



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№2/2015

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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования



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

Редакционная коллегия:

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

МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
КРАПИВИНА С. В.
КРАСНЫЙ С. А.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.

ЛЫЗИКОВ А. Н.
ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СИРЕНКО В. И.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШРУБОВ В. И.

Дорогие коллеги!

Внедрение современных информационных технологий в практику здравоохранения изменяет методы диагностики, организацию лечения и восстановления здоровья. Для обозначения этих процессов используют термины «электронное здравоохранение», «кибермедицина», «телемедицина». ВОЗ рассматривает данные технологии как средство улучшения медико-санитарной помощи, повышения качества жизни населения и сокращения расходов на оказание медицинских услуг.

Несмотря на то, что электронное здравоохранение только начинает свое становление и для многих это лишь причудливое словосочетание, интернет-медицина стала привычным явлением для активных пользователей Сети. Все больше граждан ищут информацию о здоровом образе жизни и своих заболеваниях, используя медицинские сайты и *on-line*-консультации врачей. Общение через Интернет помогает социальной и психологической реабилитации инвалидов и людей с тяжелыми заболеваниями (рак, ВИЧ/СПИД и др.).

Социальные сети позволяют медикам обмениваться опытом, быть в курсе последних научных достижений, повышать свой профессиональный уровень, используя различные формы непрерывного дистанционного образования.

Однако применение Интернета наряду с явными преимуществами породило немало проблем. Правовая «туманность» в данной сфере может привести к подмене основных задач медицины коммерческими интересами. Многочисленные сайты создаются не только для консультации пациентов, но и для рекламы фармацевтической продукции. При этом качество информации варьирует от научно-обоснованных рекомендаций до сведений абсолютно неверных и даже опасных, поэтому больной легко может стать инструментом в реализации чьих-то интересов, весьма далеких от медицины. Интернет позволяет врачам поддерживать связь со своими пациентами, следить за состоянием их здоровья. Но одно дело, когда это дополнение к очным консультациям и совсем другое — если они являются альтернативой последним. И может ли такая практика называться консультированием? Во-первых, возникает проблема достоверности диагноза и назначения лечения исходя только из текста электронного письма; во-вторых, довольно сложно установить квалификацию кибердоктора.

В прошлом веке на волне оптимизма, рожденного научными открытиями, А. Вассерман (1866—1925) провозгласил: «Наступила пора устанавливать диагноз, не видя больного, на основании одних лишь лабораторных анализов». В XXI веке этот лозунг утверждается все больше. Спротивление бесполезно, мышление становится технократическим и сегодня новое поколение врачей с энтузиазмом и верой во всемогущество научно-технического прогресса смотрит на телемедицину.

Нельзя отрицать целесообразность дистанционной диагностики в определенных условиях, однако ожидать безошибочности от высокой технической оснащенности медицины и Интернета не следует. Как и ранее, объектом лечения будет не только болезнь, но и больной со всеми его индивидуальными особенностями. Интуиция в комплексе с глубокими знаниями и гуманным отношением к пациенту, до сих пор демонстрирующими свое могущество в распознавании недуга при непосредственном контакте с больным, не могут быть переданы через Сеть, поэтому уникальный случай всегда будет «издеваться» над интернет-диагностикой.

Научно-технический прогресс значительно изменил возможности объективизации патологических процессов в организме человека, методы диагностики и лечения — в этом большое завоевание и, как ни парадоксально, одна из проблем медицины. Обусловлено это недостаточной гуманитарной подготовкой врача и «поклонением» медицинской технике. Ценой, которую платит современная медицина за высокую техническую оснащенность и веру в ее безграничные возможности, является атрофия клинического мышления, где за сугубо механической работой упускается подлинное искусство врачевания.

Пока еще нет доказательств того, что глобальная Сеть «победит» людей, давших клятву Гиппократу. Хочется верить, что эмоциональные и этические факторы, имеющие большое значение в диагностике и лечении, не смогут заменить даже самые совершенные технологии связи. Однако не следует забывать о судьбе аптекарей, которых прогресс медицины превратил из мастеров создания лечебных составов в продавцов готовых лекарственных препаратов.

С уважением

Ю. К. Абаев

Содержание

Клиническая медицина

Шишко О. Н., Мохорт Т. В., Константинова Е. Э., Цапаева Н. Л. Изменения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ожирением 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Грибкова Н. В., Сивец Н. В., Лапо Т. П., Чешенок Е. В., Шмелева Н. П. Анализ эпидемических сезонов по гриппу в Республике Беларусь в постпандемический период 10

Переверзева Е. В., Мороз Н. В., Разводовский Ю. Е., Вэлком М. О., Переверзев В. А. Нарушения когнитивного статуса у пациентов кардиологического профиля в пожилом и старческом возрасте 14

Лекции и обзоры

Рытик П. Г. ВИЧ-инфекция в Беларуси 18

Кравчук И. В. Первичная профилактика кариеса фиссур постоянных и временных зубов 26

Молчанова А. Ю., Улащик В. С. Каннабиноиды и молекулярно-биологические механизмы канцерогенеза 32

Дискуссии

Плоткин Ф. Б. Экстренная профилактика наркотизма: следует ли рассчитывать на успех? 41

Обмен опытом

Воробей А. В., Семёнова Ю. А. Программа ускоренного выздоровления при операциях на ободочной кишке и формировании низких ректоанальных анастомозов 47

Олизарович М. В. Хирургическое лечение при множественных грыжах межпозвонковых дисков на уровне поясничного отдела позвоночника 51

Солнцева А. В. Значение факторов семейного воспитания в формировании избыточной массы тела у детей 56

Можейко Л. Ф., Гузей И. А. Клиническая эффективность препарата «Дисменорм» в комплексной терапии нарушений менструального цикла у подростков ... 62

Записки опытного клинициста

Минеев В. Н. *Diagnosis ex juvantibus* — место в современной диагностике заболеваний 65

Случаи из практики

Барановский А. Е., Пономарев В. В., Гончарик А. С., Татур А. А. Успешное хирургическое лечение синдрома Меньера 75

