. Мы судим, насколько клиническая картина у больного Петрова соответствует той, что есть в памяти у врача.

3-й этап и есть собственно диагностическое мышление в чистом виде. Врач доказывает, что у больного Петрова имеется болезнь Y. Схематически этапы диагностики можно представить следующим образом.

1. Сбор и обработка (сортировка) данных о больном.

Здесь обязательно должны применяться предшествующий опыт врача, его знания, а также интеллектуальные функции в виде анализа и синтеза.

2. Обдумывание информации о больном, полученной на 1-м этапе.

Этот этап есть собственно клиническое мышление с формированием диагностической гипотезы одновременно с проведением дифференциального диагноза.

3. Завершение диагностики с переходом от диагноза болезни к диагнозу больного.

Наиболее трудным этапом для врача является, несомненно, так называемое диагностическое мышление. Дефекты мышления невозможно восполнить никакими дополнительными методами исследования [12, 14, 16].

Существует 9 разновидностей диагностического мышления, основанных на логической переработке информации. 10-й вид диагностики называется интуицией. Но интуиция — это достижение результата без осознания промежуточных этапов мышления. Обучить интуиции невозможно. Интуитивное постижение (диагностика) — это редкий дар. По наблюдениям автора, интуиция (вернее, вера в мощь своей интуиции) скорее подводит врачей, нежели оказывает помощь. Интуиция чаще помогает не в диагностике, а как сигнальный признак, когда у врача зарождаются смутные сомнения и даже чувство тревоги.

Различные виды диагностического мышления качественно неравноценны. Одни из них позволяют

выставить диагноз почти со 100% достоверностью. Другие приводят лишь к вероятному диагнозу. Есть 5 разновидностей диагностического мышления, которые приводят к диагнозу с минимальной возможностью ошибки:

- прямое доказательство;
- достоверный диагноз с помощью диагностических критериев;
- достоверный диагноз при использовании высокоспецифичных симптомокомплексов;
- дифференциальный диагноз с использованием ведущего синдрома;
- полноценный дифференциальный диагноз через ведущий симптом.

Указанные наиболее «полновесные» виды мышления имеют в своей основе дедукцию (мысль движется от общего к частному). Дедуктивное мышление со времен Аристотеля считалось наиболее доказательным мышлением [7].

Мышление, которое приводит к более высокому проценту диагностических ошибок, является индуктивным. Его разновидности:

- диагноз по аналогии;
- диагноз с помощью дифференциально-диагностических таблиц;
- вероятный диагноз.

Отдельно стоит так называемый диагноз по результатам лечения. Он может быть как индуктивным, так и дедуктивным.

Может показаться, что разновидностей диагностического мышления гораздо больше, чем указывает автор. На это есть 2 обстоятельства: 1) бесспорно, что содержание мыслей врача обширно, но избыток мыслей (содержание) укладывается в логические формы, а способов (алгоритмов) мышления в любой области человеческой деятельности немного; 2) в процессе диагностики несколько методов мышления могут комбинироваться.

1. Диагноз по аналогии

Диагноз по аналогии — это индуктивное умозаключение, в котором на основании сходства 2 диагностических случаев по ряду признаков делается вывод об их тождественности. Для врачей, которые ставят диагнозы на основании уподобления (анalogии), огромное значение приобретает профессиональный опыт. Чем больше у врача практики, тем легче найти сходный (аналогичный) случай.

Главный недостаток аналогии заключается в том, что она позволяет ставить только вероятный диагноз. Существует поговорка, что «всякое сравнение хромает». Это означает, что уподобление (аналогия) — не тождество. Аналогия — это сходство с большим или меньшим приближением к истине.

Во врачебной среде часто можно услышать: «А помните, в прошлом месяце у нас был очень похожий случай?» Мышление врача почти всегда начинается с припоминания сходного случая как отправ-

ной точки диагностики. Аналогия вполне может быть основанием для диагностической гипотезы. Только не следует забывать, что аналогия нуждается в верификации дедуктивными методами диагностики. Дедукция более надежна как диагностический инструмент и позволяет ставить диагноз с большей степенью вероятности [17].

2. Вероятный диагноз

Вероятные диагнозы встречаются в медицине достаточно часто. Они отличаются от диагнозов по аналогии тем, что врач изначально понимает логическое несовершенство такого подхода. Вероятный диагноз — это когда точная диагностика не столько невозможна, сколько не нужна исходя из конкретных условий.

Для примера рассмотрим самое частое заболевание человека — ОРЗ. ОРЗ — это не болезнь, а группа заболеваний, вызванных респираторными патогенами, чаще вирусами, с поражением дыхательных путей. Именно поэтому ОРЗ часто называют ОРВИ. Однако целенаправленное выявление возбудителя, например методом иммунофлюоресценции, проводится лишь при эпидемических вспышках и только выборочно у отдельных пациентов.

Врач ставит не нозологический диагноз, а устанавливает «групповой» диагноз для синдромосходных острых поражений верхних дыхательных путей. Такая практика официально признана, поскольку условия работы и тяжесть болезни не требуют точного диагноза.

3. Диагноз с помощью неспецифических симптомокомплексов

Специфичность симптома, выраженная в процентах, означает его «ценность» для диагностики. Специфичность более 90% считается очень высокой. Это значит, что такой симптом позволяет поставить верный диагноз у 9 из 10 пациентов. Однако есть болезни без специфических признаков. Например, дифференциальный диагноз нейроциркуляторной дистонии и конституциональной гипотонии всегда считался «крепким орешком». Отсутствие специфической симптоматики восполняется количеством признаков, которые принято объединять в таблицы.

В таблице приведены подобные ситуации.

Таким образом, диагноз с помощью неспецифических симптомов обусловлен не структурой мышления, а отсутствием при данной болезни (или двух дифференцируемых заболеваниях) достоверных признаков, которые позволяют мыслить дедуктивно. Качество симптомов заменяет количество. В подобных случаях стараются собрать как можно больше признаков, чтобы возместить отсутствие высокоспецифичных симптомов.

4. Прямой диагноз

Прямой диагноз подобен прямой улике в криминологии. В обоих случаях «преступник» обязательно

Дифференциальный диагноз НЦД и конституциональной гипотонии

Признак	Нейроциркуляторная дистония	Конституциональная гипотония
Самочувствие	Нарушено	Изредка нарушено
Кардиальные жалобы	Часты	Редки
Нарушения сердечного ритма	Возможны	Отсутствуют
Изменения ЭКГ	Возможны	Маловероятны
Сосудистые кризы	Часты	Маловероятны
Нарушения терморегуляции	Возможны	Маловероятны
Субъективные респираторные расстройства	Возможны	Отсутствуют
Астеноневротический синдром	Част	Маловероятен

изобличается. Прямое доказательство — это неотразимый логический способ.

Все разновидности прямого диагноза логически основаны на решающем исследовании, которое имеет 100% специфичность. Иными словами, прямой диагноз позволяет ставить диагноз со 100% вероятностью. Чтобы поставить прямой диагноз, необходимо выявить один из указанных признаков:

- 1) патогномичный симптом;
- 2) этиологический фактор и доказать его связь с клиническими проявлениями;
- 3) провести цитологическое исследование, основанное на высокоспецифичных признаках;
- 4) выполнить исследование, которое покажет специфические морфологические изменения в органах.

Патогномичный симптом — это признак, который встречается только при одном заболевании (симптом-однолюбу). Знание таких симптомов очень важно, тем более что во всей медицине их насчитывается всего несколько десятков.

С развитием медицины все чаще используются методики, с помощью которых выявляют специфические морфологические изменения в органах. Например, диагностика язвенного процесса в желудке или двенадцатиперстной кишке основана исключительно на эндоскопии. Однако сегодня есть много болезней, для которых не придумали исследование, дающее 100% диагностический результат. В качестве примера можно взять коронарографию. Это исследование проводится только тем, у кого предполагаются реконструктивные операции по восстановлению кровотока в сердце. Для диагностики ИБС коронарография как рядовая методика не применяется.

При постановке любого прямого диагноза врачи пользуются категорическим силлогизмом 1-й фигуры. Это умозаключение со времен античности признано самым неопровержимым.

В силлогизмах 1-й фигуры сначала выдвигают общее положение медицины, а затем сопоставляют его с конкретными проявлениями у больного. Приведем пример.

Шум трения перикарда бывает исключительно у больных с перикардитами. У данного больного слышен шум трения перикарда. Следовательно, у пациента имеется перикардит.

Вывод сделан правильно. Однако в медицине редко обходится без «но» различного порядка. В этом случае вывод истинен, но требует двух оговорок.

1. Патогномичный симптом преимущественно указывает на процесс как таковой, но не может указать на этиологию процесса.

2. Даже патогномичный симптом может привести к ошибке. Но она будет не логической, а методической, поскольку шум трения перикарда следует дифференцировать от грубых скребущих систолических шумов и от плевроперикардальных шумов трения (плевроперикардит).

5. Диагноз с использованием высокоспецифичных симптомокомплексов

В специфичном симптомокомплексе каждый симптом необходим для диагноза. Однако ни один симптом сам по себе недостаточен для правильной диагностики. Только определенное сочетание симптомов превращает специфичный симптомокомплекс в мощное диагностическое оружие. Специфичный симптомокомплекс можно сравнить с патогномичным симптомом, только по сравнению с последним он немного не дотягивает до 100% достоверности.

В любой области медицины много таких симптомокомплексов, но, к сожалению, в учебниках они не очень четко выделены. Приведем пример.

Специфичным симптомокомплексом экссудативного плеврита является:

- *отставание пораженной стороны в акте дыхания;*
- *интенсивная тупость при перкуссии по линии, идущей косо и вверх (линия Дамуазо) на пораженной стороне;*
- *резко ослабленное или не проводящееся над зоной тупости дыхание.*

Как и патогномичный симптом, специфический симптомокомплекс редко указывает на этиологию болезни. Диагностическая ценность высокоспецифичного симптомокомплекса заключается в том, что он позволяет с высокой достоверностью диагностировать конкретные заболевания. Круг диагностического поиска в результате значительно сужается.

6. Диагноз с помощью диагностических критериев

Диагностические критерии — это набор симптомов или симптомокомплексов, которые в определенном сочетании позволяют ставить диагноз с высокой вероятностью.

Логически диагностические критерии есть сочетание высокоспецифичных признаков, которые создают для врача дедуктивную основу диагностики. В первых, это самые важные симптомы при данном

заболевании. Во-вторых, они сгруппированы таким образом, что позволяют почти незаметно пройти легкий путь в диагностике. Диагностический путь общеизвестен: от симптома к синдрому и далее — к болезни. Но в диагностических критериях эта дорога самая короткая и простая.

Диагностические критерии — очень удобное подспорье в диагностике, своеобразный костыль. Только при этом не следует забывать, что они не обеспечивают 100% надежность диагностики. Перефразируя поговорку, можно сказать: «На критерии надейся, но сам не плошай». Ведь диагноз, установленный с помощью критериев, можно верифицировать в случае сомнения более надежными методами. Диагностические критерии обретают статус общепризнанных, если их чувствительность и специфичность составляют не менее 85—90%. Однако ни при одном заболевании не сумели создать такие критерии, которые обеспечивали бы 100% диагностику, поскольку любая болезнь имеет полиморфную картину с различными формами.

7. Дифференциальный диагноз с помощью специфичных симптомов через ведущий синдром

В диагностике самым удобным является путь, когда выявляется какой-то яркий симптом. Тогда начинают с анализа симптома, потом переходят к синдрому и затем — к нозологической форме. Таких симптомов множество — увеличение печени, кардиомегалия, спленомегалия и т. д. Например, при аускультации сердца выявлен хаотичный ритм, называемый «бредом сердца». При сопоставлении числа сердечных сокращений и пульса отмечена разница — дефицит пульса. Значительный дефицит пульса (6—8 ударов и более) встречается только при одном синдроме — мерцательной аритмии.

Теперь от синдрома следует перейти к диагнозу. Здесь помогает триада Зимницкого, согласно которой мерцательная аритмия чаще обусловлена тремя заболеваниями:

- митральный стеноз (пороки сердца вообще, но чаще — митральный стеноз);
- тиреотоксикоз;
- кардиосклероз.

Этот простой мнемонический прием называется правилом трех «ОЗ». Разумеется, не только 3 приведенные болезни осложняются мерцательной аритмией. Фибрилляция предсердий встречается и при других заболеваниях. Но, согласно принципу встречаемости болезней, поиск следует начинать с наиболее вероятных причин.

Здесь нужно вспомнить универсальное правило, к которому прибегают во всех случаях, когда следует перейти от синдрома к выяснению причины (нозологического диагноза). В логике это правило называется разделительным силлогизмом. Он применяется в тех случаях, когда из всего набора вероятностей нужно найти единственно правильную дилемму (аль-

тернативу) [18]. В данном случае силлогизм имеет следующую форму.

Мерцательная аритмия (какой-то синдром) встречается как осложнение заболеваний А, Б, В, Г, Д.

Следует исключить все возможные болезни, вызывающие данный синдром, кроме одной.

Оставшееся заболевание будет причиной мерцательной аритмии (данного синдрома).

Отсеивать болезни, указанные буквами А, Б и др., придется поодиночке. Приведем пример.

Для миокардита характерны увеличение уровня кардиоспецифических ферментов, воспалительный синдром, кардиомегалия. Строим условно-категорическое умозаключение.

Если мерцательная аритмия обусловлена миокардитом, выявляется кардиомегалия, повышение содержания АСТ, МВ-КФК, лабораторный воспалительный синдром.

У нашей пациентки указанные признаки отсутствуют. Следовательно, миокардит в качестве причины мерцательной аритмии может быть исключен.

Для проведения дифференциального диагноза в таком виде иногда приходится проделывать достаточно долгий путь. Но это окупается высокой достоверностью диагностики, когда вероятность диагностической ошибки близка к нулю.

8. Дифференциальный диагноз через ведущий симптом

Если отправной точкой дифференциации взять симптом, то придется сопоставлять болезни попарно. Такая работа является более трудоемкой, чем разделение через ведущий синдром. Тем не менее принцип дифференциации остается прежним — наличие или отсутствие высокоспецифичных признаков у сравниваемых заболеваний. И эти признаки сопоставляются путем умозаключения.

Дифференциацию болезней попарно применяют преимущественно в двух ситуациях:

- переход от диагноза болезни к диагнозу больного, когда нозологическая форма ясна, но следует конкретизировать диагноз применительно к пациенту;
- отсутствие синдрома, который может служить промежуточным пунктом между симптомом и болезнью.

Такую форму мышления применяют для различения эссенциальной гипертензии и вторичных гипертензий. Решающим признаком, позволяющим отличать эссенциальную гипертензию и феохромоцитому, является не характер АД (с кризами), а уровень катехоламинов и их производных в моче. Приведем пример.

Для больных с феохромоцитомой чрезвычайно характерно увеличение содержания в моче адреналина, норадреналина и ванилил-миндальной кислоты.

У пациента Х. эти показатели составляют 50% от нормы после очередного гипертонического криза. Следовательно, феохромоцитомы у больного Х. исключается.

9. Диагноз по результатам лечения

Диагноз по результатам лечения (*diagnosis ex jvantibus*) применяют давно и охотно. Особенно ценно такое доказательство в хирургии, когда добывается гистологический и морфологический материал в ходе операции. Здесь диагноз по результатам лечения является достоверным (прямым). Ведь не только хирург, но и морфолог участвует в верификации диагностического заключения.

В терапии диагноз по эффекту лечения имеет меньшую достоверность. Это обусловлено рядом обстоятельств, поэтому в каждом отдельном случае взвешиваются все «за» и «против». В логике существует старое правило: «после того» далеко не всегда означает «вследствие того». На современном языке это значит, что хороший результат от специфической терапии является лишь косвенным, но не прямым доказательством.

В литературе чаще обсуждаются не разновидности диагностического мышления, а ошибки диагностики. Наиболее полно они исследованы А. Тверски и Д. Канеманом. За этот труд они получили Нобелевскую премию. В настоящей статье нет ссылок на труды этих исследователей, поскольку изучалась структура диагностического врачебного мышления, а ошибки диагностики не рассматривались.

Сформулированы 12 кратких правил диагностического мышления. Каждое из них стоит на крепком фундаменте медицинской науки и опыта. Из этого следует, что приведенные правила не следует нарушать без достаточных оснований.

1. Не назначайте обследование наугад. Каждое исследование должно преследовать определенную цель. Обследование наудачу — признак отсутствия диагностической гипотезы, недостаточного мастерства.

2. Не подходите к больному с предвзятым мнением. Это положение относится как к заключениям консультантов, так и ко всем дополнительным исследованиям. Лечащий врач — ключевая фигура, несущая за больного юридическую и моральную ответственность. Принимайте любую помощь, но полагайтесь на себя.

3. В сложных диагностических случаях постарайтесь начать как будто с нуля. Не хватайтесь за медицинские документы, а начните опрос и осмотр заново, без опоры на мнения коллег.

4. Избегайте редких диагнозов. Казуистика существует, но в качестве диагноза она возможна после исключения всей остальной патологии. При неясности диагноза первой мыслью должна быть следующая максима: «Я встретился с атипичным течением обычного (повседневного) заболевания».

5. Диагноз (как и диагностическое мышление) должен опираться только на бесспорные, точно установленные факты. Неопределенные, сомнительные симптомы и признаки лучше не принимать во внимание. «Как бы» — очень плохой советчик в диагностике.

6. Не следует увлекаться аналогиями. Сходство не есть тождество. Аналогия — всего лишь ступенька к диагнозу, предварительный этап мышления. Плохо, если аналогия (нахождение в памяти чего-то подобного) становится диагнозом.

7. Полученные фактические данные подлежат перекрестной проверке. Это означает, что в случае сомнения лечащего врача в результатах любых лабораторных, рентгенологических исследований и т. д., каждый факт необходимо рассматривать с различных позиций. В медицине не существует 100% надежных методов исследования.

8. При создании диагностической гипотезы (предварительного диагноза) нельзя насиловать факты. Недопустимо избирательно подбирать фактический материал, подгоняя его тем самым под предполагаемую болезнь. Также опасно игнорировать те факты (признаки), которые не соответствуют предполагаемому диагнозу.

9. Все обнаруженные патологические изменения следует относить к одному заболеванию и его осложнениям, чтобы достичь цельности и единства патогенеза болезни. Этот принцип еще в средневековье получил название «бритвы Оккама»: «не следует умножать сущности без необходимости». Более простое толкование — наиболее вероятное объяснение, соответствующее науке и здравому смыслу, будет наиболее правильным.

10. Только при невозможности объединить всю наличную симптоматику в рамках одной болезни целесообразно вести отдельный поиск конкурирующих и сопутствующих заболеваний.

11. Диагноз нуждается в прижизненной проверке. Гораздо хуже, если процесс верификации переходит в руки патолога. Проверка осуществляется путем соблюдения двух простых правил:

- у больного не должно быть ни одного признака, противоречащего установленному диагнозу;
- ни один симптом не должен остаться необъясненным (для сознания врача).

12. Диагноз не памятник, но и не маятник. Врачу вредят как постоянные сомнения, сопровождаемые «зудом поменять диагноз», так и чрезмерная диагностическая самоуверенность. Пересматривать продуманный и «выстраданный» диагноз разумно только при достаточных основаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3-х т. / Под ред. Б. В. Петровского. — М., 1983. — Т. 2. — С. 155.
2. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б. В. Петровского. — М., 1981. — Т. 16. — С. 56.
3. Словарь античности. — М., 1989.
4. Тарасов К. Е., Великов В. К., Фролова А. И. Логика и семиотика диагноза. — М., 1989.
5. Брико И. И. // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 4. — С. 84—86.
6. Кротков Е. А. Логика врачебной диагностики: Учеб. пособие. — Днепропетровск, 1990.
7. Ивин А. А. Логика: Учебник. — М., 2000.

8. Осипов И. Н., Копнин П. В. Основные вопросы теории диагноза.— Томск, 1962.

9. Светлов В. А. Современная логика: Учеб. пособие.— СПб., 2006.

10. Философия медицины: Учебник.— М., 2004.

11. Чазов Е. И. Очерки диагностики.— М., 1988.

12. Ригельман Р. Как избежать врачебных ошибок.— М., 1994.

13. Лемешев А. Ф. Клиническое мышление. Врачебная логика как основа методологии диагноза: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2006.

14. Shojania K. G., Burton E. C., McDonald K. M., Goldman L. // JAMA.—2003.— Vol. 289.— P. 2849—2856.

15. Charles P., Friedman J. // JAMA.— 1999.— Vol. 282.— P. 1851—1856.

16. Группман Д. Как думают доктора.— М., 2008.

17. Фреге Г. Логика и логическая семантика: Сб. трудов.— М., 2000.

18. Маслов С. Ю. Теория дедуктивных систем и ее применение.— М., 1986.

DOCTORS THINKING WHILE MAKING DIAGNOSIS

A. F. Lemeshev

The clinical thinking is divided into diagnostic, therapeutic, and preventive depending on the objective. The diagnostic thinking is one of the most complicated forms of intellectual activities. In contrast to the therapeutic and preventive ones it is difficult to make an algorithm of this aspect of thinking. Various doctors demonstrate differing working styles and differing approaches to diagnosis. However, independent of the way the doctor is thinking while making diagnosis the structure of this process is logical. Making diagnosis is a task of cognition subordinated to the general laws of the evidence theory. Every doctor while making diagnosis solves a kind of theorem. But the doctor does not perceive his actions as a chain of logic conclusions. Clinicians do not perceive making diagnosis as a logical act. Many years of a doctor's practice result in the diagnosis-making process automation at the semi-conscious level. In this article the main methods of the diagnostic thinking are described clearly as logical constructions.

Key words: clinical thinking, diagnostic thinking, logics, evidence.

Поступила 06.08.10.

Медицинская литература России

Аксельрод А. С., Чомахидзе П. Ш., Сыркин А. Л. Холтеровское мониторирование ЭКГ: Возможности, трудности, ошибки / Под ред. А. Л. Сыркина.— М., 2010.

Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей.— СПб., 2010.

Афанасьев В. В. Неотложная токсикология.— М., 2010.

Биология: Учебник для мед. вузов / Н. В. Чебышев, Г. Г. Гринева, М. В. Козарь, С. И. Гуленков и др.— М., 2010.

Биохимическая фармакология: Учеб. пособие / Под ред. П. В. Сергеева, Н. Л. Шимановского.— М., 2010.

Богомоллов М. В. Сахарный диабет у детей и подростков.— М., 2011.

Болезни печени: Диагностика и эффективное лечение / Авт.-сост. Н. А. Степанова.— М., 2010.

Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: Учебник / Под ред. Н. П. Бочкова.— М., 2011.

Бутузова О. В. Лекарственные средства: Большая энциклопедия.— М., 2010.

ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В. В. Покровского.— М., 2010.

Гагаев Ч. Г. Патология пуповины / Под ред. В. Е. Радзинского.— М., 2011.

Гаджиева З. К. Нарушение мочеиспускания.— М., 2010.

Гейниц А. В., Москвин С. В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии.— М., 2010.

Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей.— М., 2011.

Гурвич М. М. Диетология: Полное руководство.— М., 2010.

Дальке Р., Ноймани А., Дальке М. Дыхательные методики оздоровления.— СПб., 2010.

Детская гастроэнтерология: Руководство для врачей / Под ред. Н. П. Шабалова.— М., 2011.

Дроздов А. А., Дроздова М. В. Полный справочник психотерапевта.— М., 2010.

Елисеева О. И. Лечение вирусных заболеваний: Гепатит, СПИД.— СПб., 2010.

Затевахин И. И., Матюшкин А. В. Осложненные аневризмы абдоминальной аорты.— М., 2010.

Зоря В. И., Бабовников А. В. Повреждения локтевого сустава.— М., 2010.

Зоря В. И., Лазишвили Г. Д., Шпаковский Д. Е. Деформирующий артроз коленного сустава.— М., 2010.

Шагинян Г. Г., Древаль О. Н., Зайцев О. С. Черепно-мозговая травма.— М., 2010.

Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Труфанов Г. Е. Функциональная топическая диагностика в эндокринологии.— СПб., 2010.

Ючино К., Пари Дж., Гротта Дж. Острый инсульт.— М., 2010.

Ю. К. АБАЕВ

ТЕХНИЦИЗМ И КЛИНИЦИЗМ

Белорусский государственный медицинский университет

Охарактеризована современная стадия развития медицины с присущим ей широким использованием медицинской техники. Дана оценка негативной тенденции дегуманизации медицины, обусловленной техницизмом врачебного мышления. Подчеркнута роль философии и общей патологии в формировании естественно-научного кругозора и развитии клинического мышления врача.

Ключевые слова: техницизм, клиницизм, врач, мышление.

Современный этап развития медицины характеризуется широким внедрением в клиническую практику новой медицинской техники и значительным ростом числа лабораторных и инструментальных методов исследования. Сегодня диагностическая аппаратура позволяет распознать многие болезни с такой точностью и надежностью, о которых раньше приходилось только мечтать. Например, прежде диагностика клапанных пороков сердца основывалась на аускультации шумов. Диагноз зависел от того, насколько хорошо врач умел выслушивать сердце и истолковывать услышанное. Теперь же достаточно приложить к грудной клетке больного датчик ультразвукового аппарата и на экране можно разглядеть детали каждого клапана. Можно привести множество таких примеров. Несомненно, применение современных методов обследования способствует улучшению диагностики, а значит, и результатов лечения многих болезней, однако эпоха научно-технической революции, ознаменовавшаяся рядом важнейших достижений в медицине, все чаще оборачивается «благодеемием, которое не остается безнаказанным» [1—4].

Наблюдается избыточность диагностических исследований, а в ряде случаев, несоответствие между высоким уровнем технической оснащенности медицинских учреждений и качеством работы врачей. Клиническое наблюдение, вдумчивая работа у постели больного нередко подменяется набором шаблонных инструментальных исследований. Логика молодых врачей, особенно в клиниках, прямо-таки убийственна: зачем необходима тщательная аускультация сердца, легких, методически правильная пальпация живота, если ультразвуковое исследование или компьютерная томография более информативны? Есть два «но»: во-первых, не всегда можно воспользоваться современными методами исследования, во-вторых, каждый технический метод имеет пределы возможностей и ограничения, тогда как клинические методы доступны всегда и во многих случаях определяют успех диагностики [5—8].

Чрезмерная вера в технические средства приводит к замене углубленного клинического обследования «пасьянсом из анализов», когда врач начинает знакомство с пациентом с просмотра различных за-

ключений и лишь затем приступает к осмотру больного. В итоге результаты инструментальных исследований изучаются гораздо лучше, чем пациент. Переход клиники на более глубокий уровень изучения механизмов развития заболеваний (молекулярный, субмолекулярный) только усиливает эту тенденцию. Бытует мнение, что улучшение диагностики связано с ростом количества информации. Вряд ли это справедливо, ибо уже сейчас далеко не каждый врач справляется с обработкой поступающих данных. К тому же для постановки диагноза в ряде случаев достаточно нескольких решающих показателей.

Многочисленные исследования обуславливают неоправданную перегрузку лабораторий, кабинетов функциональной и лучевой диагностики. При этом избыточное обследование больных в сочетании с недостаточной критичной оценкой информации не только не улучшает диагностику, но даже повышает частоту диагностических ошибок [9—13]. Об относительности получаемых при этом данных свидетельствуют работы, согласно которым порядка 25% больных назначают ненужные исследования. Порой приходится удивляться, зачем делать их в таком количестве? Одна из причин в том, что врачи хорошо не знают пределы возможностей методов и, работая по старинке, включают в процесс диагностики новые, более информативные методы, не исключая старых. Врач назначает то или иное исследование так, на всякий случай, не понимая, что создает возможности для диагностических ошибок. Один из основоположников электрокардиографии американский кардиолог П. Уайт (1886—1973) очень точно заметил: «Любому самому совершенному диагностическому прибору всегда необходима небольшая деталь — умный и знающий врач» [цит. по 14].

Новые методы исследования не упрощают, а усложняют мышление врача, так как он вынужден связать воедино и осмыслить симптомы заболевания с гораздо большим числом полученных данных. Диагноз становится более достоверным, но дается с большим трудом, требуя от врача значительно больших знаний и аналитических способностей. Если раньше ошибки возникали от недостатка информации, то теперь все чаще — от ее избытка [15—18]. Академик Е. И. Чазов писал: «Практика свидетельствует, что с годами в комплексе причин диагностических ошибок уменьшается их возможная связь с недостаточностью достоверных научных данных в медицине, недостаточностью специальных методов исследования, ошибок этих методов и возрастает значение квалификации, знаний и ответственности врача как причины таких ошибок» [4].

Рост информации о больном приходит в противоречие с необходимостью в условиях нехватки времени выделить действительно ценные, наиболее существенные данные. Создается впечатление, что между врачом и больным все более плотной стеной встает новая техника, и в этом усматривается ослаб-

ление столь важных в медицине межличностных контактов, процесс ее «дегуманизации». Одностороннее, всепоглощающее увлечение техникой, попытки уйти от субъективизма посредством безоговорочной абсолютизации технических средств диагностики неминуемо приводят к догматизму в оценке роли и возможностей последних [7, 19].

Опасность увлечения техницизмом была подчеркнута еще в первой половине XX века. Один из основоположников грудной хирургии профессор Ф. Зауэрбрух (1875—1951) писал: «Клинические работы в журналах слишком много останавливаются на частностях и переоценивают модные методы исследования и их результаты. Трудные и часто вовсе недостоверные исследования крови и соков, химические реакции, преувеличенная рентгеновская диагностика создали удивительное врачевание. Оно уже начинает переставать считаться с тем, что было самым важным в нашем искусстве, — с непосредственным наблюдением больного человека при помощи нашего мышления» [цит. по 20].

А. Ф. Билибин и Г. И. Царегородцев, оценивая современного врача, подчеркивают: «В настоящее время практически исключается та магия интуиции и опыта, когда одним пронизательным взглядом врача охватываются мгновенно, при первой же беседе с больным те самые «мелочи», которые оказываются наиболее существенными для опытного клинициста, умеющего видеть целое через деталь и определять, таким образом, истинную природу страдания» [6]. Техницизм становится все более распространенным явлением. Привычка видеть жесткие, односторонние зависимости начинает прочно укореняться в сознании медиков. Неоправданно широкое использование технических средств диагностики оказывается своеобразной индульгенцией, страховкой от сложностей и противоречий в клинике. Врач, тяготеющий к техницизму, избирает для себя однозначность, во имя примитивной простоты и удобства он отказывается от постижения духовного мира пациента. В результате «серийность» мышления и действий у постели больного приводит к медицинскому догматизму и, как следствие, к диагностическим и терапевтическим ошибкам [12, 21].

Существует опасность, что при чрезмерном увлечении техническими новшествами можно потерять нечто важное из многовекового опыта клинической медицины. В связи с этим уместно привести суждение известного клинициста В. Л. Боголюбова: «Современное же научно-техническое направление в медицине содействует распространению взгляда, особенно среди молодых врачей, что для врачебной деятельности требуется только обладать известной суммой медицинских сведений, знать сотню реакций, иметь в своем распоряжении рентгеновский аппарат и владеть специальной техникой. Личность врача, его личное медицинское мышление, индивидуальное понимание больного — отходят на задний

план, а вместе с тем отходят на задний план и интересы больного, заменяясь шаблонным, рутинным применением технических приемов, в которых видят нередко начало и конец всей врачебной премудрости» [цит. по 4].

Ценой, которую платит современная медицина за все более совершенную техническую оснащенность, оказывается атрофия клинического мышления, инфляция авторитета врача, превращение «мастерства-волшебства» в «мастерство-ремесло», где за сугубо механической работой упускается подлинное искусство врачевания. Техницизм в медицине сопряжен с перевоплощением врача в «оператора машины при реализации лечебно-диагностического процесса». При этом медицина начинает напоминать лабораторию, сотрудники которой настолько поглощены изучением той или иной формы патологии, что личность пациента воспринимается как набор различных параметров, не укладывающихся в рамки либо соответствующих определенным нормативам [6, 22, 23].

Академик И. А. Кассирский (1898—1971) отмечал: «В настоящее время все чаще приходится сталкиваться с врачом-инструменталистом, привыкшим смотреть на пациента сквозь узкие щели диагностических приборов». Врач-инструменталист, прикованный цепью узкой специализации к освоенной им методике, видит не больного в целом, а лишь проекцию отдельных органов на экране электронно-оптического преобразователя или ультразвукового аппарата. Записанные наспех жалобы пациента постепенно «выцветают» в истории болезни, пока врач неуклонно ведет его через Голгофу инвазивных и неинвазивных методов исследования в поисках конкретной соматической причины того или иного отклонения от общепринятых нормативов. При этом субъективные ощущения больного становятся ненужным довеском к объективно регистрируемым рентгенологическим или сонографическим данным. В итоге диктатура медицинской аппаратуры приводит к крушению клинического мышления и утрате врачебного искусства [4, 7].

Воинствующие врачи-инструменталисты иронически относятся к таким понятиям, как «клиническое исследование», «клиническое мышление», «врачебный опыт», «интуиция». Они хотели бы сделать медицину количественной наукой, механизировать ее, обещая фантастические успехи. Разработать алгоритм действий, создать компьютерную программу — вот и все решение вопроса. Подобным «специалистам» кажется, что они все могут, в то время как их коэффициент полезного действия нередко ничтожен.

Порождением техницизма в медицине является *врач-диспетчер*. Для врача-диспетчера широкое внедрение в клинику медицинской техники — «наступление рая». Такой врач направляет больных на всевозможные обследования, все тщательно регистрируя в истории болезни. Он успокаивается, получив результаты инструментальных, лабораторных исследований и заключения «узких» специалистов. Его нельзя об-

винить в невнимании к больному, однако он все воспринимает в «готовом» виде, ничего не «переваривает», не утомляет себя раздумьями о диагнозе.

Эффективно лечить больного только по указке технических средств диагностики и на основе заключений «узких» специалистов невозможно. Врач никогда не должен быть настолько поглощен заболеванием, чтобы забыть о самом больном. От него требуется культура «контакта» с пациентом, где интеллект и знания интегрируются для понимания личности и страдания больного. Подлинный клиницист способен «увидеть больного в целом», услышать его жалобы, понять состояние, правильно оценить нюансы в течении болезни. Не следует забывать высказывание Гиппократова: «Мне более важен характер человека, страдающего болезнью, чем характер болезни, которой страдает человек». Созвучна мнению великого врача древности и точка зрения В. В. Вересаева: «Врач может обладать громадным познавательным талантом, уметь улавливать самые тонкие детали своих назначений и все это останется бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять себе душу больного».

Конечно, разрешение противоречий между ростом технической информации о больном и традиционными клиническими методами исследования нужно искать не в возврате к Гиппократу. Оно — в развитии науки, освоении клинического мышления, индивидуального общения с больным. Клинически мыслить — значит подойти к фактам с теорией и обогатить теорию новыми фактами. Нельзя надеяться, что после лучевого или эндоскопического исследования «все прояснится». Успешное разрешение противоречия возможно лишь при наличии высоких профессиональных и личностных качеств врача и творческом подходе к лечению больного. При этом успех диагностики в значительной степени определяется уровнем клинического обследования и мышления врача, а не количеством использованных лабораторно-инструментальных методов [6, 7, 9].

Методология диагноза во многом отмечена печатью индивидуальности. Зависит она от уровня мышления врача и осознания значимости того или иного метода для постановки диагноза. Важно не бездумное следование результатам, полученным в ходе обследования, а тщательный анализ всех данных с учетом клинической картины заболевания. Уход в техницизм, отсутствие творческого подхода к больному приводит к деформации врачебного мышления. Культ техники вытесняет способность врача к целостному восприятию больного. Выигрывая в глубине исследования, врач проигрывает в широте восприятия больного. Пациент не «доходит» до врача, так как последний способен говорить с больным только на языке инструментальных показателей. В результате авторитет врача в глазах больного падает — перед ним оказывается просто техник, учитывающий результаты всевозможных аппаратных исследований [12, 13].

Техницизм, сопровождающийся вытеснением «клиницизма», становится настоящей бедой медицины, так как врач превращается в придаток медицинской техники, в посредника между больным и лабораторно-инструментальными показателями. В итоге практический техницизм порождает техницизм духовный. Что можно ожидать от техницизма в медицине? Неминуемо скатывание на позицию шаблона, неумение индивидуально подойти к диагностике болезни, лечению больного и подчас отсутствие ответственности за судьбу пациента. От магии техницизма до девальвации интеллекта врача — один шаг. Такая «добродетель», как вооруженность новой техникой, может превратиться в свою противоположность, если врач, уповающий на технику, перестанет мыслить и совершенствовать свои знания [4].

Клинической медицине угрожают две опасности: фетишизация техники и пренебрежение врачебным мышлением. В основе техницизма — забвение или недостаточно развитое врачебное мышление. Профессиональная деятельность врача зависит от многих факторов, важнейшим из которых является качество мышления. Однако именно эта сторона мышления выпускников медицинского вуза является наиболее уязвимой. Многие из них плохо представляют, какие требования к мышлению предъявляет избранная специальность и как его развивать. А ведь именно мышление является основным инструментом врачебной деятельности, от которого зависит не только здоровье, но и жизнь пациента. Видные представители медицины хорошо понимали это. Профессор С. П. Федоров (1869—1936) подчеркивал: «Гораздо больше ценен врач мыслящий, чем доверяющий или отрицающий; врачу нужно воспитывать в себе логическое мышление, ибо такой врач принесет гораздо больше пользы больным, чем другой, знающий, может быть, сотни реакций и все процентные отношения составных частей крови и мочи. Мыслящий врач не так скоро попадет на ложный путь и, даже попавши, скорее сойдет с него» [6, 20].

Вопрос о повышении культуры мышления ставит сама жизнь, предъявляя все более высокие требования к интеллекту и профессиональной подготовке врача. Современная медицинская техника с ее небывалыми возможностями все больше нуждается во *враче-мыслителе* с широким медицинским и философским кругозором. С получением новой информации практически невозможно обеспечить правильное мышление без принципов материалистической диалектики — объективности и всесторонности исследования, изучения явлений и процессов в их развитии, раскрытия противоречий в самой сущности предмета, единства количественного и качественного анализа [17, 24, 25].

Среди фундаментальных наук философия содействует развитию способности к анализу и синтезу фактов, моделированию конкретной ситуации и системному мышлению. К сожалению, до сих пор фило-

софия в медицинском вузе остается дисциплиной «побочной» по отношению к медицинским предметам. Это придает ее изучению формальный характер, что дает мало пользы. Знания, получаемые студентом в клинике и на кафедре философии, часто существуют порознь без взаимного обогащения. А ведь именно в этом состоит значение философского образования. Оно должно расширять кругозор будущих врачей, развивать способность связывать воедино голые, разобщенные факты, направляя на поиски закономерностей, лежащих в их основе [26—28].

Сегодня на кафедре философии изучаются различные дисциплины: социология, история государства, политология, религиоведение, биоэтика и др. Строгому же научному объяснению принципиальных вопросов теоретической медицины под философским углом зрения в программе курса по философии уделяется весьма скромное место. Главным содержанием преподавания философии должно стать тщательное диалектико-материалистическое рассмотрение актуальных проблем биологии и медицины. В противном случае философия будет стоять далеко в стороне от медицины только лишь в качестве одного из общеобразовательных предметов, а этого слишком мало. Кстати, нигилизм в отношении философии, исповедуемый студентами, склонными к сугубо утилитарному подходу к своей будущей профессии, не поможет избежать ее влияния, так как без абстрактно-логического мышления, без использования гносеологических категорий медицина существовать и развиваться не может. Ф. Энгельс предупреждал: «Тот, кто выступает против всякой философской системы, неминуемо оказывается в сетях самой плохой философской системы».

Академик Д. С. Саркисов (1924—2002), активно выступавший в защиту философского образования в медицинском вузе, говорил: «Должно происходить органическое слияние общемедицинского и философского образования будущих врачей, потому что плодотворное обсуждение таких центральных проблем теоретической медицины, как проблемы этиологии, патогенеза, компенсации нарушенных функций, части и целого, основ регуляции нарушенных функций, нервизма и других, в настоящее время невозможно без рассмотрения фактических материалов медицинской науки через призму основных законов материалистической диалектики, ее категорий, принципов, диалектико-материалистической теории познания и т. д.» [29].

К сожалению, технизм в настоящее время преуспевает не только в медицине, но и в педагогическом процессе. Все более широкое использование программированного обучения, успешно загружающего (!) мозг будущего врача огромным количеством частных фактов, проигрывает в самом главном — в умении думать, размышлять над этими фактами, понимать объединяющие их закономерности, осваивать клиническое мышление, то есть тому, чему мо-

жет научить лишь пример и живое слово талантливого преподавателя. В свое время М. Монтень (1533—1592) утверждал: «Мозг, хорошо устроенный, стоит больше, чем мозг, хорошо наполненный».

Д. И. Менделеев в предисловии к знаменитым «Основам химии» писал: «... простой, так сказать, сухой и безучастный пересказ фактических данных и чужих мыслей, хотя бы вновь найденных, столь важный для научных сборников и отчетов, совершенно не отвечает духу моей книги, назначенной преимущественно для начинающих и для выражения цельного личного мировоззрения на химические элементы. Лишь связь идей с фактами и наблюдений с направлением мыслей, по моему мнению, может действовать в надлежащую сторону, иначе действительность ускользает, и на место нее легко встанет фикция, что нередко было, есть и будет и чего мне всеми силами хотелось избежать в своем изложении. Им более всего я желаю возбудить пылливость» [30]. Об этом же говорил и А. И. Герцен: «Университет, впрочем, не должен оканчивать научное воспитание; его дело — дать человеку возможность продолжить обучение на своих ногах; его дело — возбудить вопросы, научить спрашивать».

Наряду с философией другой основой формирования теоретического мировоззрения и клинического мышления будущего врача должна стать общая патология. Уходя своими корнями в частные проявления различных болезней, общая патология синтезирует их, сводит к минимальному числу, дает представление о типовых процессах, присущих всем болезням, и в итоге формирует абстрактное представление о болезни как совокупности важнейших явлений, присутствующих при любой форме недуга и составляющих его сущность [31—32].

«Общая патология — это алгебра медицины, ее основной закон, конституция, формирующаяся на основе клинического и экспериментального изучения процессов жизнедеятельности организма. Здесь происходит органическое слияние общемедицинского и философского образования будущих врачей» [33]. Общая патология — универсальный ключ к решению частных вопросов в любой врачебной специальности. Терапевт, не использующий ее положения, останется у внешних проявлений болезни; хирург не достигнет успеха в разработке эффективных методов лечения; поликлинический врач не сможет правильно интерпретировать ранние симптомы заболевания. Студент, опираясь не на зазубривание отдельных фактов, а на законы, их связывающие, легче усвоит принципы, лежащие в основе жизнедеятельности организма [34].

Крупнейший патолог-философ И. В. Давыдовский (1887—1968) писал: «Патология не знает границ, отдельных специальностей, и она мирится с их существованием не потому, что находит себе оправдания в самой методологии предмета. Наоборот, в теоретико-познавательном отношении всякая специализация

есть сужение и поля зрения и перспектив. Всякая специализация — это некоторый, иногда тяжелый по своим последствиям отрыв от реальной действительности, подчас создание себе ряда фикций, искусственных построений, схем и т. д. Всякая специализация в конечном счете есть некоторый теоретический консерватизм, а иногда и рутинность, и чем уже соответствующая специальность, тем эти консерватизм и рутинность глубже. Тем не менее специализация существует и будет существовать, этого требует медицинская практика и техника лечения. Но кто же будет спорить против того, что и практика, и техника без правильно построенной научной базы — в лучшем случае ремесло со всеми не только полезными, но и отрицательными его свойствами?» [31].

К сожалению, общей патологии, по существу теоретической основе медицины, не уделяется должного внимания в процессе обучения студентов. Одной из причин ослабления внимания к этой дисциплине являются некоторые особенности современного медицинского образования. Главная из них состоит в преобладании изучения частных над общими закономерностями [33]. Данная ситуация возникла не сегодня. Со второй половины XX века наблюдается постоянное расширение содержательной части высшего медицинского образования, что привело к появлению большого количества новых учебных дисциплин. В начале XX века врачебное образование в России включало 30 учебных дисциплин, в 40-х годах их число достигло 45, а в настоящее время уже перевалило за 70. При этом тенденция появления новых, как обязательных, так и факультативных предметов сохранится и в дальнейшем. Изучаемых дисциплин столь много, что в процессе знакомства с обилием информации в каждой из них студент не в состоянии уловить общую перспективу, которая, складываясь из множества отдельных фактов, позволяет видеть общие закономерности, лежащие в основе того или иного изучаемого явления или процесса.

Студенты-медики из года в год «начинаются» все большим количеством фактических данных, хотя до того как они определились в той или иной специальности им нужно знание прежде всего законов функционирования здорового и больного организма, то есть знание не столько отдельных фактов, сколько принципов. Д. И. Менделеев подчеркивал: «Необходимо возвыситься до абстрактов, потому что они кратко резюмируют множество конкретов. В этом сочетании конкретного, или действительного, с абстрактным, или отвлеченным, и должно видеть настоящий смысл высших учебных заведений и главную трудность их прохождения» [30, 35, 36].

И. В. Давыдовский по этому поводу заметил: «Но должны ли частные закономерности подменять собой общие, должны ли частные темы подменять ведущие проблемы медицины и патологии?.. Соответствующие руководства, нанизывая частные факты один за другим, почти не считают нужным прибегать к необходи-

мым обобщениям. Наш студент завален огромным количеством дисциплин: в каждой дисциплине приводится огромное количество тех или иных фактов различного значения, все дисциплины не только растут в листаже и в количестве учебных часов, они почкуются, создавая новые дисциплины с новыми курсами, пусть факультативными. Но за всем этим мы забыли о предмете, который развивал бы в студенте общепатологическое мышление, который, оперируя всевозможным материалом (морфологическим, физиологическим, химическим, иммунологическим, экспериментальным, клиническим и т. д.), помог бы студенту освоить общие закономерности, давал бы принципиальные установки, то, что вооружало бы его для правильного понимания частных» [31].

И далее И. В. Давыдовский приходит к выводу: «Необходимо решительным образом поставить вопрос об общей патологии как об особом предмете, имеющем огромное методологическое значение в системе медобразования... Не будем скрывать того, что оканчивающий медвуз студент, а также и врачебная масса в основном слабо владеют медицинской теорией или последняя стоит как-то особняком, не вытекая из повседневной практики врача и не питая этой практики в нужной степени. Теоретический фронт выглядит слабым и на страницах наших научных журналов, предпочитающих описание фактов их интерпретации, часто не делающих даже попыток поставить вопрос на надлежащую теоретическую принципиальную высоту». Увы, призыв крупнейшего ученого не услышан до сих пор.

Во второй половине XX века стало отчетливо проявляться раздвоение значимости общей и частной патологии в педагогическом процессе. Если частная патология в современных учебниках излагается на основе результатов новейших исследований все более детально и глубоко, то общая патология занимает скромное место и далеко не охватывает всего круга общемедицинских проблем. В учебниках должное внимание уделяется лишь типовым общепатологическим процессам (повреждение, воспаление, дистрофия, нарушение кровообращения, регенерация и др.). При этом вскользь упоминается об этиологии, патогенезе, динамике течения болезни, проблеме общего и частного, взаимоотношении структуры и функции, компенсации нарушенных функций и других проблемах, представляющих самостоятельные крупные разделы общей патологии. Эти проблемы находят место в дискуссиях, статьях, монографиях, но только не в учебниках, то есть минуют студента, которому они особенно необходимы в качестве теоретического фундамента медицинского образования. Также и в современных руководствах, особенно в зарубежных, выпускаемых под названием «Общая патология», наблюдается явная тенденция к «уходу» в частности и отрыву от общепатологических проблем, о которых или вовсе не упоминается, или излагаются они по-старому, то есть так, как 30—40 лет назад [32, 33].

Для формирования естественно-научного кругозора и клинического мышления будущего врача, философию и общую патологию необходимо использовать в качестве важнейшего инструмента. Тогда прямым следствием будет не только повышение теоретического уровня врача, но и улучшение качества оказания медицинской помощи, а из публикаций исчезнут недостаточно обоснованные утверждения вроде представления о чисто «функциональных» болезнях.

Достижения научно-технического прогресса существенно изменили представление о возможностях объективизации патологических процессов в организме человека. В этом большое завоевание и, как ни парадоксально, — одна из проблем медицины. Обусловлено все отставанием уровня общего развития и мышления врача от достижений науки, «поклонением» медицинской технике, верой в ее непогрешимость и безграничные возможности, переоценкой значимости инструментальных методов и уменьшением важности клинических способов исследования. Да, технические методы исследования более точны, чем традиционные клинические, — это верно, но значит ли это, что они более совершенны? Нет, далеко не всегда, ибо точность и совершенство — не всегда одно и то же. Врач должен быть подготовлен к восприятию техники. В медицине старое чаще всего дополняется новым, а не вытесняется им. Техника и человек должны гармонично дополнять друг друга.

Справедливо мнение Е. И. Чазова о том, что самый быстрый, общедоступный, организационно и экономически выигрышный путь повышения эффективности врачебной деятельности лежит не столько через новые технические методы исследования, сколько через совершенствование врачебного мышления. Медицинская техника «приказывает» врачу, у которого нет своего мнения, тогда как думающего врача она обеспечивает лишь дополнительной информацией, делая его решение более убедительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н. Н., Шухов В. С. // *Леч. врач.*— 2000.— № 4.— С. 68—70.
2. Решетников А. В., Афанасьев М. М. // *Социол. мед.*— 2005.— № 1.— С. 32—38.
3. Царегородцев Г. И., Кротков Е. А., Афанасьев Ю. И. // *Терапевт. арх.*— 2005.— № 1.— С. 77—79.
4. Чазов Е. И. *Очерки диагностики.*— М., 1988.
5. Бенедиктов И. И. *Происхождение диагностических ошибок.*— Свердловск, 1977.
6. Билибин А. Ф., Царегородцев Г. И. *О клиническом мышлении.*— М., 1973.
7. Кассирский И. А. *О врачевании.*— М., 1970.

8. Шапошников А. В. // *Клинич. медицина.*— 2006.— № 2.— С. 68—71.
9. Гаевский Ю. Г. // *Рос. мед. журн.*— 2006.— № 6.— С. 14—18.
10. Осипов И. Н., Копнин П. В. *Основные вопросы теории диагноза.*— Томск, 1962.
11. Серов В. В. *Общепатологические подходы к познанию болезни.*— М., 1999.
12. Сырнев В. М., Чикин С. Я. *Врачебное мышление и диалектика (история врачебных ошибок).*— М., 1973.
13. Тополянский В. Д., Струковская М. В. *Психосоматические расстройства.*— М., 1986.
14. Эльштейн Н. В. *Диалог о медицине.*— Таллин, 1975.
15. Кротков Е. А. *Логика врачебной диагностики.*— Днепропетровск, 1990.
16. Попов А. С., Кондратьев В. Г. *Очерки методологии клинического мышления.*— Л., 1972.
17. Селье Г. *От мечты к открытию: как стать ученым.*— М., 1987.
18. Чазов Е. И., Царегородцев Г. И., Кротков Е. А. // *Вопр. философии.*— 1986.— № 9.— С. 65—85.
19. *Философия медицины / Под ред. Ю. Л. Шевченко.*— М., 2004.
20. Федоров С. П. // *Новый хирургич. арх.*— 1926.— № 1—2.— С. 10—23.
21. Комаров Ф. И., Петленко В. П., Шаповалов И. А. *Философия и нравственная культура врачевания.*— Киев, 1988.
22. Петленко В. П. // *Вестн. хирургии.*— 1991.— № 2.— С. 3—7.
23. Тарасов К. Е., Великов В. К., Фролова А. И. *Логика и семиотика диагноза: Методологические проблемы.*— М., 1989.
24. Гиляревский С. А., Тарасов К. Е. *Диалектический материализм и медицинская диагностика.*— М., 1973.
25. Соколыч В. Н. // *Воен. медицина.*— 2006.— № 1.— С. 19—21.
26. Петленко В. П. *Философия и мировоззрение врача.*— Л., 1991.
27. Попов Н. В. *Философия и методология научного медицинского познания.*— Киев, 1998.
28. Тейчман Д., Эванс К. *Философия.*— М., 1997.
29. Саркисов Д. С. // *Клинич. медицина.*— 1999.— № 1.— С. 17—21.
30. Менделеев Д. И. *Основы химии.*— М.—Л.— 1932.— Т. 1.
31. Давыдовский И. В. // *Арх. патологии.*— 1969.— № 6.— С. 3—9.
32. Саркисов Д. С. *Очерки истории общей патологии.*— М., 1993.
33. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. *Общая патология человека.*— М., 1997.
34. Давыдовский И. В. *Общая патология человека.*— М., 1969.
35. Царегородцев Г. И. *Диалектический материализм и медицина.*— М., 1966.
36. Черкасов С. В. // *Вопр. философии.*— 1986.— № 9.— С. 86—97.

Поступила 24.02.10.

TECHNICISM AND CLINICISM

Yu. K. Abaev

The current stage of medicine development characterized by a wide appliance of medical devices is described. The tendency to medicine dehumanization caused by the physician thinking technicism is assessed negatively. The role of philosophy and general pathology for the natural sciences based views formation and the physician clinical thinking development is stressed.

Key words: technicism, clinicism, physician, thinking.

Н. Н. УСОВА

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен углубленный анализ литературных данных по проблеме участия окислительно-восстановительных процессов в норме и патологии головного мозга.

Ключевые слова: свободные радикалы, патология головного мозга.

Современные представления о патогенезе заболеваний головного мозга свидетельствуют о полиэтиологичности и многофакторности повреждений центральной нервной системы. Начало прошлого века ознаменовалось значительным техническим прогрессом, что привело к совершенствованию диагностических методов и уточнению патогенетических механизмов болезни. Однако насколько бы разнообразны ни были причины поражения мозгового вещества, всех их объединяют вовлеченные в процесс свободные радикалы или активные формы кислорода (АФК).

Основоположником свободнорадикальной теории в медицине является Д. Харман, показавший в 1956 г. участие АФК в процессах старения [1].

Головной мозг, составляя 2% от общей массы человека, использует до 50% кислорода (O_2), который потребляется организмом. Нейроны утилизируют O_2 в десятки раз более интенсивно, чем другие клетки и ткани (350—450 мкл O_2 /г в 1 мин по сравнению с 70—90 мкл для сердца; 1,6—2,4 мкл для скелетных мышц; 9—24 мкл для фагоцитов) [2].

Биологическая роль АФК. Ключевую роль в метаболизме большинства живых существ играет O_2 . До 95—98% молекулярного O_2 расходуется на окислительный катаболизм субстратов, так как он является основным энергоакцептором в дыхательной цепи митохондрий [3—5]. Связываясь с атомом железа цитохромоксидазы, молекула O_2 подвергается четырехэлектронному восстановлению с образованием воды [5].

В аэробных клетках наблюдается неполное восстановление O_2 и образование свободных радикалов — молекул, имеющих в своем составе кислород с неспаренным электроном [2, 3]. «Утечка» 5—10% электронов на молекулярный O_2 с образованием АФК происходит в ходе последовательных реакций Хабер-Вейсса [4, 6]. В основном генерируется супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), который, как полагают, является родоначальником всех других АФК в клетке [7]. Выделяют первичные, вторичные и третичные свободные радикалы [3, 8].

Первичные (природные) радикалы образуются путем одноэлектронного окисления O_2 при участии металлов с переменной валентностью. Среди них различают семихиноны (убихинон, флавосемихиноны),

$O_2^{\cdot-}$, оксид азота (NO), а также радикалообразующие молекулы — перекись водорода (H_2O_2), перекиси липидов, гипохлорит (OCl^-) и ионы двухвалентного железа (Fe^{2+}) [7].

Вторичные (повреждающие) радикалы образуются из H_2O_2 , липоперекисей и OCl^- в присутствии ионов Fe^{2+} . К ним относятся: гидроксил-анион (OH^-) и липидные радикалы, которые участвуют в реакциях цепного окисления ненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов биологических мембран и липопротеинов плазмы крови [3, 8].

Третичными называют радикалы, которые образуются при действии вторичных радикалов на молекулы антиоксидантов и легко окисляющихся соединений, например дегидроаскорбат, феноксильные радикалы и др. [3, 8].

$O_2^{\cdot-}$ образуется при присоединении одного электрона к молекуле O_2 и является как окислителем, так и восстановителем. Так как $O_2^{\cdot-}$ несет заряд, он не способен преодолевать мембранные барьеры. Основными участками дыхательной цепи, генерирующими $O_2^{\cdot-}$, являются дыхательные комплексы I и III, а донором электронов служит убихинон и NADH-дегидрогеназа. Эти процессы происходят, главным образом, на внутренней мембране митохондрий со стороны матрикса и эффективно нейтрализуются антиоксидантным ферментом — митохондриальной супероксиддисмутазой (SOD). Однако изменение условий функционирования клетки, например реперфузия при ишемии, может приводить к нарушению этих процессов и эскалации оксидантного стресса [9].

Не менее важным источником образования $O_2^{\cdot-}$, а также H_2O_2 является активация NADPH-оксидазы, которая наблюдается преимущественно в фагоцитах крови, эндотелиоцитах, хондроцитах и астроцитах под действием таких цитокинов, как γ -интерферон (INF- γ), β -фактор некроза опухолей (TNF- β), 1 β -интерлейкин (IL-1 β), а также ростовых факторов [10]. Образование $O_2^{\cdot-}$ NADPH-оксидазой фагоцитов играет важнейшую роль в бактерицидном, цитотоксическом и иммунорегуляторном эффектах [4, 8]. Активация этого фермента в нейронах может служить сигналом к апоптозу при протекании ряда заболеваний нервной системы. Предполагается участие $O_2^{\cdot-}$ NADPH-оксидазы пре- и постсинаптических мембран в механизмах формирования синаптической пластичности и памяти [9].

Совместно с другими АФК $O_2^{\cdot-}$ участвует в детоксикации ксенобиотиков в комплексе микросомальных монооксидаз макрофагов [3, 6, 8]. При активации ксантинооксидазной системы генерируется $O_2^{\cdot-}$, необходимый для процессов клеточной пролиферации, регуляции мышечного тонуса и метаболизма железа, путем экспрессии редоксчувствительных генов [7].

$O_2^{\cdot-}$ выделяется также при синтезе простагландинов (P_g) как по циклооксигеназному пути — в процессе превращения P_gG₂ в P_gH₂, так и по липооксигеназному пути — при синтезе оксикислоты из гидроперекиси арахидоновой кислоты. Это происходит под контро-

лем цитокинов (TNF- β), пептидных гормонов (ангиотензин) и ростовых факторов [10, 11]. При активации фагоцитоза с запуском системы «миелопероксидаза— H_2O_2 —галогены» образуются $O_2^{\cdot-}$, OCl $^-$ и OH $^-$ [7].

В образовании АФК участвует ряд других менее значимых реакций: спонтанное и катализируемое моноаминоксидазами окисление биогенных аминов с выделением $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 [12], а также стимуляция постсинаптических глутаматных рецепторов (NMDA-подтип), которые повышают внутриклеточную продукцию $O_2^{\cdot-}$, OH $^-$ и Ca^{2+} -зависимую активацию NO-синтазы (NOS) с образованием NO, а AMPA/каинатные рецепторы активируют Ca^{2+} -зависимые и митохондриальные механизмы образования АФК [7, 13].

$O_2^{\cdot-}$ в физиологических концентрациях опосредованно участвует в регуляции процессов вазоконстрикции, не оказывая прямого действия на гладкомышечные клетки сосудов, а инактивируя NO, H_2O_2 , OH $^-$, которые индуцируют вазодилатацию путем регуляции концентрации уровня циклического аденозинмонофосфата в эндотелии, либо напрямую активируя миоциты через гуанилатциклазу [7]. Кроме того $O_2^{\cdot-}$ способен усиливать синтез iNOS посредством активации синтеза цитокинов [7]. $O_2^{\cdot-}$ вызывает окислительную модификацию SH- и NH $_2$ -групп низкомолекулярных соединений с последующей модуляцией мембранных ферментов и белков, входящих в структуру ионных каналов, что позволяет регулировать активный трансмембранный ионный транспорт. Показано, что $O_2^{\cdot-}$ может активировать Cl $^-$ - и K $^+$ -каналы, что приводит к изменению электрической активности нейронов и способности обратного захвата медиаторов [7]. АФК модулирует активность АТФ-зависимых K $^+$ -каналов и потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, регулируя синаптическую передачу и содержание несвязанного внутриклеточного Ca^{2+} с изменением активности Ca^{2+} -зависимых ферментов [9]. $O_2^{\cdot-}$ функционирует как внутриклеточный мессенджер, участвуя в сигнальном механизме при взаимодействии различных подтипов глутаматных и аспартатных рецепторов, регулируя активность хлорных каналов, индуцируя образование пор в митохондриальной мембране [7].