Некролог

Памяти Михаила Николаевича Ломако 78

В помощь практическому врачу

Профессиональная защита медицинских работников ... 79

Contents

3

Clinical Medicine

Shishko O. N., Mokhort T. V., Konstantinova E. E., Tsapayeva N. L. Bulbar conjunctiva microcirculation changes in patients with carbohydrate metabolism disorders and obesity

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Gribkova N. V., Sivets N. V., Lapo T. P., Tcheshenok E. V., Shmeleva N. P. Analysis of influenza epidemic seasons in the Republic of Belarus after pandemic period

Pereverzeva E. V., Moroz N. V., Razvodovsky Yu. E., Welcome M. O., Pereverzev V. A. Impaired cognitive status prevalence in elderly and old patients at cardiology department

Lectures and Reviews

Rytk P. G. HIV-infection in Belarus

Kravchuk I. V. Primary prevention of permanent and temporary teeth fissures caries

Molchanova A. Yu., Ulashchyk V. S. Cannabinoids and molecular-biological mechanisms of cancerogenesis

Discussions

Plotkin F. B. Drug addiction urgent prophylaxis: can be successful management expected?

Sharing Experience

Vorobey A. V., Siamionova J. A. Accelerated recovery programme in simultaneous and reconstructive surgery on colon with formation of low rectal and anal anastomoses

Olizarovich M. V. Surgical treatment of multiple herniated disks of lumbar spine

Solntseva A. V. Importance of family education for child overweight development

Mozheiko L. F., Guzey I. A. Clinical efficacy of Dysmenorm in adolescent complex management for menstrual cycle disorders

Experienced Clinician's Reminiscences

Mineyev V. N. Place of *diagnosis ex juvantibus* in nowadays diagnosing diseases

Case Reports

Baranovsky A. E., Ponomarev V. V., Goncharik A. S., Tatur A. A. Successful surgical management of Meniere's syndrome

Obituary

In commemoration of M. N. Lomako

Help to Practitioner

Professional protection of medical workers



О. Н. ШИШКО, Т. В. МОХОРТ, Е. Э. КОНСТАНТИНОВА,
Н. Л. ЦАПАЕВА

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ КОНЪЮНКТИВЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ОЖИРЕНИЕМ

Белорусский государственный медицинский
университет, РНПЦ «Кардиология»
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Изучить состояние микроциркуляции у пациентов с предиабетом и компенсированным сахарным диабетом 2-го типа по результатам оценки конъюнктивальной микроциркуляции.

Материал и методы. В исследование включены 222 человека: группа 1 — практически здоровые лица (контроль, $n=44$); группа 2 — пациенты с ожирением I степени ($n=26$); группа 3а — пациенты с предиабетом (нарушение гликемии натощак, $n=21$); группа 3б — пациенты с предиабетом (нарушение толерантности к глюкозе, $n=42$); группа 4а — пациенты с сахарным диабетом 2-го типа ($n=41$); группа 4б — пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с диагностированной ишемической болезнью сердца ($n=48$). Исследование микроциркуляции проводили методом биомикроскопии сосудистого русла бульбарной конъюнктивы с использованием целевой лампы ШЛ-2БП. Признаки нарушения микроциркуляторного кровотока группировались по двум направлениям с учетом сосудистых и внутрисосудистых изменений. Количественную оценку конъюнктивальной микроциркуляции проводили по шкале баллов, в основу которой положена система критериев Л. Т. Малой и соавт.

Результаты. Наиболее выраженные изменения, как и предполагалось, зарегистрированы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца и заключались в значительном увеличении количества артериоловеноулярных анастомозов, числа функционирующих капилляров, наличии периваскулярного отека и микротромбоза венул. Анализ данных конъюнктивальной биомикроскопии у пациентов показал, что нарушение гликемии натощак ассоциировано с более выраженными изменениями по сравнению с нарушением толерантности к глюкозе. У пациентов с ожирением изменения касались как сосудистого компонента (уменьшение количества функционирующих капилляров, наличие сетевидной структуры), так и внутри- (сладж-образование в артериолах) и внесосудистого (периваскулярный отек), что косвенно подтверждает возрастание кардиоваскулярного риска.

Заключение. Изучение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы является дополнительным методом обследования пациентов с нарушениями метаболизма для изучения состояния микрососудистых компонентов с выявлением факторов, предрасполагающих к более выраженным структурным изменениям. Результаты, полученные при исследовании микроциркуляции, позволяют более направленно корректировать сосудистые нарушения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, ожирение, микроциркуляция конъюнктивы.

Проблема развития хронических осложнений сахарного диабета (СД) является ключевой в современной диабетологии. Превалирование СД 2-го типа при прогрессивном росте заболеваемости актуализирует изучение не только микроангиопатий, но и макроангиопатических осложнений, поскольку, бесспорно, наличие СД ассоциировано с повышенным риском возникновения всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), включая стенокардию, безболевою ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную смерть. ИБС при СД развивается в более раннем возрасте и характеризуется тяжелым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла [1]. В то же время микроангиопатии (ретино-, нефро- и невропатии) являются типичным осложнением СД как 1-го, так и 2-го типа.

Ассоциация СД 2-го типа с ожирением обуславливает развитие инсулинорезистентности, активацию маркеров воспаления, что усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и развитие микроангиопатий [2].

Актуальность изучения микроциркуляции обусловлена тем, что изменения, возникающие в микрососудах, приводят к нарушению питания тканей и в конечном итоге к снижению их функциональных способностей на уровне органов и систем. Существует несколько методов исследования микроциркуляции: определение изменения скорости кровотока с помощью лазерной доплерографии, изучение микроциркуляции ногтевого ложа, тепловидение и термография, полярография, реография и окклюзионная фотоплетизмография, реометрия и реология крови, радиоиндикация, тканевая оксиметрия и доплеровская флоуметрия [3, 4]. Однако наиболее информативным методом является применение биомикроскопии конъюнктивы глаза, поскольку позволяет визуализировать все структуры микроциркуляторного русла и выявить компоненты, в наибольшей степени влияющие на изменение питания тканей.