В норме под действием фермента SOD $O_2^{\cdot-}$ превращается в H_2O_2 , которая используется для синтеза OCl $^-$ или разлагается под действием каталазы и глутатионпероксидазы (GSHP) [8]. H_2O_2 является гидрофобной и практически инертной молекулой, что позволяет ей легко проникать через клеточную мембрану. Она принимает участие в активации митогенактивированных протеинкиназ, опосредует релаксацию сосудов, может дополнительно взаимодействовать с сигнальными системами через прямую реакцию с функциональными группами белков, такими как реактивные тиолы, в ходе пероксидазной реакции [14]. Установлено, что H_2O_2 является мессенджером активации ядерных факторов транскрипции (NF- κ B), активатора протеина (AP-1), редокс-регуляции экспрессии генов [7, 15].

При недостаточности SOD $O_2^{\cdot-}$ взаимодействует с NO и образует пероксинитрит (ONOO $^-$) — крайне токсичное соединение, которое нитрозилирует тирозиновые остатки протеинов, в том числе в митохондриальной SOD, нарушает функцию эндотелия, участвует в окислении SH-групп и металлопротеинов [7, 16]. ONOO $^-$ индуцирует p53-зависимый механизм апоптоза за счет разрыва внутримолекулярных связей в молекуле ДНК, активации поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы [7, 17].

В 1995 г. NO был объявлен «молекулой года» [18]. NO выполняет ряд важнейших функций в организме. Он вовлекается в различные процессы, включая расслабление гладких мышц сосудов, регуляцию иммунного ответа, свертывание крови [9]. Эндогенный NO участвует в нейротрансмиссии, ноцицепции и индукции различных форм синаптической пластичности [9, 18—20].

NO синтезируется путем 5-электронного окисления L-аргинина в результате активности семейства изоферментов синтазы NO (NOS). Различают конститутивные (cNOS) — нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), а также индуцибельную (iNOS) изоформы NOS [18—20]. Конститутивные формы NOS являются цитохром-P-450-редуктазоподобными ферментами. В нейронах мозга присутствует nNOS — гомодимер, который характеризуется обратимым связыванием с кальмодулином. Ca^{2+} -кальмодулин-зависимость nNOS как конститутивной формы предполагает, что фермент может генерировать образование NO в ответ на рецепторную стимуляцию или действие агентов, повышающих уровень внутриклеточного Ca^{2+} [18, 21, 22].

В плазматической мембране эндотелиальных клеток локализована eNOS, где она ассоциирована с кавеолином и является неактивной. Ряд рецепторзависимых агонистов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин, тромбин и др.) вызывают вытеснение eNOS из этого комплекса и активацию ее Ca^{2+} -кальмодулином [19, 20, 23]. Конститутивные формы NOS поддерживают низкий стационарный уровень NO, который не превышает несколько микромолей и необходим для осуществления физиологических процессов, например нейротрансмиссии, поддержания электрической активности нейронов, вазорелаксации и многих др. [19, 20].

iNOS содержится в макрофагах, эндотелии, миоцитах сосудов и других клетках. Первичная структура этого фермента отличается от cNOS: iNOS менее зависима от ионов Ca^{2+} и кальмодулина [18]. Она экспрессируется при воспалении, под действием цитокинов и эндотоксинов. При участии iNOS образуется большое количество NO, которое составляет сотни микромолей, такая концентрация поддерживается от нескольких часов до нескольких дней (зависит от длительности стимула), что реализует его патологические эффекты [19, 20, 21].

Каждый мономер NOS содержит редуктазный и оксидазный домены. Домен оксидазы является мес-

том продукции NO. В условиях, когда гемовая группа фермента свободна от L-аргинина, NOS может генерировать $O_2^{\cdot-}$. Предполагается, что этот процесс рассматривается как один из механизмов регуляции нейротрансмиссии [9].

Синтез NO может протекать и другими путями: при тканевом ацидозе и гипоксии в реакции восстановления ксантиноксидазой нитрита, а также при взаимодействии аргинина с H_2O_2 [3, 20].

Различают прямое и не прямое влияние NO на биохимические и физиологические процессы в клетке. Прямое действие осуществляется при непосредственном взаимодействии NO с биомолекулами (гемовым и негемовым железом протеинов, свободным железом, Cu- и Zn-содержащими ферментами и др.). Крайне важная биологическая роль NO в организме определяется ее высокой реактивностью, малой величиной молекулы и способностью к диффузии в тканях [3]. Молекулы NO нестабильны, период их полужизни составляет 6—10 с, при этом они способны диффундировать на расстояние до 500 мкм [19, 20]. Прямые эффекты NO доминируют в организме при физиологических условиях, когда эта молекула синтезируется преимущественно cNOS в низких количествах для выполнения сигнальных и регуляторных функций [19, 20]. NO действует как межнейрональный (первичный), внутринейрональный (вторичный) и ретроградный мессенджер [23].

Не прямое действие NO реализуется через S-, N- и O-нитрозирование, при котором катион нитрозония присоединяется к аминам, тиолам или гидроксильным группам ароматических соединений через нитрование, осуществляемое путем присоединения нитрогруппы к биомолекулам (наиболее чувствительны к нитрованию ароматические кольца, в частности тирозина), а также через окисление или гидроксильное биомолекул [20]. Чрезмерное накопление NO в организме играет ведущую роль в развитии таких патологий, как нарушение тонуса и повреждение сосудов, шок, диабет, воспалительные, аутоиммунные и вызванные тканевой несовместимостью заболевания. Оно приводит к угнетению пролиферации и увеличению частоты апоптоза лимфоцитов и макрофагов, следовательно, к развитию вторичных иммунодефицитов, стимуляции канцерогенеза [20, 21].

Образование в клетке вторичных свободных радикалов чаще всего знаменует собой развитие оксидантного стресса. OH^{\cdot} образуется в реакции Фентона при одноэлектронном восстановлении H_2O_2 в присутствии свободных ионов двухвалентной меди и железа. OH^{\cdot} является сильным окислителем и может разрывать любую связь при взаимодействии с нуклеиновыми кислотами, белками и фосфолипидами, причем скорость реакции близка к диффузионно-контролируемому пределу [3, 24]. Он атакует боковые цепи ненасыщенных жирных кислот с отщеплением водорода и инициацией цепной реакции перекисного окис-

ления липидов (ПОЛ), что приводит к накоплению липидных радикалов, пероксидов, гидропероксидов и алкоксидов и изменению свойств клеточных мембран [3, 4, 7, 24, 25]. Ацилгидроперекиси и OH^{\cdot} оказывают регуляторное влияние на процессы апоптоза через активацию протеинкиназы C [26].

Кроме того OH^{\cdot} вызывает разрыв связей в молекуле ДНК и химическую модификацию нуклеиновых оснований, основными производными которых являются 8-OH-2'-дезоксигуанозин и тимингликоль [4].

Накопление АФК в клетке при оксидантном стрессе различного генеза сопровождается рядом негативных изменений. Нарушается жидкокристаллическая структура липопротеинов мембран со снижением ее прочности и разрушением органелл, а также повреждением лизосом и выходом в протоплазму гидролитических ферментов. В связи со структурно-функциональными изменениями ферментных систем дыхания происходит торможение синтеза макроэргов. Наблюдается дезорганизация механизмов активного ионного транспорта и торможение биосинтеза белков, нуклеиновых кислот и других соединений. Вышеуказанные процессы в конечном итоге приводят к клеточной гибели [24].

Одной из важнейших функций АФК является участие в переключении фаз клеточного жизненного цикла (деление, покой, варианты гибели) с помощью апоптоза или некроза [17]. Так NO стимулирует процессы апоптоза. Это связано с активирующим влиянием NO на факторы p53, Bcl-2-associated X protein, каспазы и c-Jun N-terminal киназы. При низком уровне $O_2^{\cdot-}$ NO вызывает зависимую от циклического гуанозинмонофосфата индукцию белков теплового шока и регулятора апоптоза Bcl-2, что также стимулирует апоптоз [7].

АФК регулируют два постоянно протекающих разнонаправленных физиологических процесса в клетках — разрушение старых и биосинтез новых молекул, обновляя белковый спектр и состав мембранных фосфолипидов [24]. АФК регулируют процессы убиквитинирования и протеасомной деградации белков, которые свойственны только эукариотам, и позволяют рационально использовать запасы клеточных протеинов. В протеасомах разрушаются внутриклеточные белки, к которым присоединены 48 остатков белка убиквитина [27]. Свободнорадикальное окисление старых или поврежденных белков на несколько порядков облегчает эти процессы [25]. Под действием АФК наблюдается активация эндогенных систем деградации клеточных элементов, происходит ингибирование и разрушение ионных мембранных переносчиков (Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы) с накоплением ионов Ca^{2+} в цитоплазме и вторичной активацией процессов ПОЛ [3, 13].

АФК могут способствовать образованию в мембранах липидных рафтов — участков плазмолеммы с измененным липидным балансом, которые участвуют в нейронах в передаче клеточных сигналов, росте

аксонов и дендритов, адгезии нервных клеток, везикулярном транспорте и синаптической передаче [9].

Свободные радикалы принимают непосредственное участие в нейротрансмиссии. Так, в головном мозге существуют «нитрергические» нервы, продуцирующие NO и влияющие на функцию большого количества нейронов, расположенных около синапса, модулируя эффекты парасимпатического и симпатического отделов нервной системы. Можно полагать, что NO угнетает симпатическую активность как на центральном, так и на периферическом уровне [28]. Кроме того АФК модулируют передачу нервного импульса за счет редокс-регуляции ионотропных NMDA-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи, окисляя SH-группы в фенциклидиновом и глутаминовом сайтах и приводя к подавлению их функции [7]. Также они регулируют активность метаболитных глутаминовых рецепторов, изменяя способность связывания лигандов в синаптических структурах, образование вторичных мессенджеров и активность ключевых регуляторных ферментов в нейронах, что лежит в основе синаптической пластичности головного мозга. АФК модулируют активность белков, участвующих в формировании долговременной памяти, таких как регулируемая внеклеточная сигнальная киназа (ERK), протеинфосфатаза B_2 (кальцинейрин) и фактор транскрипции (NF- κ B) [9].

Устойчивость нейронов и астроцитов к действию различных окислителей отличается. Нейроны более устойчивы к действию H_2O_2 , астроциты — к окислению, индуцируемому OH^\cdot [29].

Таким образом, АФК оказывают огромное влияние на функционирование организма как в норме, так и при патологии. В связи с массивным потоком молекулярного O_2 через нервную ткань и более активным метаболизмом в ней, здесь особенно важно поддержание баланса между образованием свободных радикалов и факторами антиоксидантной защиты, что определяет значимость вклада изменений в этой системе в патогенез нервных болезней.

Антиоксидантные системы организма. Антиоксиданты — это вещества различной химической природы, обладающие способностью тормозить и уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать АФК путем обмена подвижного атома водорода (в большинстве случаев) на кислород [24].

К группе антиоксидантов относят три класса веществ [30]:

- антиоксидантные ферменты — SOD, каталаза, ферменты системы глутатиона (GSH) и другие;
- низкомолекулярные антиоксиданты — «ловушки» свободных радикалов, которые могут быть жирорастворимыми (токоферол, каротиноиды) и водорастворимыми (глутатион, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, убихинон, билирубин), некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, тирозин) и содержащие их белки и многие др. [24, 31];

- хелаторы, которые препятствуют участию ионов металлов с переменной валентностью в образовании свободных радикалов.

Ткани и жидкости организма содержат вышеперечисленные компоненты в различных соотношениях [30]. Жирорастворимые антиоксиданты осуществляют свои функции в биологических мембранах, водорастворимые — в цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме крови, лимфе [24, 31].

Одним из основных ферментов антиоксидантной защиты является SOD, катализирующая реакцию дисмутации $O_2^{\cdot-}$ до H_2O_2 , и воды, которая содержится в клетках всех аэробных организмов [32, 33]. Существует три типа SOD: цитозольная медь-цинкзависимая (Cu/Zn-SOD), митохондриальная марганецзависимая (Mn-SOD) и экстрацеллюлярная медь-цинкзависимая (EC-SOD) [24, 34]. Каталитический цикл этих ферментов включает восстановление и окисление иона металла на активном центре. Скорость реакции чрезвычайно высока и лимитируется только диффузией $O_2^{\cdot-}$ [24].

Цитоплазматическая Cu/Zn-SOD является гомодимерным ферментом, который имеется в тканях в достаточно большом количестве. В головном мозге он составляет от 0,5 до 1% водорастворимых белков [34]. В нормальной ткани при невысоком уровне генерации $O_2^{\cdot-}$ фермент находится в агрегированной форме и обладает низкой удельной активностью. При увеличении субстратного обеспечения его активность растет за счет увеличения диссоциации агрегированных форм до функционально активных мономеров. Процессы активации и инактивации SOD регулируют текущую концентрацию первичных и вторичных радикалов и уровень их взаимодействия с сигнальными системами [14].

Митохондриальная Mn-SOD представляет собой индуцибельный фермент, активность которого регулируется провоспалительными цитокинами [34].

EC-SOD является гомотетрамерным гликопротеином и экспрессируется внеклеточно, присоединяясь к тканям посредством имеющегося в ее молекулярном составе гепаринсвязывающего домена, специфичного к гепаринсульфатпротеогликану, локализованному в гликокаликсе на плазматической мембране, в экстрацеллюлярном матриксе [31]. Ее активность составляет 18—48% общей активности SOD в организме, формируя защитный антиоксидантный потенциал внеклеточного пространства [31]. Для эффективной работы SOD необходимы низкомолекулярные антиоксиданты и пероксидазы [3].

Каталаза является внутриклеточным тетрамерным белком, участвующим в расщеплении H_2O_2 , и относится к числу ферментов с наиболее высоким числом оборотов [32, 33]. Скорость реакции каталазы определяется скоростью диффузии и не требует энергии для активации [29]. Она находится преимущественно в пероксисомах. Внеклеточно регистрируют ее незначительные концентрации [29].

Тиолдисульфидная система антиоксидантной защиты состоит из редокс-белков, активность которых обусловлена участком в виде аминокислотной последовательности с одним или двумя тиолами [35]. В клетке имеются тиоредоксиновая и глутатионредуктазная системы, в состав которых входят серосодержащие аминокислоты, такие как цистеин, цистин, метионин [29]. Они выступают в роли «ловушки» свободных радикалов, обладают антиперекисным действием, участвуют в реактивации окисленных форм таких биоантиоксидантов, как аскорбиновая кислота и токоферол [36].

Главной мишенью АФК в белках являются SH-группы цистеинов, которые могут быть окислены с образованием сульфениковой, сульфениковой и сульфониновой кислот. Сульфениковая кислота восстанавливается через образование дисульфидных связей между SH-группами белка и путем реакции между цистеинами и низкомолекулярными тиолами, а смешанные дисульфиды — в реакции с участием глутаредоксина (Grx) и Trx. S-глутатиолирование белков является важным механизмом регуляции их активности [9]. Переход SH-групп к форме сульфениковой и сульфониновой кислот необратим и приводит в последующем к их протеасомальной деградации [9, 35].

Основной мобильный фонд сульфгидрильных групп представляет собой GSH (трипептид L-глутамил—L-цистеинил—глицин), который содержится во всех клетках животных и человека, являясь важным водорастворимым эндогенным антиоксидантом [24, 32]. GSH содержит нетипичную гамма-связь между глутамином и цистеином, восстановителем которого является тиольная группа цистеинового остатка. Внутриклеточный пул GSH включает в себя его восстановленную (GSH) и окисленную (GSSG) формы, смешанные дисульфиды (GS-S-белок), тиозефиреы [37]. GSH совместно с GSHP, глутатионтрансферазой (GSHT), глутатионредуктазой (GSHR) и NADPH образуют глутатионовую антипероксидную систему [37].

GSH обеспечивает нормальное течение ряда метаболических реакций. Он поддерживает активность биологических мембран, участвует в синтезе ДНК, простагландинов, белка, модулирует его конформационное состояние, регулирует активность ферментов. GSH принимает участие в процессах детоксикации ксенобиотиков и передаче нервного импульса [37]. Он устраняет избыток перекисных соединений при действии селензависимой (в случае H_2O_2) или селеннезависимой (в случае органических перекисей) GSHP [37].

GSHP (гомтетрамер, содержащий атомы селена) является одним из важнейших компонентов антипероксидной ферментной системы клетки и функционирует главным образом в цитозоле клетки [37]. GSHP обезвреживает H_2O_2 в цитозоле и митохондриях и имеет большее сродство к H_2O_2 , нежели каталаза [25, 37]. GSHT конъюгируют с GSH и наиболее цитотоксичными продуктами перекисного окисления. В цито-

золе ведущую роль играет GSHP (68%), а в ядре — GSHT (86%) [37]. Соотношение между восстановленным и окисленным GSH (GSH/GSSG) является индикатором клеточного редокс-гомеостаза и важной детерминантой редокс-потенциала, который коррелирует с биологическим статусом клетки, достигая при пролиферации — 240 мВ, при дифференцировке — 200 мВ, а при апоптозе — 170 мВ [35].

Trx — низкомолекулярный белок, который имеет в своей структуре активный дитиол/дисульфидный участок и обладает оксидоредуктазной активностью. В настоящее время семейство Trx включает более 10 белков [35]. Белки могут находиться как во внутри-, так и во внеклеточном пространстве. Показано, что наиболее высокая экспрессия гена Trx2 обнаружена в мозге. Кроме сохранения дитиол/дисульфидной структуры белков, Trx выполняют роль ростового фактора, кофактора ферментов, осуществляют регуляцию активности ряда транскрипционных агентов, например ASK-1, контролируют механизмы апоптоза [35].

Grx — семейство GSH-зависимых оксидоредуктаз с низкой молекулярной массой. Grx функционально сопряжены с GSHR и с соотношением GSH/GSSG [35].

Пероксиредоксины образуют суперсемейство Se-независимых пероксидаз и осуществляют ферментативную деградацию H_2O_2 , OH^\cdot , $ONOO^\cdot$. Кроме того, они препятствуют развитию апоптоза, усиливают антиоксидантный эффект и оказывают регулирующее действие на клеточную пролиферацию [35].

Среди белков плазмы необходимо отметить церулоплазмин — транспортную форму меди и универсальный внеклеточный антиоксидант. Он проявляет в крови SOD-подобную активность, окисляет разные субстраты (биогенные амины, полиамины, полифенолы) и превращает Fe^{2+} в Fe^{3+} [24, 32].

Аскорбиновая кислота является важным экзогенным водорастворимым антиоксидантом. Она способна окисляться в дегидроаскорбиновую кислоту и образовывать вместе с ней окислительно-восстановительную систему, которая связана с GSH и токоферолом, принимая участие в микросомальном окислении, стимулируя активность цитохромов, а также процессы гидроксирования [24]. Восстановление ее окисленной формы в клетке осуществляется путем переноса электронов различными редуктазами (NADH-дегидроаскорбатредуктаза, GSH-дегидроаскорбатредуктаза) от NADH или GSH соответственно [28].

Система аскорбиновой кислоты играет важную роль в осуществлении антиоксидантной защиты головного мозга. Концентрация ее во внеклеточной жидкости мозга и ликворе на порядок выше, чем в плазме крови. Аскорбиновая кислота преимущественно накапливается в нейронах (до 10 ммоль). В астроцитах же ее внутриклеточная концентрация не превышает 1 ммоль и находится преимущественно в форме дегидроаскорбата. Концентрация аскорбиновой кислоты в мозге крыс повышается при травме, ишемии и реперфузии [28].

Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты, особенно у растений, является система фенольных соединений. Антиоксидантные свойства фенолов связаны с наличием в их структуре слабых гидроксильных групп, которые легко отдают свой атом водорода при взаимодействии с АФК, превращаясь в малоактивные феноксильные радикалы [5]. Их восстановление осуществляется по двум механизмам — с участием редуктазы и аскорбиновой кислоты [28]. В организме человека синтезируется ряд фенольных соединений: производные пирокатехина (адреналин, норадреналин, дофамин), триптофан, фенилаланин, токоферол, витамин К, убихинон, тиреоидные и стероидные гормоны [24]. Убихинон или коэнзим Q локализован преимущественно в мембранах митохондрий. Он принимает участие в транспорте электронов по дыхательной цепи на участке между флавиновыми ферментами и цитохромами, непосредственно реагирует с АФК и стабилизирует мембраны [24]. В митохондриях убихинон выполняет функции основного как прооксиданта, так и антиоксиданта, в зависимости от его состояния — восстановленного или окисленного [7]. Данные о вовлечении тиреоидных гормонов в процессы свободнорадикального окисления противоречивы. Так, при гипертиреозе наблюдается накопление в крови диеновых конъюгатов, что свидетельствует об интенсификации ПОЛ, но увеличение активности СОД в эритроцитах и каталазы крови говорит об антиоксидантной активности этих гормонов [38]. Они способны модифицировать свободнорадикальное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, повышая активность SOD, GSHP и GSHR [39]. Показано антиоксидантное действие 17 β -эстрадиола, которое опосредуется через активацию eNOS и белков теплового шока [40].

Мелатонин обладает протективными свойствами в отношении свободнорадикального поражения белков, ДНК и липидов. Он способен связывать АФК (ОН \cdot , свободный O $_2$, ONOO \cdot и т. д.) и стимулировать активность антиоксидантной системы (SOD, GSHP, GSHR и др.) [41].

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее значимым является α -токоферол [5]. Он выполняет функции донатора водородных ионов и ограничителя свободнорадикальных реакций, стабилизирует мембранные структуры, угнетает образование липоперекисей. Молекулы токоферола локализуются во внутренних мембранах митохондрий, поддерживают функциональную целостность внешней цитоплазматической мембраны клеток [24].

Для образования серосодержащих биомолекул, нормализации функционально-структурных свойств мембран, связывания и обезвреживания эндогенных веществ и ксенобиотиков необходим β -каротин. Он тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфидные, благодаря наличию двойных связей в молекуле, обладает антимутагенным действием. Со-

отношение концентрации β -каротина и токоферола в организме человека составляет 1:20 [24].

Содержание и качественные соотношения антиоксидантов различаются не только в тканях и биологических жидкостях, но и в разных компартментах клетки. Например, содержание GSH в цитоплазме гепатоцитов крысы составляет 8,2 ммоль, а в митохондриях этих же клеток — 11,0 ммоль. Различные клетки одной и той же ткани также значительно отличаются по содержанию антиоксидантов: цитоплазма нейронов человека содержит GSH в концентрации 2,5 ммоль, в астроцитах она составляет 8,0 ммоль [35].

Во внеклеточных структурах важное значение имеют восстановленные формы GSH, аскорбиновой кислоты, а также белки-транспортёры металлов переменной валентности (трансферрин, лактоферрин, ферритин, гемопексин, гаптоглобин, альбумин) [31]. В плазме крови АФК нейтрализуются токоферолами, аскорбиновой кислотой, биофлавоноидами, мочевиной и мочевой кислотой [24, 31].

Активность некоторых антиоксидантов организма, например мелатонина, имеет циркадный ритм [39]. Показано, что слюна проявляет максимум антиоксидантной активности в ранние утренние часы [42].

Таким образом, в организме имеется ряд антиоксидантных систем, обеспечивающих многоуровневую защиту клеточных структур от действия АФК и регуляцию процессов метаболизма.

Участие нарушений редокс-гомеостаза в формировании патологии головного мозга. Инсульт является второй—третьей по частоте причиной в общей структуре смертности и первой — в первичном выходе на инвалидность [2].

Ишемия головного мозга включает в себя ряд патохимических процессов, начинающихся с нарушения перфузии. Развитие клеточных реакций базируется на изменении энергетического метаболизма клеток с последующим запуском глутаматкальциевого каскада [2]. Он проходит три этапа: индукции, амплификации и экспрессии с формированием в конце процесса зоны инфаркта мозга (ИМ) [2]. Общепринятым считается участие АФК в патологии на этапе экспрессии ишемического повреждения головного мозга [2]. Согласно литературным данным, основными источниками АФК при ИМ являются нарушенные процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях с восстановлением кислорода по одноэлектронному пути и образованием всего спектра АФК, активация цикла арахидоновой кислоты, при реперфузии — стимуляция ксантиоксидазной реакции [2]. Происходит повреждение Na $^+$, K $^+$ -АТФазы и тирозингидроксилазы с последующим нарушением ионного транспорта и биосинтеза катехоламинов. В условиях ишемии мозга наблюдается снижение активности моноаминоксидаз на 20—30%, что может способствовать повышению уровня АФК в мозге за счет неферментативного окисления катехоламинов. Чрезмерная продукция дофамина при ишемии и дофаминергическая

гиперреактивность в ходе рециркуляции в ишемическом очаге также играют существенную роль в гибели нейронов [43].

Процессы глутаматной токсичности и оксидантно-го стресса в головном мозге тесно взаимосвязаны и образуют взаимоотягощающие порочные круги. АФК ингибируют в астроцитах глутаминсинтетазу, затрудняя обратный захват и метаболизм глутамата, что усугубляет и пролонгирует его действие в синаптической щели. Это в свою очередь приводит к стимуляции реакций глутаматкальциевого каскада с активацией NOS [2].

Высвобождение NO при ишемии головного мозга имеет двоякий эффект. С одной стороны, повышается активность eNOS с развитием нейропротективного эффекта за счет вазодилатации, ингибирования агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, а также из-за ретроградной блокады NMDA-рецепторов. С другой стороны, ишемия и цитокины стимулируют активацию iNOS и способствуют отсроченным нейрональным повреждениям при инсульте. Цитотоксический эффект NO реализуется при взаимодействии с O_2^- , что приводит к образованию ONOO⁻. Вероятнее всего, NO может оказывать нейропротективный эффект на начальном этапе возникновения ишемии, но вместе с тем проявлять нейротоксическое действие во время реперфузии [18].

В условиях гипоксии в ответ на изменение активного транспорта, мембранного потенциала и стимуляции рецепторов АФК происходит индукция генов раннего реагирования (с fos, с jun, крох-20) с активацией механизмов апоптоза. Увеличение содержания белка с fos приводит к преобладанию гибели клеток по типу апоптоза, снижение — к гибели клеток по типу некроза [7].

Развитие ИМ может провоцировать гипергомоцистеинемия, которая также вызывает развитие оксидантного стресса из-за снижения активности антиоксидантных ферментов и увеличения продукции O_2^- . При этом в периферических сосудах за счет взаимодействия с O_2^- снижается концентрация NO и повышается ONOO⁻, что приводит к повреждению мембран и развитию эндотелиальной дисфункции [16].

В острый период мозгового инсульта выявляется зависимость характера нарушений от баланса анти- и прооксидантов, в частности первичных и вторичных продуктов АФК, SOD и GSHP [44].

Согласно литературным данным, в первые дни ИМ наблюдался рост активности SOD, затем его динамика зависела от тяжести течения процесса. Функциональная активность каталазы не изменялась [36, 45, 46]. Возрастала скорость реакций с участием системы GSH [47]. Согласно другим источникам, происходило угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы со снижением активности SOD [48, 49], каталазы [45] и компонентов GSH системы [50]. Наблюдалось окисление SH-групп белковой и небелковой природы с изменениями их конформа-

ционной структуры [36, 51]. В крови снижалась концентрация восстановленных и увеличивалось содержание окисленных форм аскорбиновой кислоты [32, 36]. Уменьшалось количество токоферола в крови [45] и ликворе [46], увеличивалась концентрация мочевой кислоты [30].

В острейший период ИМ отмечалось усиление ПОЛ, содержание первичных продуктов в большей степени возрастало по сравнению с уровнем вторичных продуктов [45, 50—52]. При легком ИМ показатели ПОЛ нормализовывались к 7-м суткам; при средней и тяжелой степени заболевания количество продуктов ПОЛ достигало нормы к концу острого периода. При кардиоэмболическом ИМ восстановление антиоксидантного депо отмечалось к концу острейшего периода, однако носило нестойкий характер, а при атеротромботическом и лакунарном подтипах ИМ эндогенный антиоксидантный фон повышался до уровня контрольных величин к 21-му дню заболевания [53].

Реабилитационный период у больных, перенесших церебральный инсульт, характеризовался существенным усилением интенсивности липопероксидации в тромбоцитах, выражавшимся в увеличении содержания в клетках первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Снижалась активность SOD и каталазы в тромбоцитах, а также общая антиокислительная активность плазмы крови, особенно у больных с тяжелым инсультом [54, 55]. У пациентов с последствиями ИМ сохранялось состояние хронического окислительного стресса с повышением ПОЛ и снижением активности антиоксидантных ферментов [48]. Интересно, что уровень вторичных продуктов ПОЛ у больных с ИМ и артериальной гипертензией был в несколько раз выше, чем у нормотензивных пациентов, перенесших ИМ [56].

Внутричерепное кровоизлияние при инсульте в настоящее время занимает менее 25%, однако молодой возраст больных и тяжелые исходы сохраняют его актуальность для дальнейших исследований. При мозговых кровоизлияниях также было выявлено увеличение ПОЛ в крови и ликворе [25]. Особое значение в повреждении ткани мозга имеют выделяемые излившейся кровью ионы Fe^{2+} [57].

При субарахноидальном кровоизлиянии вначале происходит быстрая инактивация NO под влиянием гемоглобина, что вызывает за счет острого вазоконстрикторного эффекта нейрональное повреждение; это потенцирует прокоагуляционный эффект тромбоцитов и комплемента в субарахноидальном пространстве [40].

Сегодня особенно актуальна проблема хронической ишемии мозга. При старении повышается чувствительность липидов мозга к окислительной деструкции. Старение сопровождается резко выраженным повреждением митохондриальной ДНК, степень которого в 10 раз выше, чем ядерной ДНК [29]. Нарушение структуры нуклеиновых кислот приводит к синтезу мутантных форм белков, в том числе ферментов системы

тканевого дыхания, что в свою очередь способствует дополнительной генерации АФК [58].