Компонентное изучение нарушений микроциркуляции важно и для практической медицины, поскольку при выявлении изменений структуры микрососудов или кровотока можно выбирать направленные методы их коррекции. Важная роль в поддержании сосудистого и тканевого гомеостаза принадлежит системе микроциркуляции, при изменениях которой нарушаются и все выполняемые ею функции: нарушается транспорт и обмен веществ, снижается защитная роль, уменьшается способность тканей к регенерации и восстановлению [5]. В источниках литературы есть данные о влиянии перекисного окисления липидов, изменения продукции оксида азота на развитие эндотелиальной дисфункции, как следствие, на нарушение микроциркуляции [5].

Когда же начинают формироваться осложнения СД 2-го типа? В клинической практике при обращении пациентов с впервые выявленным диабетом у мно-

гих обнаруживаются признаки диабетической ретинопатии и нефропатии, а также отмечается прогрессивное течение ИБС с более выраженным атеросклерозом по сравнению с таковым у лиц без СД. Известно, что предрасположенность к хроническим осложнениям существует и у пациентов с предиабетом. Микроциркуляторное русло присутствует во всех органах-мишенях у пациентов с СД 2-го типа, однако наиболее доступной областью визуализации является микроциркуляция глаза, в данном исследовании — микроциркуляция конъюнктивы.

Цель работы — изучить состояние микроциркуляции у пациентов с предиабетом и компенсированным СД 2-го типа по результатам оценки конъюнктивальной микроциркуляции.

Материал и методы

В исследование включены 222 человека, которые для оценки полученных результатов были разделены на 6 групп (табл. 1):

1 — практически здоровые лица (группа контроля);
2 — пациенты с ожирением I степени (ИМТ — 29,9—34,9 кг/м²);

3а — пациенты с предиабетом (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ));

3б — лица с предиабетом (нарушение гликемии натощак (НГН));

4а — пациенты с СД 2-го типа;

4б — пациенты с СД 2-го типа в сочетании с диагностированной ИБС.

НТГ, НГН и СД 2-го типа определяли по результатам глюкозотолерантного теста (ГТТ) в соответствии с критериями и классификацией совместного заключения Международной федерации диабета по НТГ/НГН (International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement) и ВОЗ, предложенными в 1999 г. [7—9].

Как видно из табл. 1, обследованные группы пациентов сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, лица с СД 2-го типа находились в состоянии компенсации.

У всех пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и проводили другие клинические исследования. Для уточнения наличия или отсутствия сопутствующей ИБС обследуемым выполняли эхокардиографию, электрокардиографию в 12 отведениях, велоэргометрическую пробу, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления.

Исследование микроциркуляции проводили методом биомикроскопии сосудистого русла бульбарной конъюнктивы с использованием щелевой лампы ЩЛ-2БП в условиях, исключающих предшествующую физическую нагрузку и психотравмирующие факторы, в положении сидя. Признаки нарушения микроциркуляторного кровотока группировали по двум направлениям с учетом сосудистых и внутрисосудистых изменений. Количественную оценку конъюнктивальной микроциркуляции проводили по шкале, в основу которой положена система критериев Л. Т. Малой и соавт. (табл. 2).

Для расчетов использовали параметрические и непараметрические методы. Количественные параметры представлены в виде среднего значения и среднего стандартного отклонения ($M \pm s$) при нормальном распределении либо медианы и интерквартильного размаха (Me [25-я; 75-я перцентили]). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в группах применяли U-критерий Манна—Уитни и критерий Колмогорова—Смирнова в зависимости от объема выборки.

Результаты и обсуждение

При сравнении сосудистых изменений у пациентов с предиабетом и практически здоровых лиц выявлено, что значимым показателем являлось увеличение количества артериоловеноулярных анастомозов: в группах 3а и 3б (1,00 [1,00; 1,00] по сравнению с показателем в группе контроля — 0,50 [0,00; 1,00], $P_{1-3б} = 0,002$, $P_{1-3а} < 0,025$). Более выраженные изменения выявлены у пациентов с СД 2-го типа, а также при наличии сопутствующей ИБС. Чаще определялись артериоловеноулярные анастомозы в группах 4а и 4б (1,00 [1,00; 1,00] по сравнению с показателем в группе 1 — 0,50 [0,00; 1,00], $P_{1-4а} < 0,005$, $P_{1-4б} < 0,025$). Наличие артериоловеноулярных анастомозов, согласно данным исследования, свидетельствовало о полном отсутствии капилляров, при этом из артериального русла сбрасывается смешанная кровь в венозное русло, что препятствует нормальному питанию тканей (такие изменения больше характерны для СД). Выраженные нарушения барьерной функции выявлены в группе 4б, о чем свидетельствует наличие периваскулярного отека (1,00 [0,50; 1,00] по сравнению с показателем в группе контроля — 0,50 [0,00; 0,50], $P_{1-4б} < 0,025$).

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3а	Группа 3б	Группа 4а	Группа 4б
Количество, n	44	26	21	42	41	48
Пол, м/ж	19/22	11/15	9/14	15/27	22/19	34/14
Возраст, лет	50,41±8,52	45,85±10,33	45,43±8,79	49,33±8,28	49,78±7,52	56,13±6,96
Уровень HbA1c, %	5,01±0,40	5,21±0,34	5,42±0,39	5,67±0,51	6,59±1,15	6,52±0,29
Индекс массы тела, кг/м ²	23,30±3,28	31,75±2,75*	29,21±3,49*	29,41±4,09*	30,53±4,03*	30,16±3,39*
Стаж заболевания, лет	—	—	1,85±0,84	2,34±0,71	3,85±1,54	2,85±1,64

* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе контроля, $P < 0,01$.

Таблица 2

Система критериев для количественной оценки состояния конъюнктивальной микроциркуляции

Локализация нарушения	Критерии	Градация критериев	Баллы	Максимальное количество баллов
Изменения сосудов	1. Соотношение диаметров артериол и соответствующих венул (AVD)	1:2 1:3, 1:4 1:5, 1:6 1:7 и менее	0 1 3 5	5
	2. Неравномерность калибра (Cal)	Отсутствует Имеется	0 1	1
	3. Меандрическая извитость (Mean)	Венул Капилляров Артериол	1 1 1	3
	4. Веноулярные сакуляции (Sac)	Отсутствуют Имеются	0 1	1
	5. Микроаневризмы (An)	Отсутствуют Имеются	0 1	1
	6. Клубочки (Sph)	Отсутствуют Единичные Множественные	0 1 2	2
	7. Сетевидная структура микрососудистого русла (Net)	Выражена Наметки Отсутствует	0 1 2	2
	8. Изменения количества функционирующих капилляров (FC)	Норма Умеренно уменьшено Значительно уменьшено Исчезновение	0 2 3 5	5
	9. Артериоловеноулярные анастомозы (AVA)	Единичные Множественные	2 4	4
Внутрисосудистые изменения	10. Сладж-феномен (SI)	В венулах В капиллярах В артериолах	1 1 2	4
	11. Микротромбоз (Mtr)	В венулах В капиллярах В артериолах	1 2 3	6
Внесосудистые изменения	12. Внесосудистые отложения (EVD)	Отсутствуют Имеются	0 1	1
	13. Микрогеморрагии (HR)	Отсутствуют Имеются	0 1	1
	14. Периваскулярный отек (PVO)	Отсутствует Имеется	0 1	1

Наименьшее число функционирующих капилляров было у пациентов в группах 3а (3,00 [3,00; 3,00]), 4а (3,00 [2,00; 3,00]), 4б (3,00 [2,00; 3,00]) и 2 (2,50 [2,00; 3,00]). Однако статистически значимые различия показателей выявлены между группами 3а и 3б ($P_{3а-3б}=0,004$), 1 и 3а ($P_{1-3а}<0,02$). Таким образом, у пациентов с НТГ нарушено адекватное питание тканей, поскольку ограничено количество структурных единиц, ответственных за процесс обмена кислородом между тканями и кровью.

Особый интерес представляет анализ результатов, полученных у пациентов группы 2. Как известно, ожирение, ассоциированное с развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа, является компонентом метаболического синдрома, определяющего значимое возрастание сердечно-сосудистого риска. Выявлены монокомпонентные вне- и внутрисосудистые изменения: выражен периваскулярный отек (1,00 [0,50; 1,00] по сравнению с показателем в группе контроля 0,50 [0,00; 0,50], $P_{1-4б}<0,002$), как и у пациентов группы 4б, а также сладж в артериолах (0,00 [0,00; 2,00] по сравнению с показателем в группе контроля 0,00 [0,00; 0,00], $P_{1-2}<0,01$). Образование сладжа в артериолах

свидетельствует о глубоких и необратимых нарушениях системной микроциркуляции и часто сочетается с хроническим воспалением [6].

Подробное описание и сравнение изменений по всем оценочным параметрам микроциркуляции в клинической практике затруднительно и занимает много времени. Для облегчения анализа полученных данных проводили расчет парциального и общего конъюнктивального индексов, которые представляют собой суммы баллов сосудистых, вне- и внутрисосудистых изменений соответственно. Данные показатели позволяют провести оценку состояния микроциркуляции конъюнктивы полуколичественным методом (табл. 3).

При анализе полученных индексов выявлены значимые различия между показателями в группах. Наиболее высокие значения индекса сосудистых изменений зарегистрированы в группе 3а, что статистически значимо по сравнению с показателями в группах 3б и 4а ($P_{3а-3б}=0,04$, $P_{3а-4а}=0,059$ соответственно). У пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ИБС изменения значимо выше по сравнению с таковыми в группе пациентов с НТГ или ожирением, а также с практи-

Таблица 3

Показатели микроциркуляции у обследованных пациентов

Индекс	Группа 1	Группа 2	Группа 3a	Группа 3b	Группа 4a	Группа 4b	P
Индекс сосудистых изменений	9,5 [7,0; 11,0]	9,0 [8,5; 11,0]	11,0 [9,0; 11,0]	9,0 [7,0; 11,0]	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 11,0]	$P_{1-2} \leq 0,01$ $P_{2-4b} = 0,044$ $P_{3a-3b} = 0,04$ $P_{3a-4a} = 0,059$ $P_{3b-4b} \leq 0,005$
Индекс внутрисосудистых изменений	2,0 [2,0; 4,0]	5,0 [2,0; 5,0]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 5,0]	3,5 [2,0; 5,0]	$P_{1-2} = 0,019$ $P_{1-3a} = 0,020$ $P_{1-3b} = 0,004$ $P_{2-4a} = 0,035$ $P_{3a-4b} = 0,015$ $P_{3b-4a} \leq 0,005$ $P_{3b-4b} \leq 0,01$ $P_{4a-4b} \leq 0,05$
Индекс внесосудистых изменений	0,5 [0,0; 0,5]	1,0 [0,5; 1,0]	0,5 [0,0; 0,5]	0,5 [0,5; 1,0]	0,5 [0,5; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	$P_{1-4a} = 0,04$ $P_{1-4b} = 0,017$ $P_{2-4b} = 0,02$ $P_{3b-4b} = 0,025$ $P_{4a-4b} = 0,003$
Общий конъюнктивальный индекс	12,0 [9,5; 15,0]	15,0 [13,0; 16,0]	13,5 [13,0; 13,5]	12,0 [9,0; 14,5]	12,0 [12,5; 14,0]	14,0 [12,5; 17,0]	$P_{1-2} = 0,024$ $P_{1-4a} \leq 0,05$ $P_{1-4b} \leq 0,001$ $P_{2-3b} = 0,011$ $P_{2-4a} = 0,049$ $P_{3a-3b} = 0,04$ $P_{3a-4a} = 0,059$ $P_{3b-4a} \leq 0,05$ $P_{3b-4b} \leq 0,005$ $P_{4a-4b} \leq 0,05$

чески здоровыми лицами ($P_{3b-4b} = <0,005$, $P_{2-4b} = 0,044$, $P_{1-4b} \leq 0,01$).