Окислительная модификация различных внутриклеточных белков, включая ключевые ферменты и структурные белки, сопровождается нейрофибриллярной дегенерацией нейронов мозга при болезни Альцгеймера, нарушением их структуры и гибелью. Нитрование тирозиновых остатков играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, что сопровождается инактивацией тирозингидроксилазы и нарушением метаболизма дофамина. Параллельно наблюдается окисление цистеиновых остатков фермента, что также сопряжено с его инактивацией [29, 58].

При хронической ишемии мозга наблюдается активация ПОЛ со снижением антиоксидантной активности, повышается уровень окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [59]. На фоне снижения потенциала антиоксидантной системы организма, обусловленного падением активности SOD, следует отметить тенденцию к повышению уровня церулоплазмина [32]. Также при дисциркуляторной энцефалопатии выявлено выраженное увеличение активности GSHT в эритроцитах и плазме [47]. В настоящее время ведущая гипотеза атерогенеза базируется на предположении, что существует подфракция ЛПНП, более подверженная окислению, чем их основной пул. Имеются данные о потенцирующем влиянии окисленных ЛПНП на тромбообразование. Они повышают сосудистый тонус артерий, угнетая продукцию NO, нарушая обмен ионов Ca^{2+} , а также секрецию эндотелием простагландинов и эндотелина, вызывают повреждение или дисфункцию эндотелия [33, 60].

Установлена ведущая роль свободнорадикальных процессов в развитии демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в частности рассеянного склероза. Показано, что непосредственное разрушение миелина происходит макрофагами, клетками-киллерами и фагоцитами, которые под влиянием провоспалительных цитокинов выделяют АФК [61]. Свободные радикалы вызывают эскалацию ПОЛ в липидном слое миелина и истощают антиоксидантную систему. Наряду с повреждением миелина, с помощью выделяемых микроглией и макрофагами АФК, разрушаются демиелинизированные аксоны [61]. Свободные радикалы стимулируют апоптоз и эксайтотоксическое повреждение нейронов, тем самым замыкая «порочный круг» патологических реакций, усиливая гибель олигодендроцитов и аксональную дегенерацию. Отмечают, что в разные периоды течения рассеянного склероза про- и антиоксидантные показатели отличаются, что свидетельствует о неоднородности редокс-статуса головного мозга при данной патологии [61].

Не вызывает сомнений участие АФК в патогенезе воспалительных заболеваний головного мозга, в основе которых лежит развитие инфекционно-обусловленного окислительного стресса [62].

Таким образом, АФК являются неотъемлемой частью нормального функционирования живого организ-

ма, в том числе и его важнейшей подсистемы — головного мозга.

Совместно с антиоксидантами АФК формируют редокс-гомеостаз организма, определяющий скорость и характер протекания биологических процессов на разных уровнях с целью максимальной адаптации макроорганизма к условиям окружающей среды.

Безусловно участие нарушений редокс-гомеостаза в патогенезе всех известных заболеваний головного мозга, однако компоненты, преимущественно задействованные при той или иной патологии, различны, зависят от этиологического фактора и зачастую не до конца изучены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harman D. // *J. Gerontol.*— 1956.— № 11.— P. 298—300.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. *Ишемия головного мозга.*— М., 2001.
3. Сазонова Т. Г., Архипенко Ю. В. // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 2007.— № 3.— С. 2—18.
4. Брель Ю. И., Карпенко Ю. А., Мозорева В. А. // *Сб. науч. статей Республиканской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 16-й итоговой науч. сессии Гомельского гос. ун-та.*— Гомель, 2007.— Т. 1.— С. 71—74.
5. Румянцева С. А., Кравчук А. А., Силина Е. В. // *Леч. врач.*— 2006.— № 5.— С. 39—44.
6. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. *Свободные радикалы в живых системах.*— М., 1991.
7. Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л. и др. // *Журн. АМН України.*— 2008.— Т. 14, № 2.— С. 203—217.
8. Владимиров Ю. А. // *Вестн. РАМН.*— 1998.— № 7.— С. 43—51.
9. Питлик Т. Н., Булай П. М., Денисов А. А. и др. // *Нейрохирия.*— 2009.— Т. 26, № 2.— С. 104—110.
10. Baechurin S. O., Grigoriev V. V., Drany O. A., et al. // *J. Neurochem.*— 1999.— Vol. 73, № 3.— P. 143—153.
11. Boldyew A., Bulygina E., Yeneva M. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2003.— Vol. 986.— P. 611—612.
12. Corten S. // *J. Neurochem.*— 2000.— Vol. 75, № 1.— P. 1986—1996.
13. Суслина З. А., Максимова М. Ю., Федорова Т. Н. // *Неврологич. журн.*— 2007.— № 4.— С. 4—7.
14. Милякова М. Н., Шабанов В. В. // *Биомед. химия.*— 2006.— Т. 52, вып. 2.— С. 130—137.
15. Noble M., Mayer-Proschel M., Proschel C. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2005.— Vol. 7, № 11—12.— P. 1456—1467.
16. Faraci F. M., Lentz S. R. // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35, № 2.— P. 345—347.
17. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Нагибин В. С. // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 2005.— № 3.— С. 17—26.
18. Череповский А. В., Никулин С. В., Дубиков А. И. и др. // *Вопр. биол. медицины и фармакологич. химии.*— 2005.— № 1.— С. 3—7.
19. Гурин В. Н., Кульчицкий В. А., Чумак А. Г. *Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности.*— Минск, 1998.
20. Максимович Н. Е. *Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга.*— Гродно, 2004.
21. Максимович Н. Е., Зинчук В. В., Маслаков Д. А. // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед. наук.*— 2005.— № 2.— С. 54—57.
22. Гурин А. В. // *Успехи физиол. наук.*— 1997.— Т. 28, № 1.— С. 53—58.
23. Нечипуренко Н. И. // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. А. Ф. Сменяновича, И. П. Антонова.*— Минск, 2002.— Вып. 4.— С. 132—140.
24. Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутылин В. Ю. и др. *Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия.*— Киев, 2004.
25. Биленко М. В. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов.*— М., 1989.

26. Саидвалиев Ф. С. Состояние перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной защиты при геморрагических инсультах; пути их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ташкент, 1998.
27. Nandi D., Tahiliani P., Kumar A., et al. // *J. Biosci.*— 2006.— Vol. 31, № 1.— P. 137—155.
28. Мойбенко А. А., Павлюченко В. Б., Даценко В. В. и др. // *Успехи физиол. наук.*— 2005.— Т. 36, № 4.— С. 3—12.
29. Мартинович Г. Г., Черенкевич С. Н. // *Успехи физиол. наук.*— 2008.— Т. 39, № 3.— С. 29—44.
30. Беляков Н. А., Семесько С. Г. // *Эфферентная терапия.*— 2005.— Т. 11, № 1.— С. 5—21.
31. Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В. и др. // *Вестн. РАМН.*— 1999.— № 2.— С. 15—22.
32. Нечипуренко Н. И., Грибоедова Т. В., Маслова Г. Т. и др. // *Здравоохранение.*— 2008.— № 1.— С. 9—13.
33. Максименко А. В. // *Химико-фармацевтич. журн.*— 2007.— Т. 41, № 5.— С. 3—12.
34. Скворцова В. И., Соколов К. В., Лимборская С. А. и др. // *Мед. научн. и учеб.-метод. журн.*— 2007.— № 41.— С. 16—46.
35. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Саприн А. Н. // *Успехи биол. химии.*— 2008.— Т. 48.— С. 319—358.
36. Федорова Т. Ф. Влияние окислительного стресса на реологические свойства клеток крови и его роль в патогенезе ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2000.
37. Коржов В. И., Жадан В. Н., Коржов М. В. // *Журн. АМН України.*— 2007.— Т. 13, № 1.— С. 3—19.
38. Попов С. С. // *Биомедицинская химия.*— 2008.— Т. 54, вып. 1.— С. 114—121.
39. Дуже Г. П., Дятлов Р. В., Дуже А. А. и др. // *Анестезиология и реаниматология.*— 2001.— № 4.— С. 43—46.
40. Хама-Мурад А. Х., Павлинова Л. И., Мокрушин А. А. // *Успехи физиол. наук.*— 2008.— Т. 39, № 3.— С. 45—65.
41. Левин Я. И. // *Рус. мед. журн.*— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1851—1854.
42. Борисенков М. Ф., Ерунова Л. А., Люсева Е. М. и др. // *Физиология человека.*— 2007.— Т. 33, № 3.— С. 137—138.
43. Болдырев А. А., Стволинский С. Л., Федорова Т. Н. // *Успехи физиол. наук.*— 2007.— Т. 38, № 3.— С. 57—71.
44. Федоришин Л. В. Особливості порушення антиоксидантної системи у хворих з мозковими інсультами та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Київ, 1997.
45. Дурова М. В. Структурно-функциональные нарушения тромбоцитарных мембран при ишемическом инсульте. Коррекция комплексным антиоксидантом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Казань, 1999.
46. Рейхерт Л. И. // *Казан. мед. журн.*— 1999.— Т. LXXX, № 5.— С. 371—373.
47. Колесниченко Л. С., Кулинский В. И., Шпрах В. В. и др. // *Биомедицинская химия.*— 2007.— Т. 53, вып. 4.— С. 454—460.
48. Трофимова С. А. Динамика клинических симптомов показателей окислительного стресса у больных с последствиями ишемических инсультов в процессе восстановительной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2007.
49. Бодыхов М. К. Кислородный статус и окислительный стресс в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.
50. Шишкина М. В. Гиперлипидемия и перекисное окисление липидов у больных с ишемическим инсультом и их медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1996.
51. Эндибаева М. К. Клинико-нейрофизиологические изменения и процессы перекисного окисления липидов в мозге при ишемических инсультах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ташкент, 1998.
52. Наврузов М. Б. Оксидантно-антиоксидантный та биоэнергетичний гомеостаз у хворих з ішемічним інсультом у ході лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2005.
53. Максимова М. Ю. Перекисное окисление липидов и гемостатическая активация при ишемическом инсульте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1996.
54. Шарафутдинова Л. Р. Перекисное окисление липидов и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в различные периоды реабилитации у больных, перенесших ишемический инсульт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Уфа, 2006.
55. Трофимова С. А., Балунев О. А., Дубинина Е. Е. // *Неврологич. вестн.*— 2007.— Т. XXXIX, вып. 1.— С. 31—36.
56. Болевич С. Б., Федин А. И., Литвицкий П. Ф. и др. // *Атмосфера. Нервные болезни.*— 2008.— № 2.— С. 13—17.
57. Румянцев С. А., Федин А. И., Болевич С. Б. и др. // *Неврологич. журн.*— 2007.— № 5.— С. 51—56.
58. Дубинина Е. Е., Пустыгина А. В. // *Биомедицинская химия.*— 2007.— Т. 53, вып. 4.— С. 351—372.
59. Карнеев А. Н. Церебральная резистентность к окислительному стрессу у больных хронической ишемией мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2007.
60. Киселева Н. Г., Метельская В. А., Перова Н. В. // *Кардиология.*— 1998.— Т. 38, № 12.— С. 77—85.
61. Дзюба А. Н., Сорокин Ю. Н. // *Укр. мед. часопис.*— 2004.— Т. 43, № 5.— С. 30—35.
62. Caken H., Cemek M., Dede S., et al. // *Intern. J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 114, № 1.— P. 105—111.

Поступила 26.10.10.

FREE OXYGEN AND NITROGEN RADICALS IN NORM AND IN CASE OF BRAIN PATHOLOGY

N. N. Usova

An in-depth analysis of literature data on the problem of oxidation-and-restoration processes participation in the norm and in case of the brain pathology is presented.

Key words: free radicals, brain pathology.



Л. А. ДЗЯК, В. М. СУК, А. С. ЦУРКАЛЕНКО

ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНОГО СПАЗМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА «ТИЗАЛУД»

Днепропетровская государственная медицинская академия

В статье приведены результаты собственного исследования эффективности препарата «Тизалуд» (tizанидин) в лечении вертеброгенного болевого мышечно-тонического синдрома. Выявлена высокая эффективность и безопасность тизалуда (tizанидина) в комплексной терапии данной патологии.

Ключевые слова: тизалуд (tizанидин), болезненный мышечный спазм.

Одной из наиболее актуальных в медицине является проблема боли в спине. Эта патология — одна из самых распространенных: по данным различных авторов, до 80% населения Земли отмечали симптомы боли в спине [4, 7]. О ее огромном социально-экономическом значении свидетельствует тот факт, что боль в спине неизменно входит в «тройку лидеров» среди основных причин временной утраты трудоспособности.

В настоящее время стремительное развитие науки и техники предоставляет врачу небывалые до этого возможности для диагностики и лечения данной патологии, но вместе с тем возникают определенные трудности, связанные с выбором того или иного метода терапии. Большой ассортимент лекарственных препаратов для патогенетической и симптоматической терапии, многочисленные методики физиотерапевтического лечения и оперативных вмешательств требуют от врача профессионализма и эрудиции для обоснованного выбора. Только знание всех этиопатогенетических звеньев такой сложной и динамичной патологии, как боль в спине, может обеспечить успех в лечении. Одним из самых важных в сложном причинно-следственном каскаде боли в спине является болезненный мышечный спазм. Проявляясь как один из первых облигатных симптомов, носящих в начале заболевания компенсаторно-приспособительный характер, встраиваясь в сложный ноцицептивный ансамбль, болезненный мышечный спазм формирует со временем собственную алгическую систему, порождая замкнутый круг «боль—мышечный спазм—боль» [4, 8]. В настоящее время основным методом лечения патологического состояния при боли в спине является фармакотерапия с использованием миорелаксантов [8, 9]. Одним из самых проверенных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов для лечения болезненного мышечного спазма является миорелаксант центрального действия — тизанидин [6, 8, 9]. Механизм его действия связан со стимуляцией пресинаптических α_2 -рецепторов, что приводит к подавлению высвобождения возбуждающих аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты), которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату. Вследствие этого на

уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения, что приводит к уменьшению возбудимости α - и γ -мотонейронов в спинном мозге и, как следствие, исчезновению мышечного спазма [3, 5]. Тизанидин оказывает также умеренный центральный анальгезирующий эффект, обусловленный угнетением функции вставочных нейронов задних рогов спинного мозга. Препарат не оказывает влияния на нервно-мышечную передачу, его миорелаксирующий эффект не сопровождается снижением мышечной силы.

К важным достоинствам этого препарата следует отнести его гастропротективные свойства, обусловленные воздействием на α_2 -рецепторы ЦНС и желудка [3, 5].

Данный препарат представляет собой мощное средство влияния на многочисленные звенья сложного патологического процесса, которым является болезненный мышечный спазм.

Многочисленные исследования доказали эффективность и безопасность тизанидина не только при лечении вертеброгенной патологии, но и при других заболеваниях, сопровождающихся болезненным мышечным спазмом (рассеянный склероз, инсульт, травма, головная боль и др.).

В данном исследовании представлены результаты применения препарата «Тизалуд» (tizанидин), производства Киевского витаминного завода, в комбинированной терапии болезненного мышечного спазма у пациентов с вертеброгенной патологией. Целью исследования было изучение безопасности и эффективности препарата при различных дозах и длительности применения.

Материал и методы

Проведено лечение 40 пациентов с вертеброгенной поясничной патологией (люмбалгия, люмбоишиалгия, радикулопатия) с умеренным и выраженным болевым мышечно-тоническим синдромом. В соответствии с существующими протоколами оказания медицинской помощи всем пациентам выполнили общеклиническое обследование, неврологическое и мануальное обследование, рентгенограмму пояснично-крестцового отдела позвоночника с функциональными пробами, КТ/МР-томографию. Для решения поставленных задач проводили оценку субъективного восприятия болевого синдрома пациентами с использованием опросника боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, 1987), позволяющего оценить интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сенсорный и аффективный компоненты боли (4-балльная оценка, где 0 баллов соответствует отсутствию болевых ощущений, 3 балла — сильной боли), а также объективизирующей шкалы 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики (врач оценивал объем движений в пораженном отделе позвоночника, степень сколиоза, корешковую симптоматику, нейродистрофический синдром; 0 баллов соответствовал отсутствию нарушений, 4 балла — максимальной степени выраженности указанных признаков) [1, 2, 10].

В исследование включены пациенты в возрасте 18—65 лет. Все пациенты получали стандартную комбинированную терапию согласно существующим протоколам лечения с использованием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, физиотерапии, мануальной терапии. В качестве миорелаксанта в комплексном лечении использовали тизалуд в таблетках по 2 мг и 4 мг, по 1 таблетке 3 раза/день (соответственно 6 мг/сут и 12 мг/сут) в течение 10 дней. Методом целевого отбора сформированы 2 группы пациентов по 20 человек. В 1-ю группу вошли пациенты с умеренным мышечным болевым спазмом (сумма баллов подфункций «объем движений в пораженном отделе позвоночника» и «сколиоз» — более 4 и менее 6), во 2-ю — с выраженным (сумма баллов подфункций «Объем движений в пораженном отделе позвоночника» и «сколиоз» — более 6). Пациенты 1-й группы получали препарат «Тизалуд» 6 мг/сут, пациенты 2-й группы — 12 мг/сут. Эффективность терапии оценивали на 5-й и 10-й дни.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины — 55% (11 человек) в 1-й группе и 65% (13 человек) — во 2-й. Женщины составили 45% (9 человек) и 35% (7 человек) соответственно. Средний возраст пациентов — 52 года в 1-й группе и 54 года — во 2-й.

Оценка пациентами результатов комплексного лечения с использованием опросника боли МакГилла показала выраженное положительное влияние проведенной терапии на субъективное восприятие болевого синдрома пациентами обеих групп (рис. 1).

Влияние проведенной терапии на сенсорный и аффективный компоненты боли оценивалось с помощью соответствующей 4-балльной подшкалы. Результаты динамики сенсорного и аффективного компонентов боли в процессе лечения представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что при исходно большем значении аффективного компонента боли у пациентов 2-й группы в начале лечения, к 10-му дню эти показатели практически не отличались,

что объясняется дополнительным седативным и ангиолитическим эффектом более высоких доз тизалуда.

Результаты проведенного лечения, оцениваемые по шкале 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики, у пациентов обеих групп представлены в табл. 2.

При сопоставлении субъективной оценки результатов лечения пациентами (общий балл по опроснику боли МакГилла) и объективизированной оценки, проведенной врачами (шкала 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики), установлено, что и пациенты, и врачи отметили положительный эффект комплексной терапии умеренного и выраженного вертеброгенного болевого мышечно-тонического синдрома с применением препарата «Тизалуд» в дозах 6 мг/сут и 12 мг/сут (рис. 2, 3).

Приведенные результаты демонстрируют выраженное положительное влияние препарата «Тизалуд» на уменьшение боли, патологического мышечного спазма, заключающееся в увеличении подвижности в пораженном отделе позвоночника и уменьшении степени нарушения осанки. Действие препарата зависит от дозы — во 2-й группе пациентов, принимавших 12 мг/сут тизалуда, на 10-й день был отмечен сопоставимый с 1-й группой результат, при исходно большей степени выраженности болезненного мышечного спазма. Также обращает на себя внимание скорость наступления эффекта — 65—70% миорелаксирующего действия препарата проявляется в первые 5 дней терапии.

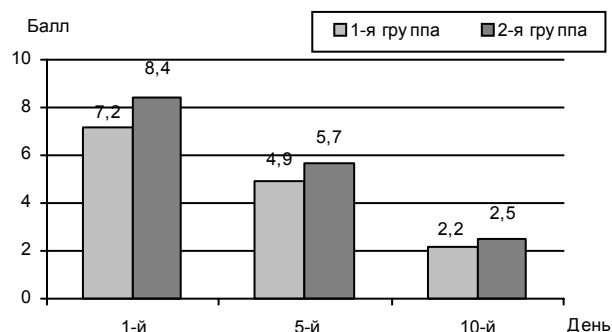


Рис. 1. Изменения субъективной оценки боли у пациентов

Таблица 1

Динамика сенсорного и аффективного компонентов боли при лечении препаратом «Тизалуд»

Компонент боли, балл	1-я группа			2-я группа		
	начало лечения	5-й день	10-й день	начало лечения	5-й день	10-й день
Сенсорный	22	17	14	29	23	18
Аффективный	6,4	3,8	2,2	8,4	4,2	2,3
Общий	28,4	20,8	16,2	37,4	27,2	20,3

Таблица 2

Результаты лечения с использованием препарата «Тизалуд»

Функция, балл	1-я группа			2-я группа		
	начало лечения	5-й день	10-й день	начало лечения	5-й день	10-й день
Объем движений в пораженном отделе позвоночника	2,5	1,5	1,3	3,5	1,75	1,5
Сколиоз	2,75	1,9	1,4	3,3	2,1	1,5
Корешковый синдром	2,0	1,5	1,3	3,0	2,6	2,4
Нейродистрофический синдром	2,75	1,5	1,4	2,4	2,4	1,3

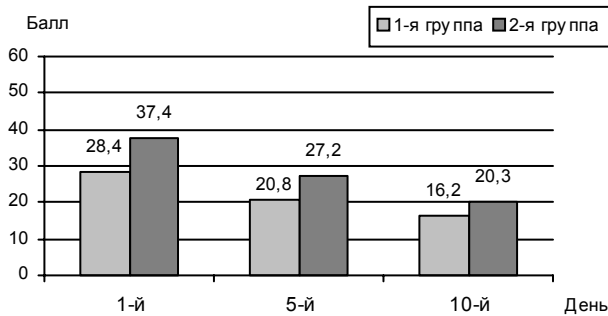


Рис. 2. Оценка результатов лечения препаратом «Тизалуд» пациентами

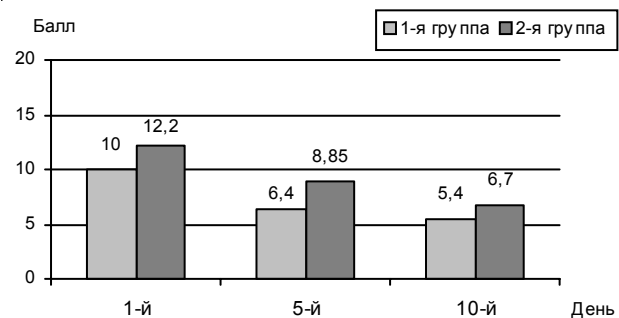


Рис. 3. Оценка результатов лечения препаратом «Тизалуд» врачами

В процессе лечения не было отмечено побочных реакций, связанных с приемом тизалуда. Статистический анализ авторы не проводили — ввиду малого количества пациентов они ограничились проведением качественного сравнительного анализа.

Выводы

1. Тизалуд является эффективным средством в комплексной терапии умеренного и выраженного вертеброгенного болевого мышечно-тонического синдрома в дозах 6 мг/сут и 12 мг/сут.

2. Тизалуд обладает дозозависимым действием, быстрым миорелаксирующим эффектом.

3. У препарата «Тизалуд» выявлено гастропротективное, седативное, анксиолитическое действие, что делает его применение незаменимым в комплексной терапии вертеброгенных болевых синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников.— М., 2004.

2. Билялов М. Ш., Веселовский В. П., Попелянский А. Я. и др. Особенности клинического обследования при вертеброген-

ных заболеваниях нервной системы: Методич. рекомендации.— Казань, 1980.

3. Компендіум 2006/07 — лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова.— Киев, 2006.

4. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы.— М., 1989.

5. Ушкалова Е. А. // *Consilium Medicum*.— 2005.— Т. 7, № 8.— С. 681—683.

6. Эффективность и гастропротективное действие комбинации тизанидина и диклофенака по сравнению с диклофенаком у пациентов с болезненными мышечными спазмами // *Український медичний часопис*.— 2003.— № 1.— С. 65—71.

7. Хабиров Ф. А. Клиническая неврология позвоночника.— Казань, 2001.

8. Mashford M. L., Cohen M. L., Collin H., et al. // *Therapeutic Guidelines: Analgesic*.— Melburn, 2002.

9. *Clinical Aspects of Chronic Pain Management*.— Zurich, 2006.

10. Melzak R. // *Pain*.— 1987.— Vol. 30.— P. 191—197.

Поступила 04.03.11.

MANAGEMENT OF MUSCULAR SPASM APPLYING TIZALUD

L. A. Dzyak, V. M. Suk, A. S. Tsurkalenko

The own results obtained while studying the preparation Tizalud (Tizanidin) efficiency for managing vertebrogenic pain muscular- tonic syndrome are reflected in the article. The Tizalud (Tizanidin) administration was determined to be highly efficient and safe in complex therapy for that pathology.

Key words: Tizalud (Tizanidin), pain muscular spasm.

Н. Ф. СИВЕЦ

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

6-я городская клиническая больница Минска

Цель исследования. Изучить частоту и структуру инфекций в области хирургического вмешательства в зависимости от нозологической формы заболевания, по поводу которого выполнена операция.

Материал и методы. Проведен анализ осложнений после интраабдоминальных операций на органах желудочно-кишечного тракта у 1721 пациента. Все находились на стационарном лечении в хирургическом отделении 3-й городской клинической больницы им. Е. В. Клумова Минска в период с 1992 по 2006 г.

Результаты. Послеоперационные осложнения инфекционной этиологии отмечены у 148 человек (8,6±0,7%). Наиболее часто они отмечались после операций по поводу острого панкреатита (у 25 (51,0±7,1%) из 49 пациентов). Из 26 больных, оперированных по поводу острой спаечной кишечной непроходимости, осложнения инфекционной природы диагностированы у 4 (15,4±7,2%). После хирургического вмешательства при остром аппендиците осложнения отмечены у 88 (10,1±1,0%) из 869 пациентов, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — у 9 (8,7±2,8%) из 104 оперированных, при желчнокаменной болезни — у 22 (3,3±0,7%).

Заключение. Наиболее часто послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения возникают у пациентов, оперированных по поводу острого панкреатита, реже — при других изученных нозологических формах. Самым частым осложнением в области хирургического вмешательства является нагноение послеоперационной раны. Стадия патологического процесса, способ хирургического доступа, экстренность операции определяют частоту развития гнойно-воспалительных осложнений в области хирургического вмешательства.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, инфекции в области хирургического вмешательства, нагноение послеоперационной раны.

Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения являются актуальнейшей проблемой современной медицины. Они характеризуются широким распространением, полиэтиологичностью, малой специфичностью клинической картины, низкой эффективностью терапевтических и противоэпидемических мероприятий, вызывают длительную потерю трудоспособности и влекут большие экономические затраты на их лечение [1—4].

По данным различных исследователей, наиболее часто инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ) возникают у пациентов после операций на сосудах (30,8%) и холецистэктомий (8,7—20,7%), реже — после операций на толстой кишке (6,7%) и аппендэктомий (5,4—18,8%) [5—9].

Материал и методы

Частота и характер ИОХВ после интраабдоминальных операций на органах желудочно-кишечного тракта изучены у 1721 пациента. Все находились на стационарном лечении в хирургическом отделении 3-й городской клинической больницы им. Е. В. Клунова Минска в период с 1992 по 2006 г. Из них 869 (50,5±1,2%) человек были оперированы по поводу острого аппендицита, 673 (39,1±1,2%) — калькулезного холецистита, 104 (6,0±0,6%) — язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, 49 (2,8±0,4%) — острого панкреатита, 26 (1,5±0,3%) — острой спаечной кишечной непроходимости.

Результаты и обсуждение

Послеоперационные осложнения инфекционной этиологии отмечены у 148 (8,6±0,7%) человек. У 118 из них патологические изменения локализовались непосредственно в области операционной раны (у 76 пациентов — нагноение, в том числе у 4 — в области дренажа; у 34 — инфильтрация раны; у 3 — нагноившаяся гематома; у 5 — лигатурный свищ). В 7 случаях имел место подопоневротический абсцесс. В целом из 1721 оперированного пациента у 125 (7,3±0,6%) осложнения в виде гнойно-воспалительного процесса локализовались в области раневых поверхностей. Еще у 8 (0,5±0,2%) больных возникли внутрибрюшные гнойно-воспалительные процессы (в 6 случаях — несостоятельность анастомозов; в 1 — подпеченочный абсцесс; в 1 — межпечевой абсцесс). У 3 (0,2±0,2%) человек развился токсический шок (все пациенты были госпитализированы с острым панкреатитом), у 4 (0,2±0,1%) — пневмония, у 1 (0,06±0,06%) — пиелонефрит.

Таким образом, из 148 осложнений 141 (95,2±1,7%) причинно связано с воздействием инфекционного агента и характеризовалось гнойно-воспалительным процессом преимущественно в области хирургической раны (табл. 1). В целом доля нагноительных процессов в области операционной раны среди других

патологических состояний была доминирующей (составляла от 60 до 92%) у пациентов с заболеваниями органов брюшной полости.

Осложнения неинфекционного характера имели место у 11 человек: у 5 отмечено кровотечение (у 3 — при остром панкреатите, у 2 — при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки); у 2 при выполнении холецистэктомии оказались поврежденными желчные протоки; у 1 пациента с язвенной болезнью желудка — перфорация стенки органа; у 2 больных с острой спаечной кишечной непроходимостью в ранний послеоперационный период повторно развилась острая кишечная непроходимость и у 1 — острая коронарная недостаточность.

Следует отметить, что в зависимости от стадии патологического изменения органа брюшной полости, на котором проводили хирургическое вмешательство, частота возникновения послеоперационных осложнений также различалась. В частности, нагноение хирургической раны возникло у 77 (11,3±1,2%) из 681 пациента с деструктивным аппендицитом, что было в 1,9 раза достоверно чаще, чем при катаральном воспалении червеобразного отростка (у 11 (5,9±1,7%) из 188 человек).

Из 673 больных с желчнокаменной болезнью острая стадия процесса диагностирована у 183 (27,2±1,7%) человек, хроническая — у 490 (72,8±1,7%). Гнойно-воспалительные осложнения в области хирургического вмешательства имели место в 3,3±0,7% случаев. Частота ИОХВ при остром процессе составила 6,0±1,8%, при хроническом — 2,0±0,6%, то есть статистически достоверно реже в 3 раза ($P < 0,05$).

Кроме того, выявлена связь между частотой возникновения гнойно-воспалительных осложнений и техникой хирургического вмешательства, в частности степенью инвазивности. Например, при калькулезном холецистите операции выполняли двумя способами: у 559 больных применяли лапароскопический доступ, у 114 — лапаротомный (в том числе у 43 — мини-доступ). Нагноение хирургической раны после лапароскопической холецистэктомии отмечено у 11 (1,9±0,6%) пациентов, а при использовании лапаротомного доступа — у 9 (7,8±2,5%), то есть в 4,1 раза достоверно чаще ($P < 0,01$). Один случай подпеченочного абсцесса зарегистрирован у пациента после лапароскопической операции, пневмония — у больного, оперированного с применением лапаротомного доступа.

Таблица 1

Структура гнойно-воспалительных осложнений после хирургических вмешательств на органах брюшной полости

Характер осложнений	Количество осложнений	
	абс.	%
Гнойно-воспалительный процесс в области послеоперационной раны	125	88,6±2,7
Несостоятельность анастомозов и внутрибрюшные абсцессы	8	5,7±2,0
Пневмония	4	2,8±1,4
Токсический шок	3	2,1±1,3
Пиелонефрит	1	0,8±0,8
Всего осложнений	141	100,0

Как при остром, так и при хроническом холецистите доля пациентов, оперированных с использованием малоинвазивного лапароскопического доступа, была одинаковой ($P > 0,05$), составила соответственно $80,3 \pm 2,9\%$ (147 пациентов из 183) и $83,1 \pm 1,7\%$ (407 человек из 490). К тому же после лапароскопического вмешательства ни у одного пациента не отмечено нарушения моторики желудочно-кишечного тракта; болевой синдром, требующий назначения наркотических анальгетиков, имел место лишь у 79 ($14,1 \pm 1,5\%$) человек из 559, в то время как после операции с применением лапаротомного доступа болевой синдром приходилось купировать у всех больных. Дренажирование ложа желчного пузыря после лапароскопической холецистэктомии осуществляли в течение 2—3 суток у 300 ($53,7 \pm 2,1\%$) пациентов, после холецистэктомии с использованием лапаротомного доступа — у 109 ($95,6 \pm 1,9\%$).

Из 104 пациентов с осложненной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки 19 ($18,3 \pm 3,8\%$) человек оперированы в плановом порядке, 85 ($81,7 \pm 3,8\%$) — по экстренным показаниям. Из 19 оперированных в плановом порядке у 18 пациентов выполняли селективную проксимальную ваготомию (СПВ), иссечение язвы с дуоденопластикой, у 1 — СПВ с дуоденопластикой. После данного органосохраняющего хирургического вмешательства имели место 2 ($10,5 \pm 7,2\%$) случая осложнений (локальное нагноение раны и послеоперационный анастомозит), которые были успешно излечены консервативно.

Из 85 пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу хронической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией, ушивание места перфорации выполнено у 22 ($25,9 \pm 4,8\%$) человек, иссечение язвы с дуодено- или пилоропластикой — у 52 ($61,2 \pm 5,3\%$), СПВ с иссечением язвы и дуоденопластикой — у 6 ($7,0 \pm 2,8\%$), резекция желудка — у 5 ($5,9 \pm 2,6\%$) пациентов. ИОХВ у оперированных в экстренном порядке отмечены у 10 ($11,8 \pm 3,5\%$) человек и носили разнообразный характер, в частности возникла несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки (1); несостоятельность гастроэнтероанастомоза (1), перфорация острой язвы (1), межпетлевой абсцесс (1), дуоденостаз (1). Нагноение лапаротомной раны отмечено у 2 пациентов, в том числе у 1 — в сочетании с несостоятельностью швов после ушивания язвы двенадцатиперстной кишки. Из 10 осложнений после экстренных операций в 2 случаях (диагностирована перфоративная язва) наступил летальный исход (у одного пациента вследствие постгеморрагической анемии на фоне массивного желудочного кровотечения, у другого — по причине несостоятельности швов после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с развитием синдрома энтеральной недостаточности и абдоминального сепсиса).

У 5 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки отмечали осложнения, не связанные с зоной оперативного вмешательства, в частности алкогольный делирий (1), уретрит с выраженным воспалительным синдромом и явлениями восходящего пиелонефрита (1), правосторонний пневмоторакс после постановки катетера в подключичную вену (1), ре-

акция по типу анафилактического шока на внутривенное введение кваматела (1), реактивный плеврит (1).

Из 700 больных с острым панкреатитом, находившихся в хирургическом отделении с 2001 по 2004 г., консервативное лечение получил 651 ($93,0 \pm 0,9\%$) человек, оперированы 49 ($7,0 \pm 0,9\%$).

С диагностической целью, а также в качестве лечебного мероприятия для дренирования сальниковой сумки и брюшной полости при панкреатогенном перитоните применяли видеолапароскопию и бурсооментоскопию. У 37 ($75,5 \pm 6,1\%$) из 49 пациентов операция начиналась с диагностической лапароскопии. При видеолапароскопической ревизии органов брюшной полости подтверждали наличие или отсутствие очагов стеатонекроза, выпота, признаков желчной гипертензии, гиперемии париетальной и висцеральной брюшины, фибрина. В случае обнаружения выпота вскрывали сальниковую сумку путем рассечения желудочно-ободочной связки, отсасывали ее содержимое, затем устанавливали дренажную трубку. Дренажные трубки также устанавливали в подпеченочное пространство, по боковым каналам и в малый таз. С помощью ниппельной трубки была канюлирована круглая связка печени для подведения антибиотиков и новокаина. При наличии признаков билиарной гипертензии выполняли лапароскопическую холецистэктомию.

Лапаротомический доступ при операции на поджелудочной железе использовали у 24 ($49,0 \pm 7,1\%$) пациентов, у остальных 25 ($51,0 \pm 7,1\%$) человек применяли лапароскопический способ хирургического вмешательства (табл. 2).

На фоне острого панкреатита к моменту выполнения хирургического вмешательства у 8 пациентов возникли следующие осложнения: флегмона забрюшинного пространства (3), абсцесс сальниковой сумки (3), некроз стенки желудка (1) и некроз стенки тонкой кишки (1). У 5 из них хирурги в ходе операции использовали лапаротомический доступ.

В послеоперационный период у 25 ($51,0 \pm 7,1\%$) больных с острым панкреатитом наблюдались осложнения, половину из которых (13 случаев) составили нагноения послеоперационной раны.

Осложнения после хирургического вмешательства с применением лапаротомического доступа встречались в 3,3 раза чаще, чем после лапароскопической операции ($79,2 \pm 8,3\%$ и $24,0 \pm 8,5\%$ соответственно, $P < 0,001$); в 13 ($68,4 \pm 10,9\%$) из 19 случаев наблюдалось нагноение операционной раны, в том числе еще у 2 больных сформировался панкреатический свищ. После лапароскопических операций ИОХВ не возникали, осложнения проявлялись в виде пневмонии (1), кровотечений (2), пиелонефрита (1), инсульта (1). Летальность после операций по поводу острого панкреатита составила $16,3 \pm 5,2\%$ (умерло 8 человек из 49).

Из 46 пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью операции выполнены 26 ($56,5 \pm 7,3\%$) больным, 15 ($57,7 \pm 9,8\%$) из них — в течение первых 6 ч с момента поступления в отделение. В качестве оперативного доступа использовали средне-срединную лапаротомию. Старый операционный рубец ис-

Таблица 2

Вид и объем оперативного вмешательства при остром панкреатите

Вид операции	Количество выполненных операций		Всего	
	лапаротомический доступ	лапароскопический доступ	абс.	%
Холецистэктомия, дренирование брюшной полости	4	1	5	10,2±4,3
Дренирование сальниковой сумки и брюшной полости	17	6	23	46,9±7,1
Дренирование брюшной полости	3	18	21	42,9±7,1

секали, а в случае необходимости разрез продлевали сверху или снизу. Наличие выпота в брюшной полости в ходе хирургического вмешательства установлено у 18 (69,2±9,2%) больных. У всех 26 пациентов во время операции был выявлен спаечный процесс различной выраженности, что и являлось главным критерием в определении объема оперативного вмешательства (разделение спаек осуществляли всем больным). У 3 (11,5±6,2%) пациентов были установлены показания к резекции участка тонкой кишки.

В послеоперационный период осложнения отмечены у 7 (26,9±8,9%) больных: развилась ранняя спаечная кишечная непроходимость, что потребовало выполнения релапаротомии (2); произошло нагноение операционной раны (3); диагностирована острая коронарная недостаточность (1) и острая пневмония (1).

Из 26 человек, оперированных по поводу острой спаечной кишечной непроходимости, осложнения инфекционной природы диагностированы у 4 (15,4±7,2%), у 3 из них — нагноение послеоперационной раны, у 1 — двусторонняя гнойная пневмония. Летальность составила 11,5±8,2% (3 из 26 человек). Причиной смерти явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность (2), двусторонняя гнойная пневмония (1).

Выводы

1. Частота гнойно-воспалительных осложнений после операций на органах брюшной полости в среднем составляет 8,6±0,7%. Наиболее часто они возникают у пациентов, оперированных по поводу острого панкреатита (51,0±7,1%), реже — после операций в связи с острой спаечной кишечной непроходимостью (15,4±7,2%), аппендицитом (10,1±1,0%), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (8,7±2,8%), холециститом (3,3±0,7%).

2. Наиболее частым инфекционным осложнением в области хирургического вмешательства является нагноение послеоперационной раны (наблюдается у 7,3±0,6% пациентов), что составляет 88,6±2,7% в структуре всех зарегистрированных гнойно-воспалительных процессов.

3. Частота развития гнойно-воспалительных осложнений в области хирургического вмешательства зависит от стадии патологического процесса (катаральная или деструктивная форма острого аппендицита, ост-

рый или хронический калькулезный холецистит), способа хирургического доступа (лапароскопический или лапаротомический при холецистите), экстренности операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю. К. // *Вестн. хирургии.*— 2005.— Т. 164, № 3.— С. 107—111.
2. Потапов А. Ф. // *Рос. мед. журн.*— 2008.— № 1.— С. 16—18.
3. Ефименко Н. А. *Инфекции в хирургии: фармакотерапия и профилактика.*— Смоленск, 2004.
4. Tsukada K. et al. // *Am. Surg.*— 2004.— Vol. 70, № 4.— P. 347—351.
5. Рычагов Г. П. // *Мед. новости.*— 2002.— № 1.— С. 68—70.
6. Гуревич А. Р. // *Новости хирургии.*— 1998.— № 2.— С. 38—39.
7. Климович В. В. *Хирургия язвенной болезни желудка.*— Минск, 2006.
8. Николаев Н. Е., Артишевский Л. И., Томашева Л. Н. // *Новости хирургии.*— 1998.— № 2.— С. 105—106.
9. Шорох Г. П. *Острый холецистит.*— Минск, 1997.

Поступила 28.12.10.

FREQUENCY AND STRUCTURE OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN REGION OF SURGICAL INTERFERENCE AFTER OPERATIONS ON GASTROINTESTINAL TRACT ORGANS

N. F. Sivets

Objective. To study the frequency and structure of infectious complications in the region of surgical interference depending on the disease nosological form the operation has been performed for.

Materials and methods. The complications after intra-abdominal operations on gastrointestinal tract organs performed in 1721 patients treated at the Surgical Unit of the 3-rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov of Minsk in 1992 to 2006 were analyzed.

Results. Post-operative complications of infectious etiology were registered in 148 (8.6±0.7%) subjects. Complications were registered most often after operations for acute pancreatitis (in 25 of 49 persons making 51.0±7.1%). Among 26 patients operated for acute spikes caused ileus complications of infectious nature were diagnosed in 4 (15.4±7.2%) subjects. Complications in case of acute appendicitis were determined in 88 (10.1±1.0%) of 869 patients, in case of gastric or duodenal ulcers — 9 (8.7±2.8%) of 104 operated on, in case of cholelithiasis — in 22 (3.3±0.7%) persons.

Conclusion. Post-operative pyoinflammatory complications were determined to develop most often in patients operated on for acute pancreatitis appearing more rarely after the other nosological forms studied. Suppuration of the post-operative wound was found to be the most frequent complication in the region of the surgical interference. The frequency of pyoinflammatory complications development in the region of surgical interference was determined by the pathological process stage, the surgical access method, the operation urgency.

Key words: post-operative complications, infections in the region of surgical interference, suppuration of the post-operative wound.



Ж. А. РЕБЕНОК

РОНКОЛЕЙКИН КАК СРЕДСТВО ИММУНОВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Цель исследования. Анализ иммуноактивного терапевтического действия ронколейкина.

Материал и методы. Описание клинических результатов иммуновосстановительного лечебного влияния ронколейкина в качестве высокоактивного терапевтического средства.

Результаты. Представлены клинические примеры весьма эффективного лечебного действия ронколейкина как универсального иммунореставрационного средства.

Ключевые слова: иммунореставрация, лечебное действие.

Использование с лечебной целью иммунореставрационных средств позволяет достигнуть выздоровления путем восстановления расстроенных болезнью природных сил с помощью преимущественно функционального, а не химиотерапевтического воздействия. Речь идет о стимуляции естественных защитных реакций путем повышения иммунной сопротивляемости организма. Преимущество иммуноактивной терапии сомнений не вызывает, потому что практически все инфекционные, онкологические и радиационные заболевания сопровождаются вторичной недостаточностью иммунитета. Следовательно, состояния вторичной иммунной недостаточности, свойственные этим заболеваниям, являются прямыми показаниями к иммунореактивационной терапии. Профессионально выполненная иммунореставрационная терапия является высокоэффективной, предельно щадящей, финансово не обременительной, для ее реализации не требуется много времени.

Во всех случаях вторичной иммунной недостаточности наблюдается дефицит Т-клеточного звена иммунитета и недостаток эндогенной продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2). Последний обеспечивает размножение всех Т-клеток, так как является ключевым фактором пролиферации Т-лимфоцитов. ИЛ-2 не только восстанавливает количество клеток, обеспечивающих естественную и приобретенную иммунологическую резистентность организма, но и увеличивает их функциональную активность, в частности цитотоксичность специфических и натуральных киллеров, а также активированных моноцитов. Следовательно, для лечения вторичной иммунной недостаточности наиболее адекватным препаратом должен быть функциональный аналог ИЛ-2 [5, 11, 19].

Поэтому в 1995 г. в Санкт-Петербургской лаборатории биохимической генетики был получен полный структурный аналог эндогенного ИЛ-2, способный восполнять дефицит ИЛ-2 и воспроизводить его иммуноактивные действия. Указанный препарат впо-

следствии был назван «ронколейкином». Восстанавливая содержание Т-клеток, ронколейкин (ИЛ-2) повышает активность противобактериального, противовирусного, противогрибкового и противоопухолевого иммунитета [5, 19].

Как большинство цитокинов, ронколейкин не имеет абсолютных противопоказаний, что позволяет использовать его в дозах, значительно превышающих физиологические. Относительными противопоказаниями при использовании ронколейкина являются беременность, декомпенсированная сердечная и почечно-печеночная недостаточность, а также онкометастазы в головной мозг.

Ронколейкин выпускается в виде порошка в ампулах по 1 мг (1000000 МЕ), 0,5 мг (500000 МЕ), 0,25 мг (250000 МЕ). Доза 0,5 мг является вполне адекватной при лечении таких заболеваний, как сепсис, герпетический энцефалит и др., то есть наиболее тяжелых и опасных. Перед употреблением ронколейкин растворяют в 0,9% NaCl с добавлением 5—8 мл 15% сывороточного альбумина. При растворении содержимого ампулы ронколейкина в 400 мл 0,9% NaCl (объем капельницы) с добавлением 0,15% сывороточного альбумина удельная активность ронколейкина возрастает практически в 10 раз [1, 19].

Однако получение 5,0—8,0 мл 15% альбумина может оказаться достаточно хлопотным, а вводить ронколейкин бывает необходимо *ex tempore*, поэтому чаще приходится использовать ронколейкин без добавления 15% альбумина, однако при этом клинически заметного изменения терапевтического действия ронколейкина не наблюдается.

Используются все возможные и доступные способы введения ронколейкина.

Наиболее эффективным является внутривенное введение. При тяжелых заболеваниях ронколейкин вводят внутривенно капельно медленно в течение 4—6 ч. Побочные действия при внутривенном введении ронколейкина не зарегистрированы. Кратковременный гриппоподобный синдром, который может наблюдаться, является не побочным, а прямым действием препарата. Дополнительного лечения не требуется, симптомы проходят без последствий [5, 19].

Применяется также подкожное введение. После растворения содержимого ампулы в 2—3 мл физиологического раствора препарат вводят в 2—3 точки подкожно. Необходимо подчеркнуть, что подкожное введение очень болезненно.

Допустимо местное применение в виде введения в полости (плевру, мочевого пузыря и другие).

Пероральный прием практикуется при лечении диарейных инфекций, в особенности при их затянувшихся формах, а также для лечения иных нетяжелых, но достаточно неприятных заболеваний, например при юношеской угревой сыпи [5, 11, 19].

Результативность перорального применения ронколейкина, конечно, ниже, но проще.

Ронколейкин (ИЛ-2) перерегистрирован в Республике Беларусь в 2003 г. и включен в «Протоколы (стандарты) исследования и лечения больных в амбулаторных и стационарных условиях». Однако действие ронколейкина более эффективно, если руководствоваться не заранее назначенными стандартами («Протоколами лечения»), а клиническим состоянием больного.

Так, если при герпетической инфекции заболевание проявляется единичными везикулами на губах 1—2 раза в полугодие, то, хотя герпетическая инфекция включена в «Протоколы лечения», показания для применения ронколейкина отсутствуют. Тогда как при ежемесячных обострениях и особенно при опасных осложнениях данной инфекции, например при герпетическом энцефалите, использование ронколейкина становится обязательным и экстренным.

Лечение герпесвирусной инфекции затруднено тем, что после заражения герпетические вирусы пожизненно персистируют в организме инфицированного в состоянии латенции, сохраняя способность к реактивации и вызывая рецидивы заболевания. Противовирусные химиопрепараты (ацикловир, фамвир и др.) не предотвращают рецидивов заболевания и не обладают иммунокорректирующим действием, тогда как ронколейкин способствует коррекции иммунных нарушений как в фазу реактивации, так и в фазу латенции. Поэтому использование ронколейкина целесообразно на различных стадиях герпесвирусной инфекции — как в острый период, так и на стадии латентности. Следовательно, показания к терапевтическому применению ронколейкина при герпесвирусной инфекции определяются исключительно клиническим состоянием больного [19, 25].

Только при сепсисе ронколейкин необходимо применять во всех случаях без исключения, потому что сепсис развивается при интенсивном и весьма опасном угнетении иммунной системы, особенно при наиболее злокачественных его формах (менингосепсис, гинекологический послеабортный сепсис, раневой посттравматический сепсис и др.). Диагноз «сепсис» одновременно означает как наименование заболевания, так и указание на опасную иммунную недостаточность в связи с сепсисом. Именно поэтому сепсис является прямым показанием для терапевтического применения ронколейкина. Среди показаний к применению ронколейкина следует назвать также и инфекционно-токсический (сепсисный) шок [4, 11, 23, 24]. При всех иных обстоятельствах показания к применению ронколейкина определяются не диагнозом, а исключительно клинической ситуацией.

Ронколейкин, как нетрудно убедиться, имеет весьма привлекательную терапевтическую универсальность: повышает защитную (протективную) и восстановительную (репарационную) функции иммунитета, восстанавливает количество иммунных клеток и их должную функциональную активность, что способ-

ствует выздоровлению, в том числе и в таких случаях, которые до применения ронколейкина были абсолютно летальными [4, 5, 11, 14, 19, 23, 24].

Ронколейкин успешно использовали при лечении самых различных как крайне тяжелых, так и менее тяжелых, но достаточно серьезных заболеваний.

Приводим клинические примеры.

1. *Б о л ь н а я Р., 4 года, в 2005 г. перенесла острый диарейный сальмонеллез. Из кала выделена S. enteritidis. Заболевание закончилось полным клиническим выздоровлением, но сальмонелла продолжала выделяться, несмотря на повторные курсы целенаправленной антибиотикотерапии, из-за чего переболевшая на могла посещать детский сад. Ронколейкин применен per os в дозе 0,5 мг разово. Выделение S. enteritidis прекратилось. Каких-либо побочных действий при этом у больной не отмечено.*

2. *Проведено лечение нескольких юношей и девушек с обильной угревой сыпью на коже лица. Наличие указанной сыпи воспринималось пострадавшими настолько болезненно, что вызывало тревогу их родителей, которые и обратились за медицинской помощью. Ронколейкин использовали per os по 0,5 мг/сут трижды с интервалом 3—5 сут. Использовали также антибиотик местного действия мупироцин (бактробан) для обработки высыпаний на лице. В одних случаях сыпь исчезала полностью, в других уменьшалась настолько, что почти не беспокоила пациентов. Обострение наступало как через 3, так и через 6 мес, поэтому лечение приходилось повторять. Побочных влияний ронколейкина у больных не отмечено.*

3. *Б о л ь н а я Л., 27 лет, пациентка психиатрической больницы. В 2003 г., находясь в больнице, заболела корью, осложнившейся коревым энцефалитом. При осмотре установлена мозговая кома с полным отсутствием сознания. Внутренние органы без патологических изменений. Больная находилась в реанимации, получала синдромальную терапию, однако состояние не улучшалось. К проводимому лечению дополнительно назначен ронколейкин трижды по 0,5 мг/сут в 400 мл изотонического NaCl при медленном вливании в течение 4 ч, с интервалом одни сутки. После первого вливания ронколейкина у больной стали появляться признаки сознания, после второго она пришла в сознание, но оставалась неадекватной, после третьего — сознание ясное. Наступило клиническое выздоровление относительно коревого энцефалита.*

4. *Б о л ь н о й Т., 19 лет, военнослужащий. Поступил в окружной военный клинический госпиталь 28.11.97 на 3-й день болезни. Состояние при поступлении очень тяжелое. Пациент находился в протрации. В правом углу рта обнаружена корочка на месте гнойничка и инфильтрат в тканях размером 1,5×1,5 см, резкий отек и деформация правой половины лица. Веки правого глаза резко отечны, открыть глаза пациент не мог. Одышка, число ды-*

ханий 35/мин. Пульс 115/мин, АД 100/65 мм рт. ст. Температура тела 39,2°C. Выражен менингеальный синдром. Определялся гепатолиенальный синдром. Диагноз при поступлении: острый сепсис, септикопиемия (менингит, двусторонняя инфильтративная пневмония, правосторонний плеврит). Назначен цефтриаксон 2,0 г внутримышечно 1 раз в сутки с 28.11.97; ронколейкин 1 мг (1 млн МЕ) внутривенно капельно 2 раза с интервалом 3 сут. Наступило полное выздоровление, 29.12.97. переведен в отделение реабилитации.

Следует подчеркнуть, что до разработки ронколейкина данное заболевание относилось к летальным [23, 24].

5. Б о л ь н о й К., 40 лет. Диагноз: хронический гепатит С с высокой клинической и биохимической активностью. Хронический вирусный гепатит С диагностирован у больного в 1993 г. При осмотре в 2000 г. жаловался на слабость, тупые боли в животе в правом подреберье. Объективно: гепатомегалия — печень плотная, край печени болезненный, определяется на уровне пупка. Содержание АЛТ в 3 раза выше нормальных значений. Фиброз печени III степени. У больного обнаружен генотип 1b вируса гепатита С. Назначен курс нативного интерферона в течение 12 мес, ремиссия не получена; курс интрона А с рибавирином в течение 12 мес, улучшение не наступило. В 2001 г. назначен ронколейкин в виде 20 внутривенных инфузий по 4 ч каждая. Лечение проводили на протяжении 2,5 мес. При осмотре в 2001 г. жалобы отсутствовали, самочувствие удовлетворительное. Сохранялся положительный результат ПЦР на ВГС, поэтому повторно выполнено по 8 внутривенных вливаний ронколейкина в прежней дозировке в течение 3 лет. Наступила стойкая ремиссия. При осмотре в 2004 г. пациент жалоб не предъявлял, самочувствие удовлетворительное. Объективно: печень ниже реберной дуги на 1—1,5 см с умеренным уплотнением, край печени безболезненный. Биохимические показатели стабильно нормальные. Сохранялся положительный результат ПЦР на ВГС. Больной приступил к работе с полным рабочим днем. Ввиду наступившей стойкой ремиссии активное лечение в настоящее время не проводится.

ИЛ-2 является регуляторным цитокином, способным восстанавливать нарушения Т-клеточного иммунитета, поэтому препарат «Ронколейкин» как аналог ИЛ-2 представляется наиболее перспективным иммуномодулятором в комбинированной терапии хронического гепатита С. Терапевтический эффект ронколейкина при хроническом гепатите С производит еще более убедительное впечатление при учете отдаленных результатов. Так, через год после лечения ХГС ронколейкином в комбинации с ИФН-альфа-2а число больных с нормализовавшимся уровнем АЛТ и негативацией результата ПЦР почти в 2 раза превысило

их количество по сравнению с таковым непосредственно после окончания лечения [9, 15].

Приведенные примеры наглядно демонстрируют универсальность терапевтического действия ронколейкина в качестве активного иммунореставрационного средства.

Многолетний опыт применения ронколейкина для лечения не только сепсиса, гнойно-воспалительных, инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей, а также и других заболеваний подтвердил его высокую эффективность, безопасность, терапевтическую надежность и универсальность [3—10, 16, 18, 19, 26].

При тяжелой механической травме (огнестрельные и взрывные ранения), когда происходит тотальное угнетение функций иммунитета, ронколейкин использовали как средство превентивной противошоковой, а также и иммуновосстановительной терапии в виде 2 внутривенных вливаний по 0,5 мг (500000 МЕ) в 400 мл изотонического раствора NaCl с 15% альбумином через 2—4 сут в каждом случае. Летальность снизилась на 30%. Ни один из пострадавших не погиб от сепсиса, тогда как в контрольной группе летальность от сепсиса составила 85,7%, что подчеркивает как противошоковое, так и иммунореставрационное действие ронколейкина [19, 20].

Хроническое течение туберкулезного процесса обусловлено и предопределено воздействием туберкулезного возбудителя с характерной для туберкулеза вторичной иммунной недостаточностью. В последующем непосредственным следствием и фактором развития прогрессирующего туберкулеза легких становится вторичная иммунная недостаточность. При хронически прогрессирующем туберкулезе легких протективная и репаративная недостаточность иммунитета приобретает стойкий характер, усугубляется по мере прогрессирования и распространения туберкулезного процесса и проявляется нарушением клеточного звена иммунитета. Следовательно, для терапевтического использования ронколейкина при туберкулезе имеются прямые и конкретные показания.

Ронколейкин позволяет практически в 2 раза повысить эффективность лечения больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких. Специфическая противотуберкулезная терапия в сочетании с ронколейкином на треть более эффективна, чем аналогичная терапия без иммунокоррекции ронколейкином [2, 7, 8].

При ВИЧ-инфекции наилучшие результаты получены при антиретровирусной химиотерапии в комбинации с иммунотерапией ИЛ-2 и ИФН. При сравнении ИЛ-2 и ИФН результат с ИЛ-2 оказался достоверно лучше. Комбинированная антиретровирусная терапия с иммунотерапией препаратами ИЛ-2 имеет достоверное преимущество в сравнении с изолированным антиретровирусным лечением как относительно прогноза ВИЧ-инфекции, так и осложнений и побочных эффектов в процессе лечения.

Применение ронколейкина при ВИЧ-инфекции на стадиях 2А—3Б безопасно и переносится пациентами без значимых побочных реакций. Введение ронколейкина возможно подкожно и внутривенно, что создает дополнительные преимущества при лечении ВИЧ-инфицированных как в амбулаторных, так и в больничных условиях [13, 21].

Онкологические заболевания возникают, как известно, в связи с недостаточностью противоопухолевого иммунитета. Необходимость у онкологических больных оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии, гормональной и глюкокортикоидной терапии приводит к усугублению иммунной недостаточности, что вызывает угрозу опасных инфекционных осложнений и рецидива опухоли или появления новой. Иммунные расстройства при злокачественных опухолях носят комбинированный характер, характеризуются снижением количественных и функциональных показателей преимущественно Т-клеточного звена иммунитета, и поэтому требуется специальная компенсация иммуноактивными препаратами.

Ключевым медиатором иммунного ответа в противоопухолевой защите организма является ИЛ-2. Его действие проявляется активацией пролиферации Т-лимфоцитов, стимуляцией цитолитической активности НК-клеток, секрецией гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов, активацией продукции В-клетками иммуноглобулинов, ФНО и др. Поэтому рекомбинантный ИЛ-2 (ронколейкин) оказался высокоэффективным при комплексном лечении иммунозависимых опухолей, в частности рака мочевого пузыря, меланомы, почечноклеточного рака и отдельных видов опухолей мозга.

Применение ронколейкина оказалось весьма эффективным при поверхностном раке мочевого пузыря, метастатических поражениях плевры, иных злокачественных поражениях (немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, яичников, пищевода), а также при воспалительных процессах в плевре после лучевой терапии. Ронколейкин с успехом применяли также для лечения гемобластом, меланом, в том числе увеальных, колоректального рака и онкогематологических заболеваний. Хотя зарубежные и отечественные формулировки показаний для лечения злокачественных опухолей дословно не совпадают, использование ронколейкина как обязательного средства противоопухолевой терапии сомнений не вызывает ни в западной, ни в отечественной медицине.

Применение ронколейкина для лечения онкологических заболеваний достоверно способствует уменьшению метастазирования, улучшению качества и продолжительности жизни онкологических больных [3, 16, 22, 28].

Весьма эффективным оказалось терапевтическое действие ронколейкина при одном из наиболее распространенных в настоящее время заболеваний — внебольничной пневмонии (ВП). Так, у больных ВП,

получавших ронколейкин на фоне общепринятой терапии, в 2 раза быстрее снижалась до нормальных значений температура тела, нормализовывалась аускультативная легочная симптоматика к 5—6-му дню, тогда как в группе сравнения — к 9-му дню. Признаки интоксикации к 3-му дню исчезали у 80% больных, получавших ронколейкин, и лишь у 6,7% пациентов из группы сравнения. В основной группе больных, получавших ронколейкин, интерстициальные и инфильтративные изменения в легких подвергались обратному развитию к 14—16-му дню лечения у 76,7% пациентов, тогда как в группе сравнения лишь у 26,7%. Включение ронколейкина в комплексную терапию приводило к снижению летальности больных ВП в 2 раза (летальность в основной группе — 13%, в группе сравнения — 26%) и сокращению сроков лечения больных ВП в стационаре (на 3,2 койко-дня) [17].