Наиболее высокие значения индекса внутри- и внесосудистых изменений зарегистрированы у пациентов с СД 2-го типа и ИБС и с ожирением. Затем по выраженности изменений следует группа пациентов с СД 2-го типа, далее — лица с предиабетом (НГН и НТГ). Наименьшие показатели данного индекса отмечались у практически здоровых лиц.

Максимальное количество баллов по общему конъюнктивальному индексу зарегистрировано у пациентов с ожирением. Согласно дизайну исследования пациенты группы 2 входили в группу практически здоровых лиц, однако при проведении анализа полученных данных были выявлены многочисленные отклонения, включая нарушения микроциркуляторного

русла, поэтому этих пациентов решили выделить отдельно. Можно предположить, что обследованные данной группы не проводили коррекцию образа жизни и не принимали какие-либо лекарственные препараты.

Данные анализа вклада каждого компонента в суммарный индекс для последующего определения диагностически значимых показателей представлены на рис. 1 и 2.

При анализе процентного соотношения каждого из компонентов сосудистого индекса определено, что наибольший вклад приходится на увеличение количества артериоловеноулярных анастомозов. Наибольшие значения зарегистрированы в группе 4b (33,33 [20,00; 40,00]%), и различия статистически значимы по сравнению с таковыми в группе 3a (18,18 [18,18;

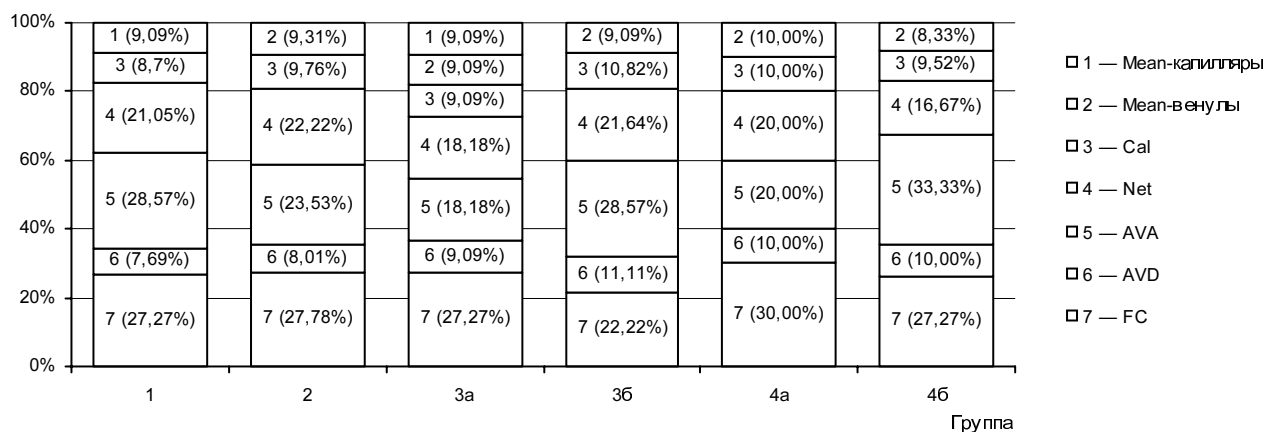


Рис. 1. Распределение компонентов сосудистого индекса

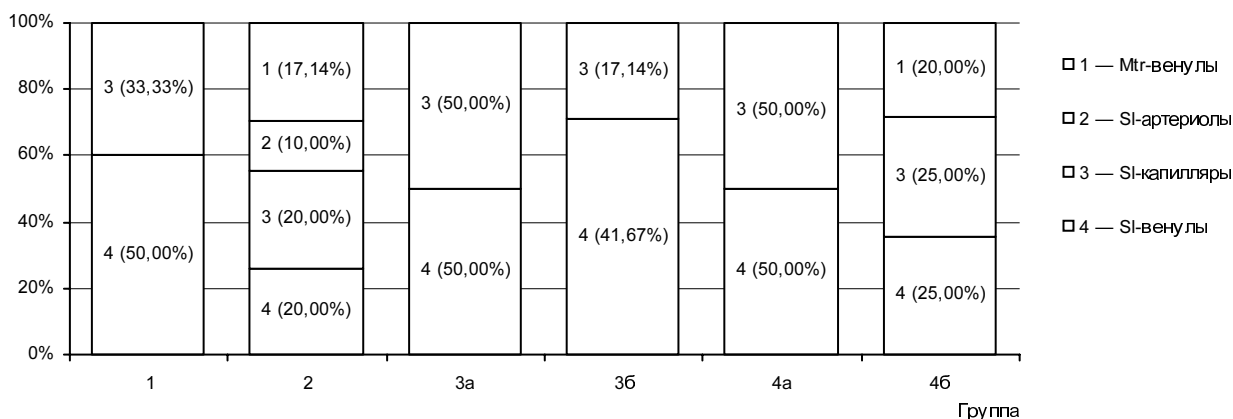


Рис. 2. Распределение компонентов внутрисосудистого индекса

25,00%]) ($P_{3a-4b}=0,013$) и 4a (20,00 [20,00; 25,00%]) ($P_{4a-4b}<0,025$), однако статистически значимой разницы по сравнению с группой практически здоровых лиц не выявлено. Также клинически значимые изменения компонентов сосудистого индекса заключаются в уменьшении количества функционирующих капилляров. По результатам исследования, наименьший вклад данного компонента в сосудистый индекс отмечен в группе 3б (22,22 [0,00; 27,27%]) по сравнению с таковым в группе 3а (27,27 [27,27; 27,27%]) ($P_{3a-3б}=0,001$), значимо выше результаты были в группе 4а (30,00 [20,00; 30,00%]) по сравнению с таковыми в группе 3б ($P_{3б-4a}<0,001$) и среди практически здоровых лиц (27,27 [20,00; 28,57%]) ($P_{1-4a}<0,005$). Наиболее выраженная сетевидная структура микрососудистого русла отмечена в группе 2 (22,22 [18,18; 23,53%]), в группе 4б (16,66 [10,00; 20,20%]) данный компонент был выражен в меньшей степени ($P_{4a-4б}<0,001$ и $P_{3б-4б}<0,05$ соответственно).