Универсальное терапевтическое действие ронколейкина наглядно проявляется при его использовании в педиатрической практике. Так, у новорожденных с хирургическим сепсисом введение ронколейкина приводило к снижению летальности в 2005 г. в 2,7 раза, в 2006 г. — в 2,8 раза по сравнению с таковой в группе сравнения.

При пневмониях различной этиологии (бактериальная, хламидийная, микоплазменная и смешанная) использование ронколейкина приводило к ускорению нормализации температуры тела, исчезновению интоксикации, аускультативной и рентгенологической симптоматики в легких и способствовало снижению летальности в 5 раз.

У детей, часто болеющих воспалительными инфекциями респираторного тракта, а также гнойными синуситами, обнаружено наличие вторичного иммунодефицита, поэтому иммунокоррекция ронколейкином была использована как патогенетически обоснованная. В случае получения ронколейкина в 6—10 раз сокращался период субфебрилитета, достоверно снижалось число рецидивов заболевания и в 2—3 раза снижался дисбаланс иммунологических показателей.

Терапия ронколейкином оказалась высокоэффективной при лечении псевдотуберкулезной инфекции (выздоровление в 100% случаев, тогда как в группе сравнения рецидивы наблюдались у 20% больных).

При острых кишечных диарейных инфекциях (сальмонеллез, шигеллез Флекснера и Зонне, стафилококковый энтероколит) положительный эффект от применения ронколейкина наблюдался уже в 1-е сутки лечения, в том числе предотвращалась хронизация указанных инфекций. Препарат хорошо переносится детьми любого возраста.

Весьма эффективной оказалась иммунокорригирующая терапия ронколейкином у детей, болеющих серозным менингитом, герпесвирусной инфекцией и вирусными гепатитами. Лечение детей в возрасте от 3 до 16 лет, больных ВГВ с прогрессивным течением, позволяет добиться полной первичной ремиссии

в 100% случаев, у больных ВГС первичная биохимическая ремиссия получена в 85% случаев, вирусологическая ремиссия — в 70%. Ронколейкин вводили внутривенно 2 раза в неделю в течение 8 нед в 200 мл физиологического раствора [6, 9, 15].

В подтверждение универсального лечебного действия ронколейкина может служить его эффективное использование для иммунотерапии при гинекологических заболеваниях: бесплодии, аденомиозе, наружном генитальном эндометриозе, рецидивирующих вульвовагинальных кандидозах, урогенитальном женском хламидиозе и микоплазмозе, дисплазии шейки матки.

Таким образом, терапевтическая универсальность ронколейкина сомнений не вызывает, речь идет только о том, как наиболее целесообразно использовать ронколейкин для достижения максимального терапевтического действия.

При специальном изучении терапевтического действия ронколейкина легко убедиться в том, что его лечебная универсальность наиболее наглядно и убедительно проявляется при сугубо индивидуальном использовании в зависимости от клинического своеобразия каждого случая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабченко И. В., Егорова В. Н., Лебедев М. Ф. и др. Рекомбинантный интерлейкин-2 человека.— СПб., 2001.
2. Будрицкий А. М., Самцов В. С., Кучко И. В. // Иммунология, аллергология, инфектология.— 2000.— № 3.— С. 75.
3. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.— Киев, 1998.
4. Гринев М. В., Громов М. И., Цыбин А. К. // Анестезиология и реаниматология.— 1994.— № 6.— С. 25—28.
5. Гусева С. А., Курищук К. В. Клинико-иммунологические аспекты использования ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике.— Киев, 2002.
6. Егорова В. Н., Бабченко И. В., Дегтярева М. В., Попович А. М. Интерлейкин-2: Опыт клинического применения в педиатрической практике.— СПб., 2008.
7. Елькин А. В., Кноринг Б. Е., Иванова Л. А. и др. Комплексное лечение туберкулеза легких с применением ронколейкина.— СПб., 2002.
8. Елькин А. В., Арчакова Л. И., Басек Т. С. и др. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулеза легких: Пособие для врачей.— СПб., 2008.
9. Журкин А. Т., Фурсов С. П., Маркова В. М. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2001.— № 5.— С. 28—31.
10. Иммунотерапия в гинекологии: Сб. статей.— СПб., 2007.
11. Козлов В. К. Ронколейкин: биологическая эффективность, иммунокорректирующая и клиническая эффективность.— СПб., 2002.
12. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата ронколейкин: Пособие для врачей.— СПб., 2001.
13. Козлов В. К., Егорова В. Н. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммунотерапии цитокинами.— СПб., 2001.
14. Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т. и др. // Иммунология, аллергология, инфектология.— 2001.— № 2.— С. 19—35.
15. Мицура В. М., Жаворонок С. В., Красавцев Е. Л. Применение ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С: Методич. рекомендации.— Гомель, 2004.
16. Молчанов О. Е., Попова И. А., Козлов В. К., Карелин М. И. Современные тенденции в иммунотерапии злокачественных опухолей.— СПб., 2001.
17. Мусалимова Г. Г., Карзакова Л. М., Саперов В. Н. Внебольничные пневмонии: Пособие для врачей / Под общ. ред. А. Г. Чучалина.— СПб., 2006.
18. Никулин Л. А., Боровиков О. В., Левченко Л. А. и др. // Мед. иммунология.— 2001.— Вып. 3, № 1.— С. 95—98.
19. Попович А. М., Егорова В. Н. Интерлейкин-2: Опыт клинического применения.— СПб., 2006.
20. Попович А. М., Симбирцев А. С., Соловьев А. Г., Смирнов М. Н. // Мед. иммунология.— 2000.— Вып. 2, № 2.— С. 231.
21. Попович А. М. Иммунотерапия при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2.— СПб., 2004.
22. Попович А. М., Смирнов М. Н., Карелин М. И. // Материалы симпозиума «Ронколейкин — рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний».— Гомель, 2000.— С. 8—12.
23. Ребенко Ж. А., Белега С. П. // Мед. вестн. Украины.— 2002.— № 5.— С. 6—7.
24. Ребенко Ж. А., Дорофеенко В. М., Лукьянов Н. В. и др. // Материалы Респ. науч.-практ. конф. «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных болезней».— Гомель, 2001.— С. 259—263.
25. Серебряная Н. В., Егорова В. Н. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: Пособие для врачей.— СПб., 2007.
26. Скорородкина О. В., Горбунова Н. В., Дычек А. В. // Мед. иммунология.— 2000.— Вып. 2, № 2.— С. 233.
27. Brune M., Hellstrand K. // Br. J. Haematol.— 1996.— Vol. 92.— P. 620.
28. Cortes J. E., Kantarjian H. M., O'Brien S., et al. // Cancer.— 1999.— Vol. 85.— P. 1506.

Поступила 19.10.09.

RONCOLEUKIN AS MEANS FOR IMMUNITY RESTORING THERAPY

Zh. A. Rebenok

Objective. Analysis of Roncoleukin therapeutic effect on immunity.
Materials and methods. Description of clinical results of Roncoleukin therapeutic effect on immunity obtained while applying the drug as a highly active therapeutic means.
Results. Some clinical cases of Roncoleukin highly efficient therapeutic action as a universal immunity restoring preparation are presented.
Key words: immunity restoration, therapeutic action.



Э. А. ЖАВРИД, Н. Б. ЕРМАКОВ, Е. В. БАРАНОВ,
И. Н. ЖУРАВКИН

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БЕВАЦИЗУМАБОМ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова

Цель исследования. Изучить эффективность применения бевацизумаба при комбинированной химиотерапии метастатического колоректального рака.

Материал и методы. Представлены результаты лечения больных распространенным колоректальным раком в период с февраля 2006 г. по май 2010 г. на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Химиотерапию в комбинации с бевацизумабом получил 91 пациент: 31 больному препарат назначали в составе первой линии лечения, 60 — во второй (и последующих).

Результаты. Клиническая эффективность бевацизумаба в комбинированной химиотерапии составила 46,2%. В 65,9% случаев наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Препарат эффективен как в первой, так и во второй (и последующих) линиях лечения.

Заключение. Включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию метастатического колоректального рака впервые позволило приблизить медиану общей выживаемости к двум годам.

Ключевые слова: химиотерапия, бевацизумаб, метастатический колоректальный рак.

Проблема лечения больных метастатическим колоректальным раком является одной из наиболее острых в онкологии. В странах Европы в структуре онкологической заболеваемости эта патология составляет от 10 до 15% (в среднем 12,9%), в структуре смертности от рака — на втором месте. Гиподинамия, избыточный вес, «западная диета», для которой характерны избыток животных жиров и недостаток свежих овощей и фруктов, — все это привело к тому, что и в нашей стране колоректальный рак стал третьей по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин (после рака легкого и желудка) и второй у женщин (после рака молочной железы) [1].

В случае выявления болезни на ранних стадиях 5-летняя выживаемость после хирургического лечения достаточно высока — до 90%, однако следует отметить, что у 20—25% пациентов отдаленные метастазы выявляются уже в момент установления диагноза, еще у 25—35% — диагностируются в дальнейшем. Даже при использовании всех современных возможностей локального лечения (хирургическое, лучевое, эндоваскулярное, различные методики абляции метастатических очагов) и химиотерапии 5-летняя выживаемость больных метастатическим раком не превышает 10—20%. Таким образом, более половины пациентов с диагностированным колоректальным раком в ходе болез-

ни нуждаются в проведении системной химиотерапии, целью которой является не излечение, а продление жизни и улучшение ее качества [14].

Прогресс в химиотерапии больных метастатическим колоректальным раком в последнее десятилетие впечатляет. После «застоя», который пришелся на вторую половину прошлого века, когда медиана выживаемости для этой категории больных была в пределах 12—13 мес и непосредственный эффект не превышал и 20% [2], появление в клинической практике «классических» цитостатиков (оксалиплатин и иринотекан) позволило приблизить показатель общей выживаемости к полутора годам [12], а недавнее внедрение в схемы химиотерапии препаратов таргетной терапии (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб) позволило преодолеть двухлетний рубеж [7, 10, 13].

Среди препаратов таргетной терапии вклад бевацизумаба (авастин) в увеличение общей выживаемости наиболее весом. Доказана его эффективность в стандартных комбинациях как первой, так и второй линии лечения, при этом терапевтическое действие бевацизумаба не зависит от наличия KRAS-мутаций, что выгодно отличает его от двух других таргетных препаратов, используемых в лечении больных метастатическим колоректальным раком.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и ингибирующее его активность. Таким образом исключается восприятие сигнала соответствующими рецепторами эндотелиальных клеток и, соответственно, подавляется процесс неоангиогенеза, который необходим для роста злокачественной опухоли, размеры которой превышают 2 мм. Иначе говоря, мишенью бевацизумаба является не собственно опухолевая клетка, а эндотелиальная клетка кровеносных сосудов, питающих опухоль. Препарат ингибирует рост новых сосудов в опухоли, вызывает регрессию незрелых сосудов, а также нормализует архитектуру существующей сосудистой сети опухоли, что способствует более эффективной доставке «классических» цитостатиков [3].

Такой механизм действия предполагает универсальность воздействия на многие формы рака. Действительно, вслед за колоректальным раком эффективность бевацизумаба была доказана в лечении больных метастатическим почечно-клеточным раком, немелкоклеточным раком легкого, распространенным раком молочной железы, глиобластомами. Многочисленные исследования продолжаются и в настоящее время [11].

Способность бевацизумаба увеличивать выживаемость больных метастатическим колоректальным раком впервые была доказана F. Kabbinavar и соавт. [8]. Добавление бевацизумаба к комбинации 5-фторурацила и лейковорина позволило повысить как медиану

времени до прогрессирования опухолевого процесса (с 5,2 до 9,0 мес), так и медиану общей выживаемости (с 13,8 до 21,5 мес). В этом же исследовании продемонстрировано, что увеличение дозы бевацизумаба с 5 до 10 мг/кг массы тела не повышает эффективность лечения. Результаты исследования были опубликованы в 2003 г., а уже в 2004 г. применение препарата в лечении больных распространенным колоректальным раком было одобрено Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Следующим шагом стало более масштабное исследование (209 пациентов). Достоверность различий подтверждена: медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес в группе стандартного лечения и 9,2 мес в группе пациентов, получавших дополнительно бевацизумаб, медиана общей выживаемости — 12,9 мес и 16,6 мес соответственно. Удалось добиться и увеличения непосредственного эффекта с 15 до 26% [9].

Дальнейшие исследования оценивали эффективность включения бевацизумаба в трехкомпонентные схемы лечения, то есть те, которые кроме 5-фторурацила и лейковорина содержат иринотекан или оксалиплатин. Н. Hurwitz и соавт. провели исследование, в котором комбинация 5-фторурацил, лейковорин, иринотекан (IFL) в сочетании с бевацизумабом сравнивалась со стандартной IFL плюс плацебо, а также с комбинацией 5-фторурацил, лейковорин и бевацизумаб (набор пациентов в последнюю группу был прекращен досрочно). В результате комбинация IFL с бевацизумабом оказалась статистически значимо эффективнее стандартной IFL по всем показателям: медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса составила 10,6 мес и 6,2 мес соответственно, медиана общей выживаемости — 20,3 мес и 15,6 мес, непосредственный эффект — 44,8% и 34,8% [6].

Наконец, исследование В. Giantonio и соавт. в отношении включения бевацизумаба в комбинацию FOLFOX-4 (в качестве второй линии химиотерапии больных метастатическим колоректальным раком) также продемонстрировало достоверность различий по всем основным показателям перед комбинацией FOLFOX-4 плюс плацебо: медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса составила 7,3 мес и 4,7 мес соответственно, медиана общей выживаемости — 12,9 мес и 10,8 мес, непосредственный эффект — 22,7% и 8,6% [4]. Пациенты третьей рандомизационной группы в этом исследовании получали монотерапию бевацизумабом, однако результаты значительно уступали тем, что были достигнуты в группе комбинированной химиотерапии.

Таким образом, бевацизумаб доказал свою эффективность в лечении больных метастатическим колоректальным раком в составе фторпиримидинсодержащих режимов как первой, так и второй линии и в настоящее время рекомендуется к применению как европейскими (ESMO), так и североамериканскими (NCCN) стандартами лечения [5, 11, 14].

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов применения бевацизумаба в лечении больных распространенным колоректальным раком в период с февраля 2006 г. по май 2010 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦ ОМР).

Химиотерапию в комбинации с бевацизумабом получил 91 пациент с распространенными формами колоректального рака (40 мужчин, 51 женщина). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. Во всех случаях имелась макроскопически определяемая опухоль и, как правило, отдаленные метастазы. Средний возраст пациентов составлял 56,8 года. В 31 случае бевацизумаб назначали в составе комбинаций первой линии, в 60 случаях — во второй (и последующих) линии лечения.

В большинстве случаев (48 пациентов) бевацизумаб вводили в комбинации с оксалиплатинсодержащими схемами химиотерапии (FOLFOX-4 или XELOX). В остальных случаях бевацизумаб применяли совместно с иринотекансодержащими курсами химиотерапии (22 пациента) или с монотерапией фторпиримидинами, в том числе пероральными.

Результаты и обсуждение

Непосредственный эффект лечения, представляющий собой сумму полных и частичных регрессий опухоли, составил 20,9%. Еще в 65,9% случаев наблюдалась стабилизация опухолевого процесса, причем в 25,3% случаев ее длительность на фоне лечения превышала 6 мес. Таким образом, клиническая эффективность лечения (случаи, когда наблюдался непосредственный эффект и длительная стабилизация) с использованием бевацизумаба составила 46,2%.

Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, что несколько меньше, чем в ключевых исследованиях, продемонстрировавших эффективность бевацизумаба в лечении больных распространенным колоректальным раком (рис. 1). Это объясняется тем, что в них препарат назначали либо в течение 6 мес, либо до прогрессирования, а в некоторых случаях бевацизумаб продолжали применять и после прогрессирования опухолевого процесса. В РНПЦ ОМР бевацизумаб назначали, как правило, в ходе 6 курсов химиотерапии, что для комбинаций FOLFOX-4 или FOLFIRI составляет 3 мес. В ряде случаев препарат назначали повторно уже после возобновления опухолевого роста.

Такая практика оправдала себя, о чем свидетельствуют показатели общей выживаемости — медиана составила 25,7 мес, что даже несколько превышает показатели рандомизированных исследований, ставших основой клинического применения бевацизумаба (рис. 2). Медиана общей выживаемости — своеобразный интегральный показатель, характеризующий эффективность оказания лечебной помощи данной

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	Количество больных, %
Количество пораженных метастазами областей:	
1	34,0
2	44,0
3 и более	22,0
Локализация метастазов:	
печень	70,3
легкие	46,2
брюшина	36,3
лимфатические узлы	24,2
яичники	8,8
другое	13,2
Степень дифференцировки:	
G1	13,2
G2	56,0
G3	23,1
нет данных	7,7

категории больных в целом, включая проводимое лекарственное лечение, паллиативные операции (в том числе и полное удаление отдаленных метастазов) и другие способы локальных воздействий. Полученный результат свидетельствует о том, что весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, проводимых в РНПЦ ОМР в отношении больных метастатическим колоректальным раком, соответствует уровню современной онкологии.

Оценивая эффективность применения бевацизумаба, необходимо рассмотреть две ситуации его назначения — использование препарата в комбинациях первой и второй (и последующих) линий лечения. Показатели непосредственного эффекта значительно выше в тех ситуациях, когда препарат назначали вместе с цитостатиками первой линии лечения (32,2% больных, однако основной показатель — выживаемость больных — практически одинаков (табл. 2). Это касается и времени до прогрессирования опухолевого процесса (при применении бевацизумаба в первой и второй (и последующих) линиях лечения медиана составила 6,5 мес и 5,5 мес соответственно), а главное — общей выживаемости (медиана составила 26,9 мес и 25,5 мес соответственно) (рис. 3—6).

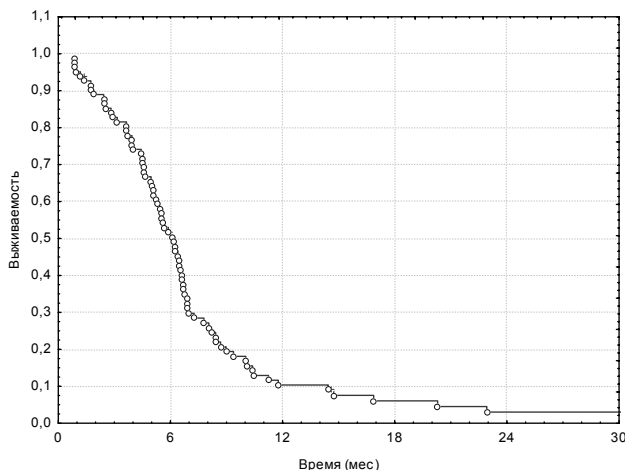


Рис. 1. Время до прогрессирования (n=91)

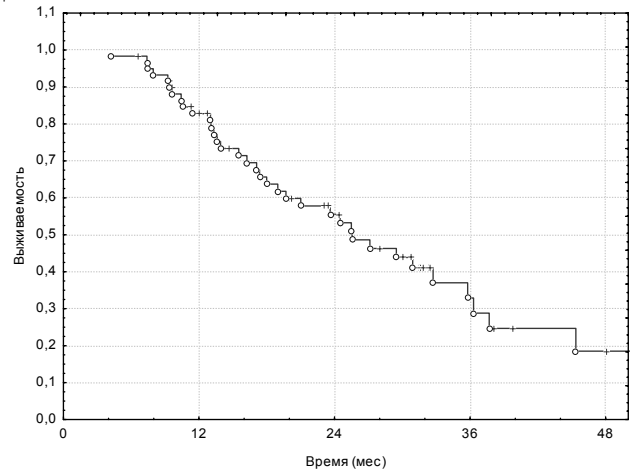


Рис. 2. Общая выживаемость

Таблица 2

Эффективность химиотерапии бевацизумабом

Показатель	Количество больных, %	
	первая линия (n=31)	вторая (и последующие) линия (n=60)
Непосредственный эффект:		
полная регрессия	3,2	1,7
частичная регрессия	29,0	13,3
Стабилизация опухолевого процесса	64,5	66,7
Прогрессирование опухолевого процесса	0,0	11,7
Невозможно оценить	3,2	6,7

Таким образом, включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию больных распространенным колоректальным раком стало шагом вперед в лечении этой крайне неблагоприятной в прогностическом плане категории пациентов. Достигнутые результаты позволяют говорить о том, что за последнее десятилетие колоректальный рак перешел из разряда химиорезистентных опухолей в группу опухолевых заболеваний, при которых систематическое проведение химиотерапии позволяет добиться длительной выживаемости при хорошем качестве жизни. Напомним, что для метаста-

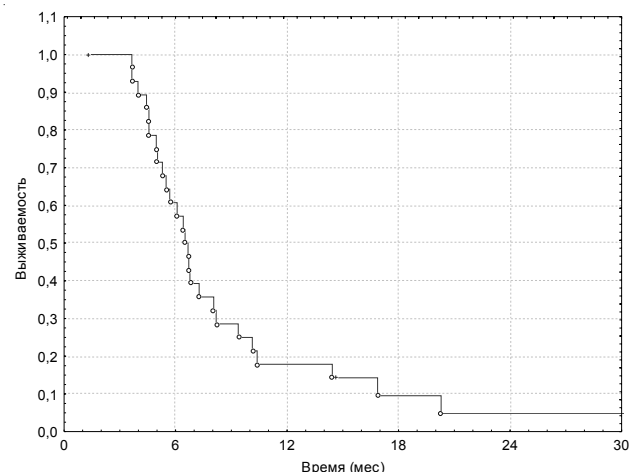


Рис. 3. Время до прогрессирования при применении бевацизумаба в первой линии лечения

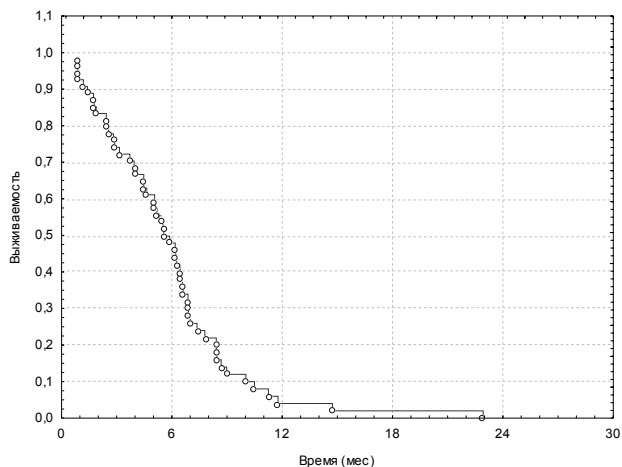


Рис. 4. Время до прогрессирования при применении бевацизумаба во второй (и последующих) линии лечения

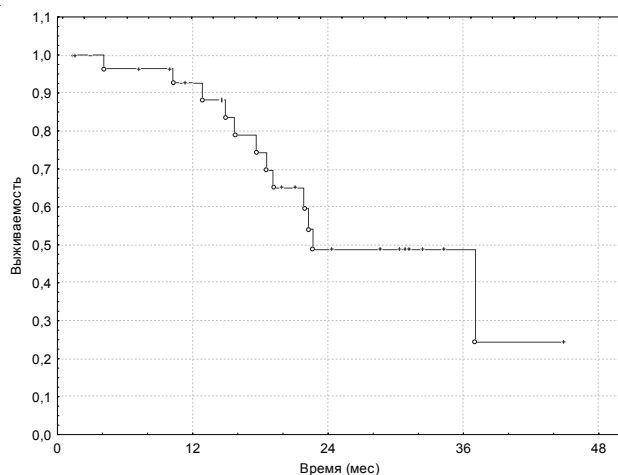


Рис. 5. Общая выживаемость больных при применении бевацизумаба в первой линии лечения

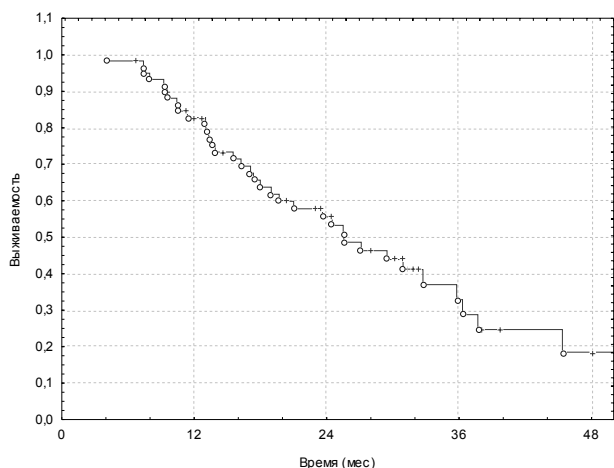


Рис. 6. Общая выживаемость больных при применении бевацизумаба во второй (и последующих) линии лечения

тического рака яичников и молочной железы, классических примеров химиочувствительных опухолей, медиана выживаемости находится в пределах 24—36 мес.

Ретроспективный характер исследования затрудняет оценку токсических эффектов применения препарата, поскольку целенаправленный мониторинг и регистрацию жалоб пациентов в период между кур-

сами не проводили, результаты анализов зачастую отсутствуют в амбулаторных картах. Тем не менее можно отметить, что случаев отмены препарата из-за выраженных побочных эффектов не было.

Выводы

1. Включение бевацизумаба в режимы комбинированной химиотерапии метастатического колоректального рака впервые позволило преодолеть двухлетний рубеж медианы общей выживаемости.
2. Препарат эффективен в комбинациях как первой, так и второй (и последующих) линий лечения.
3. Включение бевацизумаба в режимы лечения существенно не меняет профиль токсичности химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в Беларуси 2000—2009 / Под ред. М. М. Сачек, А. И. Ларионова.— Минск, 2010.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой.— М., 2005.
3. Avastin (bevacizumab), the first anti-VEGF monoclonal antibody for the effective first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Product monograph. -Gardiner-Caldwell, 2005.
4. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2007.— Vol. 25, № 12.— P. 1539—1544.
5. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26, № 21.— P. 3523—3529.
6. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 2335—2342.
7. Jonker D., O'Callaghan C., Karapetis C., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2040—2048.
8. Kabbinnavar F., Hurwitz H., Fehrenbacher L., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2003.— Vol. 21, № 1.— P. 60—65.
9. Kabbinnavar F., Schulz J., McCleod M., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23, № 16.— P. 3697—3705.
10. Kozloff M., Hainsworth J., Badarinath S., et al. // *J. Clin. Oncol. (Ann. Meet. Proceed.)*— 2006.— Vol. 24, № 18 (Suppl.)— Abstr. 3537.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2011. // www.nccn.org.
12. Tournigand C., Andre T., Achille E., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 229—237.
13. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S., et al. // *Ann. Oncol.*— 2009.— doi:10.1093/annonc/mdp233.
14. Van Cutsem E., Oliveira J. // *Ann. Oncol.*— 2010.— Vol. 21, № 9.— P. 61—63.

Поступила 14.03.11.

TARGET BEVACIZUMAB THERAPY OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

E. A. Zhavrid, N. B. Yermakov, E. V. Baranov, I. N. Zhuravkin

Objective. To study the bevacizumab administration efficiency in the metastatic colorectal cancer combined chemotherapy.

Materials and methods. The outcomes of treating patients with advanced colorectal cancer in February 2006 — May 2010 at N. N. Aleksandrov RSPC of Oncology and Medical Radiology are presented. Chemotherapy combined with bevacizumab administration was performed in 91 patients: 31 patients were prescribed the preparation within the first-line therapy, 60 persons were administered the preparation within the second-line (and the subsequent lines) therapy.

Results. The bevacizumab clinical efficiency as part of the combined therapy was determined to be 46.2%. The tumor process stabilized in 65.9% of cases. The preparation was determined to efficient both during the first-line and the second (and the subsequent lines) therapy.

Conclusion. Bevacizumab introduction into the combined chemotherapy schemes for metastatic colorectal cancer allowed approach the general survival median to two years for the first time.

Key words: chemotherapy, bevacizumab, metastatic colorectal cancer.



ОСТЕОПОРОЗ: БОЛЕЗНЬ ПРИДУМАННАЯ ИЛИ РЕАЛЬНАЯ?

Несмотря на то что по частоте встречаемости остеопороз занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний (после сердечно-сосудистых, онкологических и эндокринных болезней), кто-то все же склонен считать, что представители общественных объединений по борьбе с остеопорозом и фармацевтические компании искусственно раздувают проблему. Ведущие специалисты в области ревматологии, эндокринологии, лучевой диагностики, а также ортопеды-травматологи и терапевты собрались в редакции журнала «Здравоохранение», где за круглым столом под руководством зав. 2-й кафедрой внутренних болезней БГМУ, доктора медицинских наук, профессора **Н. Ф. Сороки** попытались ответить на волнующие медицинскую общественность вопросы. Насколько актуальна проблема остеопороза в Беларуси? Кто и где диагностирует это заболевание? Знакомы ли рядовые врачи в поликлиниках и стационарах с особенностями болезни и современными подходами к лечению?

Э. В. Руденко, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, председатель Республиканского общественного объединения «Победим остеопороз вместе», доктор медицинских наук:

— Остеопороз — системное хроническое заболевание скелета, приводящее к нарушению прочности костной ткани, которое ведет к переломам и деформации костей, проще говоря, болезнь хрупких костей. Согласно данным рабочей группы ВОЗ по остеопорозу, в настоящее время более чем у 75 млн человек в США, Европе и Японии диагностировано данное заболевание. Ежегодно во всем мире вследствие остеопороза случается более 8,9 млн переломов, около 1,6 млн случаев — переломов бедра, что сопровождается хроническим болевым синдромом, снижением двигательной функции, ограничением социальной независимости. Наиболее уязвимыми становятся женщины в возрасте старше 50 лет. По данным литературы, переломы среди мужского населения планеты диагностируются в 2—3 раза реже. Уровень смертности при перело-

ме бедренной кости составляет 2,8%, что сопоставимо с показателем смертности от рака молочной железы и в 4 раза превышает уровень смертности от рака эндометрия.

Подобная ситуация наблюдается и в Беларуси, где среди взрослого населения порядка 125 тыс. человек ежегодно обращаются по поводу переломов костей, примерно у 65—70% из них может быть выявлено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Более 30% женщин республики после 50 лет имеют высокий риск формирования остеопороза и переломов в будущем. За последние годы остеопороз значительно «помолодел»: если раньше встречался среди пациентов в возрасте старше 65 лет с сопутствующей эндокринной патологией, то сегодня увеличилось число молодых людей с компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья и шейки бедра, которые случаются в ответ на минимальные травмы.

В настоящее время клиники страны обеспечены современным оборудованием для проведения ранней диагностики остеопороза (на 9,5 млн жителей Беларуси приходится 5 денситометров последнего поколения). В Европе по данному показателю лидирует Болгария, где на 1 млн человек — 3 аппарата.

Как показывает практика, в США внедрение бисфосфонатов для лечения остеопороза в 1995 г. позволило достоверно уменьшить число переломов



Э. В. Руденко, Н. Ф. Сорока

шейки бедра у мужчин и женщин в возрасте старше 80 лет. Учитывая мировой опыт, европейские и международные рекомендации по лечению остеопороза, в нашей стране широко используют препараты первой линии лечения: бисфосфонаты 2-го и 3-го поколений (алендронат, ибандронат, золендронат), стронция ранелат, модуляторы эстрогеновых рецепторов, а также производные витамина D, кальцитонин, половые гормоны.

Н. П. Жибуль, врач-ревматолог 21-й поликлиники Минска:

— Пациентов с остеопорозом в поликлинике, действительно, очень много. Чтобы сегодня попасть на консультацию или пройти денситометрию, нужно ждать 1,5—2,5 мес. Беспокоит другое, многие узкие специалисты просто игнорируют возможность обследовать пациента с явными признаками заболевания. В Заводском районе (территория обслуживания 21-й поликлиники) особый контингент — это люди, вся жизнь которых связана с тяжелым физическим трудом. На прием зачастую приходят женщины, у которых наступила ранняя менопауза (это прямое показание для проведения денситометрии), однако гинекологи редко отправляют их на обследование. Приведу пример: в 2010 г. в нашей поликлинике из 149 человек, получивших направление на денситометрию, только 15 пациентов были направлены не врачом-ревматологом, а другими специалистами.

На ревматолога ложится колоссальная нагрузка. В условиях неукомплектованности поликлиник он ведет пациентов с различной патологией (бронхиальная астма, эндокринные заболевания, болезни печени и др.), выписывает льготные рецепты. Чтобы назначить бисфосфонаты, тот же алендронат, необходимо провести консилиум, куда, кроме ревматолога, никто не имеет права отправить пациента. За границей ревматологу делегируют право назначать бисфосфонаты самостоятельно (исходный Т-критерий меньше -2 уже является показанием), а мы теряем время. Армия больных пополняется, ежегодно увеличивается число людей, нуждающихся в консультации, детальном обследовании и лечении.

А. Н. Мазуренко, зав. лабораторией поврежденного позвоночника РНПЦ травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук:

— Думаю, очереди и листы ожидания на денситометрию можно сократить. Минеральную плотность костной ткани можно определять во время проведения компьютерной томографии (есть специальные программы) в ходе обследования пациентов, госпитализированных с компрессионными переломами позвонков. Другой вопрос, может ли ортопед-травматолог, используя современное оборудование, специальные знания и способность оказать квалифицированную помощь, назначать бисфосфонаты или другие препараты, необходимые для лечения остеопороза? Существует ли алгоритм действий?

Э. В. Руденко:

— Методические рекомендации для ортопедов-травматологов уже на стадии завершения.

О. В. Дегтерева, зав. отделением ревматологии 2-й ГКБ Минска, кандидат медицинских наук:

— Кто же должен лечить остеопороз? Увеличился поток больных с выраженным болевым синдромом. Это, как правило, пожилые женщины, имеющие клиновидные деформации позвонков, которые не справляются с болью самостоятельно. Таких больных (с подтвержденным в ходе денситометрии диагнозом) врачи поликлиник направляют на плановую госпитализацию. Насколько оправданы в таком случае ревматологические койки и деятельность самих ревматологов? Возможно, боль на фоне компрессионного перелома могут купировать неврологи?

Приведу опыт немецких коллег. Была на стажировке в Германии, в клинике Шарите в Берлине (ревматологический профиль). Там создано отделение терапии боли на 10 коек госпитализируют пациентов с выраженным болевым синдромом при остеоартрозе, фибромиалгии, ревматоидном артрите в запущенных стадиях, когда уже стандартная терапия не приносит облегчения. Команда врачей в составе ревматолога, невролога, анестезиолога, физиотерапевта решает, как помочь каждому отдельному больному (гамма-терапия, регионарные блокады, обезболивание). В течение 3—10 дней подбирают эффективную схему лечения, после чего человек продолжает терапию амбулаторно под наблюдением врача. Абсолютно противоположную картину мы наблюдаем в наших лечебных учреждениях. Пожилой человек поступает в клинику и, угрожая дойти до министра здравоохранения, лежит на протяжении трех недель, продолжает болеть. В итоге — нерациональное использование больничной койки и государственных средств. Необходимо четко регулировать потоки пациентов.

Э. В. Руденко:

— Распознать остеопороз практическому врачу помогут следующие симптомы: снижение роста, переломы различных зон скелета на фоне совсем небольшой травмы. Чаще это переломы предплечья, шейки бедра и компрессионные переломы позвоночника. Больной остеопорозом жалуется на слабость, утомляемость. У него осторожная, шаркающая походка, горб в грудном отделе позвоночника и сглажен изгиб поясницы.

Э. А. Михневич, ассистент 1-й кафедры внутренних болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Доктор с большим стажем может заподозрить остеопороз по внешнему виду пациента. Достаточно обратить внимание на волосы, тургор кожи, мышцы, походку, осанку. У наших пациентов — выраженный кифоз, гибус. За счет уменьшения высоты дисков, тел позвонков изменяется рост (за 5 лет может уменьшиться на 10 см). Для пожилых женщин характерны признаки инволютивного остеопороза, для молодых людей — низкоэнергетические переломы (зачастую



О. Л. Эйсмонт, А. Н. Мазуренко

они даже не подозревают о переломе, акцентируя внимание на мышечную боль и припухлость, отек ноги). Болевой синдром может быть разной интенсивности, что требует назначения сильных обезболивающих препаратов. Вторичная фибромиалгия свидетельствует о проявлениях остеопороза, гормональных нарушениях в деятельности щитовидной железы, в таком случае необходимо провести дифференциальную диагностику.

Э. Е. Малевич, профессор кафедры лучевой диагностики БелМАПО, зав. рентгенологическим кабинетом Республиканского клинического медицинского центра УДП РБ, доктор медицинских наук:

— Основой инструментальной диагностики остеопороза является остеоденситометрия. Используют также рентгенографию, УЗИ, количественную компьютерную томографию. Золотым стандартом диагностики снижения костной массы и остеопороза у взрослых и детей ВОЗ признана двойная рентгеновская абсорбциометрия, которая обладает высокой чувствительностью (улавливает потерю минеральной плотности костной ткани, начиная с 1—2%), характеризуется минимальной дозой облучения и длительностью, дает возможность оценить осевой и периферический скелет, провести анализ соотношения жировой и мышечной ткани.

Преимуществом количественной ультразвуковой диагностики является отсутствие лучевой нагрузки, портативность, возможность оценки не только количественных, но и качественных характеристик костной ткани (эластичность, жесткость, наличие микроразрушений). Применение данной методики обосновано при проведении скрининга по оценке риска переломов.

Количественная компьютерная томография дает более точное представление, поскольку отдельно сканирует кортикальную и трабекулярную МПКТ, анализирует пространственную (трехмерную) структуру кости. Однако значительная лучевая нагрузка и высокая стоимость ограничивают применение данного метода.

Стандартная рентгенография, несмотря на ряд недостатков (отражает снижение МПКТ, начиная с потери в 30%, высокая лучевая нагрузка, качество диагностики зависит от оборудования и квалификации специалиста), остается неотъемлемой частью комплексного обследования. Для диагностики остеопороза в рутинной клинической практике обычно выполняют рентгенограммы более подверженных патологическому процессу участков скелета: грудного и поясничного отделов позвоночника (обязательно в двух проекциях), тазобедренных суставов, кистей и дистальных отделов лучевой кости.

Все же наиболее доказанным предиктором остеопоротических переломов является МПКТ осевого скелета, оцененная на основании двойной рентгеновской абсорбциометрии, которая, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, используется для диагностики остеопороза, а также для проведения дифференциальной диагностики различных форм метаболических остеопатий.

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

— Сегодня в стране активно развивается эндопротезирование. Только в РНПЦ травматологии и ортопедии ежегодно осуществляют более 4 тыс. операций по замене тазобедренного сустава и около 600 — коленного сустава. Наши пациенты, как правило, пожилые люди. У каждого остеопороз развит в той или иной степени, что сказывается на эффективности оперативного вмешательства. Травматолог доверяет интуиции, «чувствует», когда нужно использовать цементную фиксацию, укрепление, так как нет стандартов лечения и алгоритма действий.

Не удивительно, что после операции могут возникнуть перипротезные переломы (около протеза). По данным литературы, причиной становятся не технические особенности выполнения оперативного вмешательства, а патология, в частности ревматоидный артрит, которая приводит к остеопорозу, а также стрессовое ремоделирование костной ткани вокруг протеза. В данной ситуации поможет только ориентация на профилактику. В течение трех лет ожидания операции (такова сегодня очередь на эндопротезирование) человек может пройти курс лечения остеопороза, что положительно скажется на его самочувствии и результатах хирургического лечения. Но эти вопросы — вне компетенции травматологов.

Н. Ф. Сорока:

— Кто же должен лечить больного с остеопорозом? Мы понимаем, что остеопороз — мультидисциплинарная патология, которая требует вмешательства эндокринологов, ревматологов, травматологов, гастроэнтерологов, гинекологов, генетиков... Но, по-хорошему, ставить диагноз и лечить может даже участковый терапевт. Правда, как показывает практика, терапевтическая служба к этому пока еще не готова.

Э. В. Руденко:

— Грамотный врач любого профиля, владеющий современными знаниями по диагностике, профилак-

тике и лечению остеопороза, будь он терапевт, ревматолог, травматолог или эндокринолог, может лечить больного, а не бояться диагноза. Есть примеры, когда в районных поликлиниках врачи выявляют остеопороз и назначают адекватное лечение.

О. В. Дегтерева:

— Нельзя забывать и о комплексной реабилитации таких пациентов. Допустим, специалист назначает лечение, вертебролог подбирает корсет, ортез, но без специальной физкультуры, реабилитационных мероприятий все это — пустые хлопоты. Залы ЛФК пустуют. Необходимо внедрить программу реабилитации, разработать комплекс занятий пациентов с остеопорозом, с компрессионными клиновидными переломами... Учитывая, что мы — люди потенциально ленивые, в поликлиниках нужно обеспечить контроль за выполнением рекомендаций специалистов.

Н. Ф. Сорока:

— Очень важное дополнение. Необходимо совместно разработать две программы: первая касается подготовки пациентов к эндопротезированию и ведению их после оперативного вмешательства, вторая затрагивает вопросы реабилитации больных с остеопорозом.

А. Н. Мазуренко:

— Мы только и говорим: «врач должен», «нам нужно»... Чтобы заниматься физкультурой, не требуется специального оборудования — только желание. Больные же верят в лекарства, любят массаж, так как ничего делать не надо, уповают на действенную силу корсета, ведь это куда проще, чем прилагать усилия самому.

О. В. Дегтерева:

— Отношение пациентов к своему здоровью в нашей стране и за рубежом — разительно отличается. Возьмем, к примеру, подагру. Немцы не считают ее

болезнью. Это образ жизни, говорят они, в то время как в наших стационарах в период обострения отделения просто переполнены. Если разобраться, человеку достаточно соблюдать диету, принимать препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, чтобы свести к минимуму периодичность обострений заболевания. В Германии работает следующая схема — если пациент в первый раз попадает в поле зрения ревматолога с уточненным диагнозом, то он обследуется и получает все препараты бесплатно. Если возникает второй приступ подагры, то по страховке ему выплачивают 50% стоимости лечения. Если это не возымело действия, и человек попадает в клинику повторно, то он сам оплачивает полный курс терапии. Эффективность страховой медицины — налицо, в клиниках Германии нет больных подагрой, тем более с хронической формой заболевания. Почему мы тогда удивляемся, когда наблюдаем наплевательское отношение больных остеопорозом? Встречаются пациенты, которые принимают препараты только первые две недели, а потом бросают, так как не видят сиюминутного эффекта.

Н. Ф. Сорока:

— При остеопорозе каждый больной должен получать две группы лекарственных средств: кальций в сочетании с витамином D₃ и препараты патогенетического действия (бисфосфонаты, стронция ранелат, эстрогены и гистогены, кальцитонин). Нужно объяснять пациентам, что без кальция и витамина D₃ препараты патогенетического действия не работают, нет эффекта от лечения. Следует акцентировать внимание на то, что, согласно европейским рекомендациям, препараты кальция в профилактических дозах необходимо принимать всю жизнь, в качестве лечения — на период изменений Т-критерия.



Н. П. Жибуль, О. В. Дегтерева, Э. А. Михневич, Э. Е. Малевич

Э. В. Руденко:

— Немного дополню по поводу дозировки и длительности лечения. В 2008 г. были утверждены стандарты, основанные на европейских рекомендациях по лечению и профилактике остеопороза. Для профилактики взрослый человек ежедневно должен принимать 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃. Доктор Майкл Холик, который более 15 лет занимается проблемой остеопороза и дефицита витамина D₃, разрешил все споры по поводу эффективности препаратов кальция, заявив, что карбонат кальция — более физиологичен, чем цитрат или фосфат.

Для системного лечения остеопороза увеличивают количество витамина D₃, а также назначают препараты патогенетического действия (например, при несложном остеопорозе бисфосфонаты принимают в течение 3 лет, при осложненном — на протяжении 5 лет, стронция ранелат — в течение 10 лет). Все усилия нацелены на нормализацию процессов костного ремоделирования, снижение потери костной массы, предотвращение новых переломов, купирование болевого синдрома, расширение двигательной активности, а также улучшение качества жизни.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу, терапия антиостеопоротическими препаратами необходима всем женщинам с низкой костной массой (Т-критерий в шейке бедра меньше -2,0), тем, у кого МПКТ меньше -1,5 SD, пациенткам в возрасте старше 70 лет, а также с патологическими переломами в анамнезе. Препараты кальция и витамина D₃ показаны каждому пациенту с МПКТ менее -1,0 SD, длительно получающему глюкокортикоиды. В качестве терапии выбора выступает заместительная гормональная терапия эстрогенами, при противопоказаниях применяют селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин и бисфосфонаты.

О. В. Дегтерева:

— Необходимо напомнить, что у пожилого человека на фоне приема кальция есть риск развития острой кишечной непроходимости, возникновения кальцинирующего атеросклероза, что требует снижения дозы. В случае вынужденного перерыва в лечении необходимо увеличить потребление молочных продуктов, а также витамина D₃, благодаря чему повышается всасываемость кальция.

Э. А. Михневич:

— Основу кальций-протеиновой диеты составляет твердый и плавленный сыр, молоко, кефир. По данным Американского эндокринологического общества, 100 г шведского сыра содержит 1 г чистого кальция, 1 стакан кефира или молока — 0,3 г. Жителям северных стран с риском развития остеопороза рекомендовано принимать витамин D₃ в зимнее время.

Н. Ф. Сорока:

— Таким образом, сегодня мы услышали от специалистов, что остеопороз является весьма распространенным заболеванием (чаще встречается у женщин в менопаузе). Для развития вторичного остеопороза наи-

более существенное значение имеет прием кортико-стероидных гормонов. В Беларуси имеются определенные возможности для диагностики остеопороза.

Лечение остеопороза — дорогостоящее «удовольствие». Появление на фармацевтическом рынке Беларуси препаратов-дженериков алендроновой кислоты (алемакс, осталон и др.) значительно изменило ситуацию. Сегодня наши пациенты могут принимать бисфосфонаты длительно, придерживаясь общепринятой в мире стратегии — не более 5 лет. На фоне длительного приема возможны стрессовые, атипичные переломы (резорбция костной ткани подавляется, а не строится заново). Значительно подешевел стронция ранелат. Сегодня известны результаты применения стронция ранелата без перерыва на протяжении 10 лет. Есть разные бисфосфонаты. Один препарат бисфосфонатов принимают 1 раз в неделю, другой — 1 раз в месяц, третий — внутривенно 1 раз в год. Кальцитонин сегодня — препарат второй линии, его назначают в случае, когда человек не может приобрести другие патогенетические средства или на их фоне развиваются побочные эффекты. Кальцитонин по-прежнему остается препаратом первой линии у травматологов, поскольку оказывает обезболивающее действие. Немного поостыли к приему гормональных препаратов. Исследование женской инициативы «Здоровье» показало, что риск угрозы развития злокачественных опухолей на 15% больше, чем польза от применения эстрогенов.

Учитывая высокую стоимость средств патогенетического действия, в нашей стране инвалиды 2-й группы могут приобретать их по льготным рецептам. В Литве человеку с остеопорозом (Т-критерий меньше -2,5) выдают на лечение 500 евро в год, в Молдавии и Армении — лечение полностью за счет государства.

Как показывает практика, остеопороз легче предупредить, чем лечить. Сегодня следует активнее поднимать вопросы профилактики. Поскольку костная масса на 90% формируется до 20 лет, первичной профилактикой остеопороза должны заниматься педиатры буквально с первых дней жизни малыша. Молоко, молочные продукты, пребывание на солнце, физическая нагрузка. Если не решать этот вопрос сегодня, то через 20—30 лет количество больных с остеопорозом значительно увеличится.

Поскольку проблема остеопороза — многоплановая, необходимо начинать заниматься с раннего детского возраста (генетики, педиатры), во взрослой жизни — перенимают эстафету терапевты. Человек в группе риска должен отказаться от злоупотребления алкоголем, кофе, табака, нужно учитывать, что некоторые препараты могут нарушить метаболизм костной ткани (глюкокортикоиды). Если возникли проблемы — на помощь идут ревматологи, травматологи и эндокринологи.

Судя по количеству больных, остеопороз болезнь не придуманная, а реальная. Решать проблему должны все вместе, и врач, и пациент.

Подготовила Т. Ясевич.



А. Н. НИКИФОРОВ

ГНИЛОРЫБОВ ТИМОФЕЙ ЕРЕМЕЕВИЧ. ВОСПОМИНАНИЯ ОБ УЧИТЕЛЕ (к 110-летию со дня рождения)

Белорусский государственный медицинский университет

Учитель — это тот, кто учит, тот, у кого учатся. Именно таким был, есть и будет для своих учеников Тимофей Еремеевич Гнилорыбов. Мы от него постоянно слышали, что он является продолжателем школы П. И. Тихова, Н. А. Богораза, а мы — его продолжатели.

Родился Тимофей Еремеевич 14 мая (1 мая — по старому стилю) 1901 г. в крестьянской семье в селе Гусево Ростовской области. Среднюю школу окончил в 1920 г. и сразу поступил на медицинский факультет Ростовского университета. После получения диплома врача работал хирургом-стажером в Армавире, заведующим хирургическим отделением сельских больниц. В 1930 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной хирургии Ростовского медицинского института, руководимую профессором Н. А. Богоразом.

В 1931—1938 гг. Тимофей Еремеевич работал ассистентом этой кафедры и одновременно занимался научной работой. Он успешно реализовывал идеи своего учителя по развитию восстановительной и сберегательной хирургии. К 1938 г. им была выполнена в эксперименте и клинике и успешно защищена кандидатская диссертация, посвященная сегментарной остеотомии для удлинения конечностей. После защиты диссертации работал доцентом кафедры с 1938 по 1941 г. В 1941 г. Т. Е. Гнилорыбов защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по хирургическому лечению трофических язв. Им была разработана методика этапной пластики трофических язв филатовским стеблем и свободными кожными трансплантатами. В этом же году он был избран заведующим кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета Ростовского медицинского института. В годы войны (1941—1945 гг.) Тимофей Еремеевич работал консультантом эвакогоспиталей в Ростове-на-Дону, а затем — главным хирургом эвакогоспиталей в Кисловодске. Звание профессора ему присвоено в 1943 г.

После окончания войны на протяжении 1945—1952 гг. работал заведующим кафедрой факультетской хирургии Днепропетровского медицинского института, 1952—1960 гг. — заведующим кафедрой госпитальной хирургии. Одновременно в 1949—1954 гг. являлся деканом лечебного факультета, а в 1954—1959 гг. — заместителем директора по научной работе.



В 1960 г. Тимофей Еремеевич был избран заведующим кафедрой общей хирургии Минского медицинского института. С этого момента вся его дальнейшая жизнь и работа проходили в Белоруссии.

С 1964 по 1968 г. профессор Т. Е. Гнилорыбов одновременно с заведованием кафедрой работал главным хирургом МЗ БССР.

Белорусский период работы был исключительно плодотворным и многогранным. В эти годы им были реализованы все мысли и идеи, созревшие в прошлом. Основными научными направлениями его работы были пластическая хирургия и трансплантация органов и тканей. Для реализации этих направлений требовалось расширение коечного фонда в клинике. При непосредственном участии профессора Т. Е. Гнилорыбова на территории 3-й городской клинической больницы им. Е. В. Клумова Минска был построен и вступил в 1968 г. в эксплуатацию хирургический корпус на 180 коек. Это позволило создать при клинике лабораторию по консервации органов и тканей под эгидой НИИ переливания крови, ожоговый и первый в республике сосудистый центр.

По умению оперировать, руководить научной работой, предвидеть перспективность научных исследований Тимофей Еремеевич Гнилорыбов был недосягаем. Он почти каждый день предлагал врачам темы диссертационных работ, не боялся предлагать сотрудникам кафедры работать над докторскими диссертациями. О руководителях такого типа говорят, что они находятся как бы на пьедестале по своим профессиональным, научным, человеческим качествам, создавая нормальную рабочую атмосферу в коллективе.

Всегда занятый заботами о нуждах клиники, обладавший необыкновенной творческой энергией, Т. Е. Гнилорыбов уделял большое внимание не только обучению студентов, но и подготовке научных и врачебных кадров: аспирантов и клинических ординаторов. Большинство обучавшихся он оставлял для работы в клинике, создавая таким образом прекрасный работоспособный коллектив.

С большим вниманием и заботой он относился к аспирантам, обучая их всему: написанию докладов и статей; проведению экспериментальных исследований; участию в конференциях, пленумах, съездах.

Тимофея Еремеевича Гнилорыбова знала вся хирургическая общественность СССР. У него были тесные контакты с Б. В. Петровским, А. А. Вишневым, А. Н. Филатовым и др.

Профессором Т. Е. Гнилорыбовым в мае 1969 г. проведена в Минске I Республиканская конференция по трансплантации органов и тканей. В ней приняли участие ученые из Минска, Москвы, Ленинграда, Киева, Горького, Кишинева, Краснодара, Ташкента, Владивостока и других городов. Мотивом для проведения конференции по этой проблеме явилась необходимость подведения итогов работы клиники в данном направлении. В этот период под руководством профессора Т. Е. Гнилорыбова проводились экспериментально-клинические исследования по пересадке органов и тканей. В 1963 г. при Белорусском научно-исследовательском институте переливания крови в Минске по инициативе профессора Т. Е. Гнилорыбова была организована первая лаборатория консервирования тканей. Она работала с соблюдением юридических, этических, медицинских, санитарно-гигиенических правил, была достаточно хорошо оснащена всем необходимым для заготовки, консервации и хранения тканей.

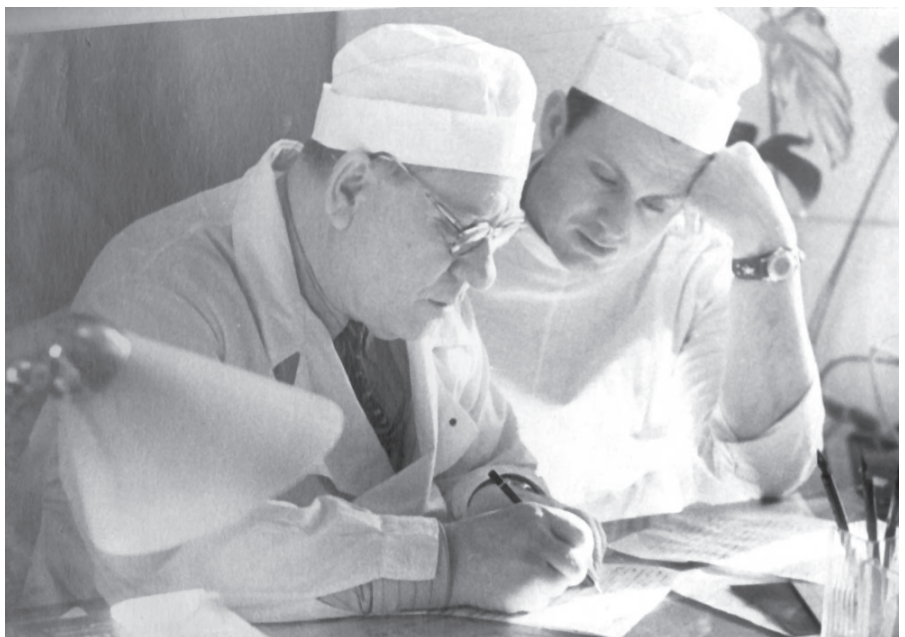
На конференции обсуждались следующие темы: «Общие вопросы трансплантации органов и тканей», «Пересадка желез внутренней секреции», «Трансплантация сердца, легких и других органов», «Свободная пересадка кожи и слизистых оболочек», «Консервирование и пересадка костного мозга, гомотрансплантация костного мозга», «Пересадка и консервирование костей, хрящей и сухожилий. Актуальные вопросы пересадки тканей в ортопедии и травматологии». Из клиники на конференцию было представлено 34 работы.

Четыре из шести секций начинались программными докладами профессора Т. Е. Гнилорыбова. В первом докладе «Развитие и современное состояние пробле-

мы пересадки органов и тканей» он проанализировал уже имеющиеся по данной проблеме наработки, как в СССР, так и за рубежом. Было отмечено, что перспективным является использование органов и тканей, взятых у трупов. Он предвидел, что не только пересадка почек, эндокринных желез, сердца, но и других органов (печень, кишечник) будет успешно решаться. В докладе о консервации и методах гомотрансплантации эндокринных желез представлены различные методы консервации и способы пересадки, в том числе в сальник, мышцы и на сосудистых связях. Проведена сравнительная оценка различных видов трансплантации. По данной проблеме в клинике были выполнены и защищены 2 кандидатские диссертации: «Пересадка щитовидной и околощитовидных желез при гипопаратиреозе (экспериментально-клиническое исследование)» П. И. Сяпичем и «Гистоморфологические изменения в ауто- и гомотрансплантатах надпочечника и влияние последних на течение хронического гипокортицизма (экспериментально-клиническое исследование)» Н. Н. Щетининым.

Тимофей Еремеевич владел всеми методами кожной пластики и имел крупнейший (около 3 тыс. операций) опыт. Наиболее перспективной он считал свободную пересадку кожи расщепленным с помощью дерматома лоскутом. В конце доклада о кожной пластике им сделаны следующие выводы.

1. Кожная пластика является основным методом в восстановительной хирургии.
2. Свободная пересадка кожи расщепленным лоскутом занимает ведущее место в кожно-пластических операциях.
3. Гомопластика может применяться лишь по жизненным показаниям. Она не может заменить ауто-трансплантацию кожи.



Профессор Т. Е. Гнилорыбов (слева) с аспирантом А. Н. Никифоровым, 1965 г.

Огромное удовлетворение испытываешь в настоящее время, читая доклад Тимофея Еремеевича на тему: «Консервирование и пересадка костного мозга. Гомотрансплантация костного мозга». Уже в 60-е годы прошлого века в клинике общей хирургии, которой руководил профессор Т. Е. Гнилорыбов, этой проблеме уделялось очень большое внимание. Существенный вклад в изучение проблемы заготовки, консервирования и пересадки трупного костного мозга внесли Т. Е. Гнилорыбов, И. С. Асаенок, И. П. Данилов, И. Л. Мадорский, Е. А. Сатишур и другие. Ими разработаны методы консервирования, приготовления костно-мозговой смеси из резецированных костей, определены сроки забора трупного костного мозга, изучены результаты его введения больным различными способами, оценена эффективность при различных нарушениях кроветворения. По этой проблеме выполнены и защищены 2 кандидатские диссертации: «Лечение некоторых видов анемий трансплантацией костного мозга (экспериментально-клиническое исследование)» И. Л. Мадорским и «К вопросу о биологической характеристике посмертного костного мозга и способах его пересадки в эксперименте и клинике» Е. А. Сатишуром.

В 1969 г. за работу по пересадке грудины на сосудистой ножке сотрудникам клиники во главе с профессором Т. Е. Гнилорыбовым была присуждена бронзовая медаль ВДНХ СССР.

Конференция прошла успешно. Но Тимофей Еремеевич не предполагал, что она будет последней в его жизни, как бы подводящей итог его хирургической деятельности. Многоплановость конференции говорит о широте и глубине взглядов и хирургической деятельности этого ученого, ведь все рассматриваемые проблемы — это его детище.

Профессор Т. Е. Гнилорыбов был замечательным хирургом. Количество сделанных им за год операций было всегда большим, чем у кого-либо из сотрудников кафедры. Профиль сделанных операций выглядел следующим образом: резекция желудка, спленэктомия, холицистэктомия, аневризма бедренной артерии, пластика влагалища отрезком сигмовидной кишки, фаллопластика, пластика сфинктера прямой кишки, спаечная непроходимость, струмэктомия, гемангиомы и лимфангиомы различных локализаций, пластика трофических язв филатовским стеблем, кожная пластика свободным эпидермальным лоскутом, пластика врожденных и приобретенных дефектов ушных раковин у взрослых и детей, пластика неба, пластика носа, трансплантация эндокринных желез, лечение портальной гипертензии, пересадка грудины, лечение слоновости, грыжесече-

ния и др. К профессору Т. Е. Гнилорыбову на консультацию и лечение ехали пациенты из различных регионов Советского Союза. Среди них были и те люди, которым во многих учреждениях проводились операции, не дававшие положительного эффекта, а также те, которым в операциях было отказано. Он проводил в день по 2—3 операции. С 4 сентября по 11 ноября 1970 г. им было сделано 24 операции. Последние 2 он сделал 11 ноября. Сначала был прооперирован мальчик 5 лет 7 месяцев по поводу правосторонней паховой грыжи и крипторхизма, а затем — 26-летний мужчина по поводу слоновости. Это была его последняя операция. 13 ноября 1970 г. (в шестьдесят девять с половиной лет) Тимофей Еремеевич ушел из земной жизни.