В каждой группе исследования примерно в равных процентных соотношениях определялись нарушения диаметра артериол и соответствующих венул, неравномерность калибра микрососудов и меандрическая извитость венул. У пациентов с ожирением меандрическая извитость венул (9,31 [0,00; 11,11%]) более выражена по сравнению с таковой у практически здоровых лиц (0,00 [0,00; 9,09%]) ($P_{1-3}=0,02$). Согласно данной литературы, ранними признаками нарушений капиллярного кровотока являются сужение артериол, застойные явления в венулах, приводящие к их расширению и значительной извитости [6]. Меандрическая извитость капилляров зарегистрирована во всех группах исследования за исключением контрольной.

Распределение компонентов внутрисосудистого индекса представлено на рис. 2.

Отличительным изменением среди компонентов внутрисосудистого индекса было наличие микротромбоза венул у пациентов групп 4б (20,00 [0,00; 20,00%]) и 2 (17,14 [0,00; 20,00%]) по сравнению с показателем в остальных группах исследования.

Изменения компонентов внесосудистого индекса заключались исключительно в наличии периваскуляр-

ного отека у всех пациентов. Поскольку метод конъюнктивной биомикроскопии является полуколичественным, выявить разницу между показателями в группах на данном этапе не представляется возможным.

Результаты анализа обследованных групп оказались достаточно спорными. Наиболее выраженные изменения, как и предполагалось, зарегистрированы у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ИБС, поскольку у них уже присутствуют макроваскулярные осложнения, что вызывает более выраженные нарушения в микроциркуляции по сравнению с таковыми у пациентов без подобных осложнений. В данной группе наиболее выраженные изменения заключались в значительном увеличении количества артериоло-венулярных анастомозов, числа функционирующих капилляров, наличии периваскулярного отека и микротромбоза венул, что по результатам исследования можно выделить как признаки, характерные для СД 2-го типа в сочетании с ИБС.

Согласно результатам исследования, изменения начинают формироваться у пациентов с риском развития СД 2-го типа. Так, нарушения при предиабете затрагивали сосудистый компонент микроциркуляции и проявлялись в виде увеличенного количества артериоло-венулярных анастомозов и повышения числа функционирующих капилляров. При сравнении данных конъюнктивной биомикроскопии пациентов групп 3а и 3б определено, что НГН ассоциировано с более выраженными изменениями по сравнению с НТГ. Можно предположить, что сниженная ранняя фаза секреции инсулина при сохраненной поздней фазе у лиц с НГН оказывает более выраженное негативное влияние на состояние микроциркуляции.

У пациентов с ожирением изменения касались как сосудистого (уменьшение количества функционирующих капилляров, наличие сетевидной структуры), так и внутри- (сладж-образование в артериолах) и внесосудистого (периваскулярный отек) компонентов, что косвенно подтверждает увеличение сердечно-сосудистого риска. Самые высокие показатели конъюнктивных индексов также зарегистрированы в группе 2, что свидетельствует о необходимости кор-

рекции не только массы тела, но и других метаболических нарушений. По результатам, полученным в данном наблюдении, ожирение является независимым фактором нарушения микроциркуляции, которое приводит к глубоким повреждениям, затрагивающим важные компоненты микроциркуляторного русла.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что при манифестации СД 2-го типа выявляется ИБС, и наоборот, диагностика ИБС нередко выявляет и СД 2-го типа. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что проведение биомикроскопии сосудистого русла бульбарной конъюнктивы с оценкой состояния микроциркуляции позволяет выявить нарушения, предвещающие развитие макрососудистых осложнений СД 2-го типа.

Изучение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы является дополнительным методом обследования пациентов с нарушениями метаболизма для изучения состояния микрососудистых компонентов с выявлением факторов, предрасполагающих к более выраженным структурным изменениям. Результаты, полученные при исследовании микроциркуляции, позволяют более направленно корректировать сосудистые нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nathan D. M., Meigs J., Singer D. E. // *Lancet*.— 1997.— Vol. 350 (Suppl. 1).— P. 4—8.
2. Piya M. K., McTernan P. G., Kumar S. // *J. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 216.— P. 1—15.
3. Brooks B. A., McLennan S. V., Twigg S. M., Yue D. K. // *Diabet. Vasc. Dis. Res.*— 2008.— Vol. 5.— P. 5—30.
4. Tooke J. E. // *Diabetes*.— 1995.— Vol. 44.— P. 721—726.
5. Обыденникова Т. Н. // *Клинич. медицина*.— 2001.— № 4 (56).— С. 71—75.
6. Волосок Н. И., Наумец Л. В. // *Материалы междунар. конференции по микроциркуляции*.— М., 1997.— С. 110—111.
7. Unwin N. // *Diabet. Med.*— 2002.— Vol. 19.— P. 708—723.
8. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 25.— P. S5—S20.
9. *World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.*— Geneva, 1999.

Поступила 24.06.14.

BULBAR CONJUNCTIVA MICROCIRCULATION CHANGES IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND OBESITY

O. N. Shishko, T. V. Mokhort, E. E. Konstantinova, N. L. Tsapayeva

Objective. Studying of microcirculation state in patients with prediabetes and compensated diabetes mellitus type 2 by the conjunctiva microcirculation estimates was the objective.

Materials and methods. Two hundred and twenty two persons were enrolled in the study: Group 1 was formed of practically healthy subjects (control group, n=44), Group 2 included obese (grade I obesity) persons (n=26), Group 3a included prediabetic patients (fast glycemic disorders, n=21), Group 3b was formed of prediabetic patients (impaired glucose tolerance, n=42), Group 4a included diabetics type 2 patients (n=41), Group 4b included diabetics type 2 patients suffering from ischemic heart disease (n=48). Microcirculation was investigated via the bulbar conjunctiva blood flow biomicroscopic study using corneal microscope ЦП-2БП. The microcirculation blood flow disorders manifestations were grouped in two directions considering the vascular or the intravascular changes. The conjunctiva microcirculation was assessed quantitatively by the scale based on the criteria system proposed by L. T. Malaya et al.

Results. The most evident changes were registered in diabetic type 2 patients suffering from ischemic heart disease and were presented by increased numbers of arteriovenular shunts, of functioning capillaries, by presence of perivascular edema and blocked capillary micro veins. The conjunctiva biomicroscopic data comparison showed that the fast glycemia disorders associated with more evident changes than in case of the glucose tolerance disorders. In the group of obese patients both vascular component changes (reduced functioning capillaries number, tela) and intra- (sludge formation in arterioles) and extravascular (perivascular edema) changes were observed confirming that the cardiovascular risk increased.

Conclusion. Bulbar conjunctiva microcirculation studying is an additional method for examining patients with carbohydrate metabolism disorders allowing possible investigation of the microvascular components state and identification of factors predisposing to more evident structural disorders development. In addition, while studying microcirculation vascular disorders can be corrected in a targeted way.

Key words: diabetes mellitus type 2, glucose tolerance disorders, fast glycemia disorders, obesity, bulbar conjunctiva microcirculation.

Адрес для корреспонденции:

Шишко Ольга Николаевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
shyshko.volha@tut.by



Н. В. ГРИБКОВА, Н. В. СИВЕЦ, Т. П. ЛАПО,
Е. В. ЧЕШЕНОК, Н. П. ШМЕЛЕВА

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ СЕЗОНОВ ПО ГРИППУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Проанализировать результаты мониторинга циркуляции вирусов гриппа в Республике Беларусь на протяжении постпандемических сезонов 2010—2014 гг.

Материал и методы. Назофарингеальные мазки, взятые у пациентов с респираторной патологией, обратившихся за медицинской помощью в дозорные стационарные и амбулаторные медицинские учреждения страны.

Результаты. Выявление вирусов проводили методом ОТ-ПЦР. В ходе исследования показано чередование эпидемических сезонов с высокой и низкой активностью вирусов гриппа. Распространение данных вирусов, подобных A/California/7/2009 (H₁N₁), сопровождалось развитием эпидемии гриппа в характерные для страны сроки. Активизация циркуляции вирусов гриппа A (H₃N₂) происходила на фоне респираторной заболеваемости, не превышающей эпидемический уровень. Выявленные за период наблюдения эпидемические штаммы вирусов гриппа сохранили чувствительность к осельтамивиру и устойчивость к производным адамантана. Циркулировавшие эпидемические штаммы вирусов гриппа совпадали со штаммовым составом использовавшихся в этот период противогриппозных вакцин. Среди негриппозных респираторных вирусов преобладали риновирусы и респираторно-синцитиальные вирусы.

Ключевые слова: вирусы гриппа, негриппозные респираторные вирусы, эпидемиологический мониторинг, постпандемический сезон, устойчивость к противогриппозным препаратам.

Грипп представляет одну из важнейших социально-экономических проблем не только для Республики Беларусь, но и для других стран. Вирусы гриппа претерпевают постоянный антигенный дрейф, вследствие чего активно циркулируют штаммы с частично измененными антигенными свойствами. Циркуляция таких вирусов сопровождается развитием ежегодных эпидемий. При смене одного поверхностного белка или полной замене поверхностных антигенов возникает абсолютно новый вариант вируса гриппа, который вызывает пандемию.

В 2009 г. в циркуляцию включился новый пандемический вирус A (H₁N₁)pdm2009, который довольно быстро распространился в разных странах. Пандемический вирус содержал уникальную комбинацию генов и представлял собой тройной реассортант, содержащий фрагменты генома вирусов гриппа птиц, человека и свиней североамериканской и европейской линий [1]. Накопление данных о структуре пандемического вируса A (H₁N₁)pdm2009, полученных с помощью молекулярно-биологических методов уже в первый постпандемический год, позволило выска-

зать предположение о затруднении распространения высоковирулентных мутантов и постепенном затухании пандемии [2, 3]. Помимо низкого уровня активности пандемии 2009 г. по сравнению с таковой во время предыдущих пандемий подтверждением этого предположения служит также и тот факт, что в первый постпандемический сезон эпидемия гриппа в стране носила смешанный характер — коциркулировали вирусы гриппа A (H₁N₁)pdm2009 и гриппа B с преобладанием пандемического вируса [4]. В Республике Беларусь мониторинговые исследования циркуляции вирусов гриппа проводят сотрудники Национального центра по гриппу (НЦГ) в рамках дозорного надзора с недельной периодичностью во время эпидемического сезона (с 40-й недели текущего года по 20-ю неделю последующего), с интервалом в 2 нед — в межэпидемический период (с 21-й по 39-ю календарную неделю) [5].

Целью настоящего исследования явился анализ результатов мониторинга циркуляции вирусов гриппа в Республике Беларусь на протяжении постпандемических сезонов 2010—2014 гг.

Материал и методы

Материалом для исследования служили назофарингеальные мазки, полученные у пациентов с респираторной симптоматикой, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные дозорные учреждения здравоохранения страны.

Выявление генетического материала респираторных вирусов в исследуемых образцах осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени. В работе использовали диагностические наборы «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» и «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL» (ФБУ НЦНИИ эпидемиологии, Роспотребнадзор, Российская Федерация). Экстракцию нуклеиновых кислот проводили с применением набора «Рибо-сорб», реакцию обратной транскрипции — с набором реагентов «Реверта-L» (производство ФБУ НЦНИИ эпидемиологии, Российская Федерация). Постановку ПЦР осуществляли на приборе «Rotor Gene 6000» («Corbett research», Австралия) в соответствии с рекомендациями производителя наборов.

Статистические данные о респираторной заболеваемости в контрольных городах представлены РНПЦ медицинских технологий в соответствии с нормативными документами [5].