Он прожил не очень продолжительную, но яркую жизнь. Его многогранная и плодотворная научная и общественная деятельность высоко оценена советским правительством: орден Трудового Красного Знамени, орден «Знак Почета», медали. В 1954 г. Тимофею Еремеевичу присвоено звание заслуженного деятеля науки УССР. Им подготовлено 11 докторов и 39 кандидатов медицинских наук.

Все то, что делал и чему учил наш Учитель Тимофей Еремеевич, было продолжено его учениками.

Леонид Иванович Артишевский с 1970 по 1978 г. возглавлял кафедру общей хирургии, сохраняя преемственность и продолжая направление научной и лечебной работы.

Булай Павел Иосифович до конца своих дней возглавлял работу организованного Т. Е. Гнилорыбовым ожогового центра.

Гришин Игорь Николаевич развил сосудистую и организовал микрососудистую хирургию. Много им сделано в общей хирургии и проктологии.

Шорох Григорий Павлович внес большой вклад в изучение и лечение патологии гепатобилиарной системы, а также пищеводно-желудочных кровотечений.

Батвинков Николай Иванович также использовал в своей работе идеи учителя.

Приобретенные в клинике Тимофея Еремеевича научные и практические навыки позволили Алексею Никифоровичу Никифорову внести определенный вклад в детскую колопроктологию и гепатологию.

Помнят нашего учителя все те, кто у него учился, консультировался, работал с ним.

Таким образом, школа В. И. Разумовского, П. И. Тихова, Н. А. Богораза, Т. Е. Гнилорыбова продолжена учениками Тимофея Еремеевича и далее будет продолжаться учениками учеников. Хотелось бы, чтобы это было бесконечно.

Помните своих учителей и продолжайте их дела!

Н. А. САВРАСОВА

К 90-летию ПРЕПОДАВАНИЯ РЕНТГЕНОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

Белорусский государственный медицинский университет

В статье представлена история преподавания рентгенологии и радиологии в нашей стране, начиная с 1921 года, когда на медицинском факультете Белорусского государственного университета курс рентгенодиагностики возглавил С. М. Лившиц, основатель рентгенологической службы в Беларуси.

Ключевые слова: история, рентгенология.

Высшая медицинская школа Беларуси имеет богатые традиции преподавания рентгенологии и радиологии, которые стали закладываться еще в те времена, когда наша страна была составной частью Российского государства, а затем и Советского Союза.

В. К. Рентген открыл X-лучи в 1895 г., а уже в 1897 г. Н. И. Кульбин и П. А. Введенский начали знакомить студентов с рентгенологическим методом в Военно-медицинской академии. С 1901 г. вели занятия по рентгенодиагностике, с 1903 г. — по рентгено- и радиотерапии на медицинском факультете Московского университета (И. Ф. Котович, Ф. И. Венгловский, А. В. Тихонович и др.). В 1902 г. в Санкт-Петербурге в Клиническом институте им. Великой княгини Елены Павловны были введены «Практические занятия по радиографии» (А. М. Королько). Преподавание рентгенодиагностики на Высших женских медицинских курсах в Петербурге осуществлялось М. И. Неменовым с 1907 г. [1].

Труды энтузиастов новой специальности подготовили почву для повсеместного введения рентгенологии в программу обучения. Постепенно начали появляться курсы или кафедры рентгенодиагностики в отдаленных от столицы регионах: в Одесском медицинском институте (1922 г., заведующий — Я. М. Розенблат), Харьковском медицинском институте (1923 г., А. Ю. Штернман), на медицинском факультете Туркестанского университета (1923 г., С. А. Молчанов), в Ереванском медицинском институте (1927 г., В. А. Фанарджян) и др.

К тому же времени относится начало преподавания рентгенодиагностики в Беларуси. В 1921 г. с открытием медицинского факультета при Белорусском государственном университете (БГУ) курс возглавил С. М. Лившиц, который по праву считается пионером в деле организации рентгенологической службы в Беларуси и одним из первых рентгенологов в Советском Союзе [2]. На первом же заседании Совета профессоров БГУ, где ректор профессор В. И. Пичет произнес речь о роли и значении открываемого университета, в списках присутствовавших значится имя преподавателя С. М. Лившица [3].

С. М. Лившиц (1885—1938), родившийся в Минске в семье ремесленника, получил образование в

Московском университете, который окончил в 1909 г. Стажировался в клинике Клемпфера, а затем занялся рентгенологией, специализировался за границей. В 1912 г. вернулся в Минск и по 1921 г. работал рентгенологом в больницах города. В 1921—1933 гг. вел курс рентгенологии на медицинском факультете БГУ, затем в Белорусском медицинском институте (БМИ). В 1933—1938 гг. — первый заведующий кафедрой рентгенологии БМИ [4].

Под руководством С. М. Лившица разрабатывались такие актуальные проблемы рентгенодиагностики и терапии, как диагностика рака легкого, лечение язвы желудка, кожных форм рака и др. Одним из первых в СССР разработал и успешно применил новый метод лечения раковых заболеваний дробными дозами энергии, что дало возможность лечить пациентов «колоссальными дозами рентгеновых лучей» [2]. В 1934 г. С. М. Лившицу присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1935 г. присвоено ученое звание доцента.

Унификации преподавания рентгенологии в медицинских вузах способствовало распоряжение Народного комиссариата здравоохранения СССР в 1934 г. Годом позже была утверждена первая единая общесоюзная учебная программа по рентгенологии. Впоследствии возрастающее значение рентгенологического метода и вступление человечества в атомную эру обусловили учреждение самостоятельных кафедр рентгенологии в большинстве медицинских институ-



Доцент С. М. Лившиц — первый рентгенолог Беларуси

тов, а в 1954—1958 гг. — преобразование их в кафедру рентгенологии и медицинской радиологии.

После выделения Белорусского медицинского института в самостоятельное учреждение образования (1930 г.) курс рентгенологии преобразован в кафедру (1933). В том же году на базе кафедры организованы курсы, на которых начали проводить первичную специализацию врачей по рентгенологии. Под руководством С. М. Лившица здесь трудились ассистенты О. С. Лученок, Н. С. Рубинштейн, Б. М. Сосина, которые впоследствии стали ведущими специалистами и научными исследователями в данной области. Кроме того, все они в свое время руководили кафедрой.

В 1939 г. кафедра вновь преобразована в курс рентгенологии при кафедре пропедевтики внутренних болезней. С 1939 по 1951 г. его возглавляла доцент Б. М. Сосина.

Б. М. Сосина (1903—1982) после окончания в 1928 г. медицинского факультета БГУ работала рентгенологом в больницах Минска и Борисова. С 1934 г. занималась также педагогической и научной деятельностью. Одной из первых в СССР применила рентгенокимографию сердца (1933), является основоположником рентгенофункционального направления при изучении органов пищеварения в условиях нормы и при патологических состояниях. Работала над широким кругом проблем: рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания, эндокринных болезней, рентгенотерапия и др. В 1937 г. Б. М. Сосиной присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1939 г. — звание доцента, в 1951 г. — ученая степень доктора медицинских наук. Во время Великой Отечественной войны Б. М. Сосина работала доцентом курса рентгенологии Новосибирского медицинского института (1941—1944), одновременно оказывала консультативную помощь в военном госпитале.

С 1951 по 1955 г. курсом рентгенологии при кафедре пропедевтики внутренних болезней заведовал Н. С. Рубинштейн.

Н. С. Рубинштейн (1898—1981) после окончания в 1923 г. медицинского факультета Воронежского университета работала рентгенологом в Полоцке и Минске, а с 1930 г. — ассистентом курса рентгенологии Белорусского медицинского института. В 1937 г. ему присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1951 г. присвоено ученое звание доцента. Во время Великой Отечественной войны был начальником рентгеновских каби-

нетов полевого подвижного и эвакуационного госпиталей, с 1945 по 1947 г. — начальником рентгеновского кабинета военного госпиталя. Работал над вопросами рентгенодиагностики заболеваний желудка и кишечника.

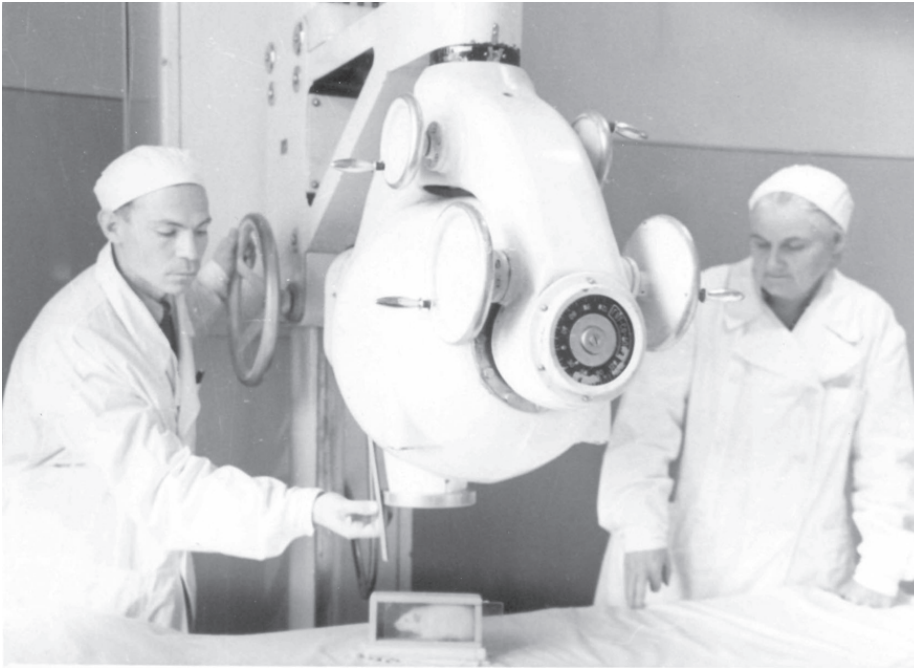
В 1955 г. курс рентгенологии был преобразован в кафедру рентгенологии и медицинской радиологии, заведующей стала О. С. Лученок, которая руководила коллективом по 1968 г.

О. С. Лученок (1903 — нет сведений) после окончания в 1928 г. медицинского факультета БГУ работала рентгенологом в больницах Минска, ассистентом кафедры БМИ в 1933—1938 гг. Во время Великой Отечественной войны — рентгенолог больницы в Саратове, рентгенолог военных госпиталей в Саратове и Канске. Одновременно преподавала на курсе рентгенологии кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского (в Ярославле), а после окончания войны — Минского медицинского института (ММИ) (1943—1948). В 1952 г. О. С. Лученок присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1954 г. — звание доцента. Занималась вопросами рентгенотерапии воспалительных заболеваний женской половой сферы и онкологических заболеваний. Проводила экспериментальные исследования по изучению влияния ионизирующего излучения на живой организм.

С 1968 по 1995 г. кафедрой руководил доктор медицинских наук профессор М. М. Маркварде, внесший существенный вклад в развитие педагогического процесса, в становление материально-технической базы кафедры, расширивший диапазон научно-исследовательской работы, поднявший деятельность кафедры на новый инновационный уровень.



Доцент Б. М. Сосина и ассистент А. А. Дудковская готовят больную к рентгенотерапии, 1948 г.



Доцент О. С. Лученок вместе с ассистентом В. Г. Караваевым проводят научный эксперимент, 1958 г.

М. М. Маркварде (1928) окончил военно-медицинский факультет Куйбышевского медицинского института в 1953 г. Служил старшим врачом в медицинских частях Вооруженных Сил СССР, после демобилизации в 1957—1959 гг. учился в клинической ординатуре, затем по 1968 г. работал ассистентом, доцентом кафедры рентгенологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей. В 1981 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук, в 1982 г. утвержден в ученом звании профессора.

Научно-исследовательская работа М. М. Маркварде включала разработку широкого спектра проблем лучевой диагностики в гастроэнтерологии, гепатологии, патологии органов грудной клетки и челюстно-лицевой области, а также ультразвуковое исследование ЖКТ и др.

М. М. Маркварде одним из первых в медицинском университете применил в учебном процессе инновационные технологии. В 1986 г. его усилиями оборудован компьютерный класс, где с тех пор и до настоящего времени применяется безвозмездно созданная его сыном — высококвалифицированным специалистом в области информатики Ю. М. Марк-

варде — компьютерная программа «Экзаменатор» для обучения и тестирования студентов. С 1988 г. лекции профессора отличались использованием мультимедийных технологий.

Под руководством М. М. Маркварде впервые в республике создана и с 1992 г. введена в учебный план специальная программа подготовки стоматологов по лучевой диагностике и лучевой терапии «Лучевая диагностика патологии челюстно-лицевой области».

Профессор был инициатором создания национальной программы по обновлению и модернизации службы лучевой диагностики Республики Беларусь.

В 1991 г. заведующий кафедрой положил начало международному сотрудничеству с зарубежными учеными, прежде все-

го членами Европейской ассоциации радиологов — EAR. Именно его усилиями Республиканское научное общество лучевых диагностов Беларуси было официально принято в состав EAR (1995 г.), а профессор М. М. Маркварде избран в состав исполнительного комитета EAR. В рамках сотрудничества были проведены семинары повышения квалификации молодых радиологов Беларуси (30 чел.) в университетской клинике г. Грац (Австрия).

С 1991 г. профессор ежегодно принимал участие и неоднократно выступал с докладами на Европейском



Профессор М. М. Маркварде (крайний справа) с группой ведущих европейских ученых на приеме в министерстве, 2003 г.

конгрессе радиологов в Вене, Бадене (Австрия) по стратегии инвестиций в деле внедрения радиологического оборудования в странах Восточной Европы, а также на Международном конгрессе радиологов (Польша).

В 2003 г. по инициативе и при активном участии М. М. Маркварде организован и проведен в Минске Международный междуниверситетский семинар по диагностической и терапевтической радиологии при участии 18 профессоров Европейских университетов (Австрии, Швеции, Бельгии, Англии, Германии), в том числе — члена Нобелевского комитета Н. Ringertz (Швеция), с изданием сборника материалов семинара.

С 1995 по 2009 г. кафедру возглавляла доцент Т. Ф. Тихомирова, которая сохранила традиции педагогического процесса и продолжила международное сотрудничество, организованное М. М. Маркварде.

Т. Ф. Тихомирова (1949) после окончания в 1972 г. Минского медицинского института работала терапевтом в клиниках столицы. На кафедре ММИ — с 1982 г. (клиническая ординатура, аспирантура), в должности ассистента — с 1987 г., доцента — с 1991 г.

Сфера научных интересов включала лучевые исследования органов дыхания, опорно-двигательного аппарата. До 2009 г. являлась членом рабочей группы «Экономическая эффективность в радиологии» и экспертом группы по пред- и последипломному образованию в радиологии EAR.

С 2009 г. кафедрой руководит доцент А. И. Алешкевич, ученик академика НАН РБ, заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой лучевой диагностики БелМАПО А. Н. Михайлова.

А. И. Алешкевич (1966) окончил в 1992 г. ММИ, работал травматологом детской поликлиники Минска. С 1997 г. — аспирант, с 2001 г. — ассистент, с 2002 г. — доцент кафедры лучевой диагностики БелМАПО.

Ведущее направление научных исследований — лучевая диагностика заболеваний костно-суставной системы у взрослых и детей. Одним из первых в республике применил для этого метод ультразвукового исследования. Является членом европейского комитета по образованию EAR.

Становление и совершенствование материально-технической базы кафедры является отражением развития всей рентгенологической службы в Беларуси. В 1914 г. на территории республики было всего семь маломощных и примитивных рентгеновских аппаратов, из них пять находились в Минске, по одному — в Витебске и Борисове. Показательно, что три из семи аппаратов принадлежали частнопрактикующим врачам. Специалистов рентгенологов, в том смысле как мы это понимаем сейчас, в республике не было [5].

В годы первой мировой, гражданской войн и иностранной интервенции немногочисленная рентгеновская аппаратура была уничтожена. После освобождения в 1920 г. территории Белоруссии в Минске были

восстановлены два рентгеновских аппарата (в 1-й и 2-й Советской больнице), а также открыт рентгеновский кабинет в 1-й Советской больнице Гомеля.

Именно на единственном аппарате в 1-й Советской больнице (ныне 3-я городская клиническая больница Минска) и начал учебный процесс со студентами в 1921 г. доцент С. М. Лившиц. В «Отчете о деятельности рентгеновского кабинета БГУ за 1923—24 учебный год» им собственноручно указано, что произведено «просвечиваний 2365, снимков 864», больше всего обследовали таз и тазобедренный сустав (109 снимков), колено (86), голень (98), кисти (91). В кабинете хранился архив рентгенограмм для демонстрации студентам (500 экз.) [6].

С. М. Лившиц занимался еще и последипломной подготовкой рентгенологов. Уже 27.03.1924 г. лечебно-организационный отдел Народного Комиссариата здравоохранения провел совещание «Об организации курсов для стажирующихся врачей выпуска 1923 г. по социальной медицине, по вопросу о социальной работе, по рентгенологии и скорой помощи» [7]. В 1928 г. при непосредственном участии доцента С. М. Лившица, врачей А. Д. Таубкина, Е. С. Шпрейрегена было подготовлено 5 рентгенологов, в том числе О. С. Лученок и Б. М. Сосина. Первичная специализация рентгенологов в форме трехмесячных курсов была организована в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей только в 1933 г. [8, 9].

Развитию рентгенологии препятствовало отсутствие отечественного производства аппаратуры. В протоколе «Совещания об организации рентгеновского дела в городе Минске» от 23.09.1924 г. изложено выступление доктора Кантора, инспектора физических методов лечения и врачебной экспертизы. Суть его заключается в том, что рентгеновские кабинеты в Минске «не могут выполнять те задачи, которые на них возложены: кабинеты пришли в упадок и нуждаются в восстановлении и пополнении. Нами совместно с д-ром С. М. Лившицем разработан предварительный план постановки рентгеновского дела в Минске, отвечающий как лечебным, так и учебным потребностям... Выработанный нами план сводится к следующему: на территории 1-й Советской больницы организуется Центральный рентгеновский институт с интенсив-аппаратом для производства моментальных снимков и глубокой рентгенотерапии. Этот институт обслуживает все отделения 1-й Советской больницы и 1-ю Центральную рабочую амбулаторию и направляемых прочими Окргздравами для этой цели... Центральный рентгеновский кабинет получает новое оборудование, инвентарь же рентгеновского кабинета 1-й Советской больницы идет на пополнение и восстановление рентгеновских кабинетов г. Минска». План поддержали профессора С. М. Рубашов, директор факультетской хирургической клиники, М. Л. Выдрин, директор гинекологической клиники, М. П. Соколовский, директор госпитальной хирургической клиники и др. [10].

В 1924 г. из Германии были получены два рентгеновских аппарата для Минска (один из них — для рентгенотерапии), а в дальнейшем — и для некоторых других белорусских городов. В 1926 г. уже насчитывалось 13 рентгеновских установок. В апреле 1926 г. при 1-й Советской больнице Минска был открыт Центральный рентгеновский кабинет.

Лучевая терапия стала применяться в нашей республике с 1921 г. В 1923 г. Наркомздрав БССР командировал 5 врачей в Ленинград в НИИ рентгенологии и радиологии для изучения методики рентгенотерапии грибковых заболеваний волосистой части кожи головы и овладения методами рентгенодиагностики. В 1924 г. при грибковых поражениях волосистой части головы стали проводить рентгенэпиляцию. В 1926 г. впервые для лечения опухолей различных локализаций применили глубокую рентгенотерапию (С. М. Лившиц, О. С. Лученок, Б. М. Сосина, А. А. Дудковская). С 1928 г. хирурги С. М. Рубашов и Н. И. Бобрик с той же целью использовали радий.

К 1940 г. 159 медицинских учреждений уже имели рентгеновские кабинеты, в которых насчитывалось 180 аппаратов. Однако в годы Великой Отечественной войны рентгенологическое и радиологическое имущество лечебных учреждений республики было почти полностью уничтожено. В 1944 г. удалось восстановить только 27 рентгеновских аппаратов.

С тех пор научно-технический прогресс, позволивший модернизировать рутинные методы, появиться новым технологиям диагностики, постепенно расширил рамки отрасли. Кроме традиционных рентгеновских волн, специалисты лучевой диагностики и лучевой терапии стали использовать и другие виды ионизирующих (β -, γ -излучения, потоки протонов, нейтронов и др.) и радиационно безопасных излучений (ультразвук, инфракрасное излучение и др.). Развитие отрасли прямо отражалось и в названии кафедры: «кафедра рентгенологии» в 1933 г., «рентгенологии и медицинской радиологии» в 1955 г., «лучевой диагностики и лучевой терапии» в 1995 г.

В настоящее время в ходе планомерной модернизации отрасли преподаватели кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии имеют возможность

организовать учебный процесс, демонстрируя новейшее оборудование в такой многопрофильной клинике, как 9-я городская клиническая больница Минска, Республиканском консультационно-диагностическом центре, РНПЦ травматологии и ортопедии. Это цифровые и аналоговые рентгеновские установки различного предназначения, аппараты для ультразвуковых исследований, компьютерный и магнитно-резонансный томографы, специальная аппаратура — ангиограф, ортопантомограф, устройство для денситометрии, γ -камера, γ -терапевтическая установка и т. п.

Подводя итоги 90 лет преподавания рентгенологии в Беларуси, можно смело заявить, что нам есть чем гордиться — это прославленные имена руководителей и преподавателей кафедры, широта научных интересов и тысячи практических врачей, получивших основы знаний по лучевой диагностике в Alma mater.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линденбратен Л. Д. *Очерки истории российской рентгенологии.*— М., 1995.
2. Сосина Б. М. // *Мед. журн. БССР.*— 1938.— № 7—8.— С. 127.
3. *Национальный архив Республики Беларусь, фонд 205, опись 1, дело 12, лист 1.*
4. *Змачинская Н. Ф. Заведующие кафедрами Минского медицинского института (1921—1996): Биографический справочник.*— Минск, 1999.
5. *Пархамович О. А. // Здравоохран. Белоруссии.*— 1982.— № 11.— С. 42—44.
6. *Национальный архив Республики Беларусь, фонд 205, опись 1, дело 974, лист 1.*
7. *Национальный архив Республики Беларусь, фонд 205, опись 1, дело 12, лист 6.*
8. *Сосина Б. М. // Вестн. рентгенологии и радиологии.*— 1957.— № 5.— С. 9—13.
9. *Сосина Б. М. // Материалы науч. сессии БелГИУВ 25—26 октября 1967 г.*— Минск, 1967.— С. 220—223.
10. *Национальный архив Республики Беларусь, фонд 205, опись 1, дело 982, лист 10.*

Поступила 08.10.10.

RADIOLOGY TRAINING IN BELARUS IS 90

N. A. Savrasova

The article presents the history of radiology training in our country beginning from 1921 when the course of radiodiagnosis has been started and headed by S. M. Livshits, the founder of the radiological service in Belarus, at the Medical Faculty of Belarussian State University
Key words: history, radiology.

Мудрость тысячелетий



О жизни, человеке, природе

- ♦ Бесплезная жизнь равносильна смерти.
И. Гете.
- ♦ В человеке все должно быть прекрасно: и лицо, и одежда, и душа, и мысли...
А. П. Чехов
- ♦ Великий человек есть священная история.
Ла Тур дю Пен
- ♦ Во внутреннем мире человека доброта — это солнце.
В. Гюго
- ♦ Воспитанные люди уважают человеческую личность, потому всегда снисходительны, мягки, вежливы, уступчивы.
А. П. Чехов
- ♦ Все прекрасное на земле — от солнца, а все хорошее — от человека.
М. М. Пришвин
- ♦ Все радости жизни — в творчестве. Творить — значит убивать смерть.
Р. Роллан
- ♦ Даже в прекраснейших своих грезах человек не может вообразить ничего прекраснее природы.
А. Ламартин
- ♦ Два человека могут спасти друг друга там, где один погибает.
О. Бальзак
- ♦ Доброта и скромность — вот два качества, которые никогда не должны бы утомлять человека.
Р. Стивенсон
- ♦ Если хочешь жить для себя, живи для других.
Сенека младший
- ♦ Если человек зависит от природы, то и она от него зависит: она его сделала, он ее переделывает.
А. Франс
- ♦ Живешь, собственно, только тогда, когда пользуешься расположением других.
И. Гете.
- ♦ Жизнь — выявление человеческим опытом границ добра и зла.
С. Д. Довлатов
- ♦ Жизнь — гора: поднимаемся медленно, спускаемся быстро.
Г. Мопассан
- ♦ Жизнь — это бесконечное совершенствование. Считать себя совершенным — значит убить себя.
Х.-Ф. Геббель
- ♦ Жизнь — это вечность в миниатюре.
Р. Эмерсон
- ♦ Жизнь — это долг, хотя б она была мгновением.
И. Гете
- ♦ Жизнь — это почти непрерывная цепь собственных открытий.
Г. Гауптман
- ♦ Жизнь — это то, что люди больше всего стремятся сохранить и меньше всего берегут.
Ж. Лабрюйер
- ♦ Жизнь — это чудесное приключение, достойное того, чтобы ради удач терпеть и неудачи.
Р. Олдингтон
- ♦ Жизнь дается на короткий срок, и она, сама по себе, величайшее счастье.
С. Н. Сергеев-Ценский
- ♦ Жизнь должна и может быть непрерывающей радостью.
Л. Н. Толстой
- ♦ Жизнь жива и прекрасна энергичною работою, жизнь не бремя, а крылья, творчество и радость, а если кто превращает ее в бремя, то в этом он сам виноват.
В. В. Вересаев
- ♦ Жизнь скучна без нравственной цели, не стоит жить, чтобы только питаться, это знает и работник — стало быть, надо для жизни нравственное занятие.
Ф. М. Достоевский
- ♦ Жизнь устроена так дьявольски искусно, что, не умея ненавидеть, невозможно искренне любить.
М. Горький
- ♦ Жизнь человека только тогда разумна, когда она понимается как служение.
Л. Н. Толстой

- ♦ Жизнь, как ткань, которую годы превращают в лохмотья, все же сверкает кое-какими блестками — немногими мгновениями любви, без которых она была бы одним тряпьем.
В. Гюго
- ♦ Жизнь, не освященная чувством долга, не имела бы, в сущности, никакой цены.
С. Смайлс
- ♦ Жизнь, пройденная без служения широким интересам и задачам общества, не имеет оправдания.
Н. С. Лесков
- ♦ Жить — значит непрерывно двигаться вперед.
С. Джонсон
- ♦ Жить — значит работать.
И. К. Айвазовский
- ♦ Легче познать людей вообще, чем одного человека в отдельности.
Ф. Ларошфуко
- ♦ Лишь в людях себя познать способен человек.
И. Гете
- ♦ Лишь тот постигает жизнь, кто приникает в ее глубины.
С. Цвейг
- ♦ Мы должны научиться относиться друг к другу внимательно, должны понять, что самое чудесное, самое высокое создание в мире — это человек.
М. Горький
- ♦ Мы находим в жизни только то, что сами в нее вкладываем.
Р. Эмерсон
- ♦ Не доверяйте человеку, который все находит хорошим, который все считает дурным, а еще больше человеку, который безразлично относится ко всему.
И. Лафатер
- ♦ Не забывай долга — это единственная музыка. Жизни и страсти без долга нет.
А. А. Блок
- ♦ Не то, что мните вы, природа —
Не слепок, не бездушный лик:
В ней есть душа, в ней есть свобода,
В ней есть любовь, в ней есть язык.
Ф. И. Тютчев
- ♦ Невозможно всегда быть героем, но всегда можно оставаться человеком.
И. Гете
- ♦ Недовольство собою есть необходимое условие разумной жизни. Только это недовольство побуждает к работе над собою.
Л. Н. Толстой
- ♦ Нет опаснее человека, которому чуждо человеческое, который равнодушен к судьбам родной страны, к судьбам ближних.
М. Е. Салтыков-Щедрин
- ♦ Ничто не отбирает больше духа у человека, чем трусость и страх.
Э. Хемингуэй
- ♦ Нужно поддерживать крепость тела, чтобы поддерживать крепость духа.
В. Гюго
- ♦ Обращаясь с ближними так, как они того заслуживают, мы делаем их только хуже. Обращаясь же с ними так, как будто они лучшие того, что они представляют в действительности, мы заставляем их становиться лучше.
И. Гете
- ♦ Поразительна мудрость природы, которая при таком бесконечном разнообразии сумела всех уравнять.
Э. Роттердамский
- ♦ Превосходная должность быть на земле человеком.
М. Горький
- ♦ Призвание всякого человека в духовной деятельности — в постоянном искании правды смысла жизни.
А. П. Чехов
- ♦ Природа — творец всех творцов.
И. Гете
- ♦ Природа — это вечная жизнь становления и движения.
И. Гете
- ♦ Природа живет в своих творениях. Это великий художник.
И. Гете
- ♦ Разумная осторожность человека выражается не столько в том, что он никогда не совершает ошибки, сколько в том, что он не допускает ее повторения.
К. Боуви
- ♦ Самый достойный человек — тот, кто прекрасней всего мыслит и действует.
Жорж Санд
- ♦ Смех — сущность человека.
Ф. Рабле
- ♦ Там, где не велик нравственный облик, нет великого человека.
Р. Роллан
- ♦ У человека с открытой душой и лицом открытое.
Ф. Шиллер

ПОДПИСКА 2011

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

*Продолжается подписка
на журнал “Здравоохранение” на 2-е полугодие 2011 года.*

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”.

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Литве, Молдове.

Подписные индексы:

*в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)
за рубежом — 74912*

**Не забудьте своевременно оформить подписку
на второе полугодие 2011 года!**

©“Здравоохранение”, 2011
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:
для организаций – **749122**,
для индивидуальных подписчиков – **74912**

Дизайн обложки: Сергей Саркисов
Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 30.05.2011.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 11,22. Тираж 2192 экз. Зак. 1363

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: 226-21-66, 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by

Республиканское унитарное предприятие
“Издательство “Белорусский Дом печати”
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

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