Результаты и обсуждение

Анализируемые постпандемические сезоны в стране различались по динамике развития эпидемического процесса и уровню заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (рис. 1).

Так, эпидемия гриппа сезона 2010—2011 гг. развивалась в характерные для нашей страны сроки. Превышение эпидемического уровня респираторной за-

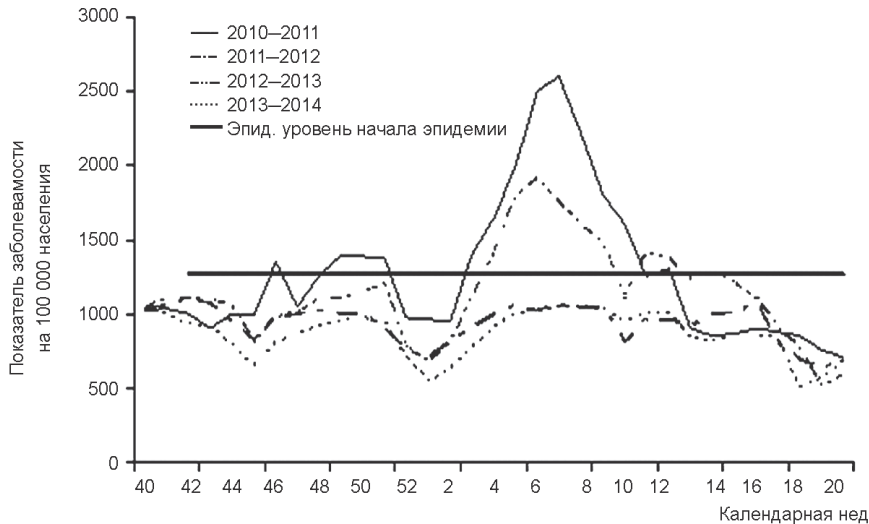


Рис. 1. Динамика развития эпидемической ситуации по гриппу в сезоны 2010—2014 гг.

болеваемости продолжалось 10 нед. Средняя частота выявления вирусов гриппа в дозорных образцах составила 21,9%, показатель заболеваемости на пике развития эпидемии — 2556 на 100 000 населения.

Согласно поступавшим в НЦГ статистическим данным, эпидемический сезон 2011—2012 гг. характеризовался низкой респираторной заболеваемостью в отличие от предыдущего сезона, эпидемический уровень по стране так и не был превышен с октября по май. Как показали лабораторные исследования, незначительный рост активности вирусов гриппа отмечен с 11-й по 19-ю календарную неделю. Средняя частота выявления вирусной РНК в дозорных образцах составила 12,4%. Показатель заболеваемости в период наибольшего выявления вирусов гриппа в дозорных образцах составил 914 на 100 000 населения.

Сезон 2012—2013 гг. характеризовался необычно длительным периодом циркуляции вирусов гриппа (12 нед). Вместе с тем частота их выявления составила 13,2% и была сопоставима с аналогичным показателем предыдущего сезона. Несмотря на сравнимую с предыдущим сезоном частоту выявления вирусов гриппа в дозорных образцах, показатель заболеваемости ОРИ на пике развития эпидемии был достаточно высоким и составил 1907,8 на 100 000 населения.

Эпидемический сезон по гриппу 2013—2014 гг. был средней интенсивности, поскольку ОРИ зарегистрированы у 12,2% от совокупного населения контрольных городов. Вместе с тем эпидемический уровень респираторной заболеваемости не был превышен ни в одном из административных регионов страны на протяжении всего эпидемического сезона. Спорадические случаи гриппа стали определяться в дозорных образцах только со 2-й календарной недели 2014 г. Тенденция к увеличению активности вирусов гриппа А наметилась к 7-й календарной неделе и достигла максимальных значений к 15-й. Нарастание активности вирусов гриппа в прошедшем эпидемическом сезоне, как и в сезоне 2011—2012 гг., не сопровождалось эпидемическим ростом заболеваемости: показатель рес-

пираторной заболеваемости так и не превысил эпидемический порог на протяжении всего периода наблюдения (см. рис. 1). Показатель заболеваемости совокупного населения контрольных городов на 15-й неделе составил 843,47 на 100 000 населения, что практически в 2 раза ниже показателя на максимуме активности гриппа в сезон 2012—2013 гг. Следует отметить, что результаты исследования парных сывороток крови, доставленных в НЦГ из всех регионов страны, свидетельствуют о спорадических случаях респираторных заболеваний, ассоциированных с вирусами гриппа А и В, уже в октябре 2013 г., несмотря на отсутствие клинического диагноза «грипп».

Анализируемые эпидемические сезоны различались и по другим показателям. Отличия наблюдались не только по уровню респираторной заболеваемости, но и по таким параметрам, как возраст пациентов, уровень госпитализации, этиология эпидемических сезонов (таблица). В эпидемический сезон 2010—2011 гг., например, в этиологической структуре эпидемии преобладали вирусы, аналогичные пандемическому вирусу гриппа A/California/7/2009(H₁N₁), которые составили 70,3% от всех положительных образцов. Одновременно с вирусами гриппа A/California/7/2009(H₁N₁) циркулировали вирусы гриппа B/Victoria, выявленные в 29,7% случаев. Выделенные в нашей стране вирусы гриппа А (H₁N₁)pdm2009 оказались родственными штамму, вошедшему в состав противогриппозной вакцины, рекомендованной для профилактики гриппа в странах Северного полушария в эпидемический сезон 2010—2011 гг.

Что касается вирусов гриппа В, то филогенетические исследования, проведенные коллегами в центре ВОЗ в Лондоне и предоставленные доктором J. MacCoulу, выявили незначительный дрейф у выделенных нами штаммов и позволили отнести их к дериватам вакцинных штаммов (линия B/Victoria/2/87).

При проведении мониторинговых исследований установлено, что в эпидемический сезон 2011—2012 гг. одновременно циркулировали 2 субтипа вирусов гриппа: А (H₁N₁)pdm2009, А (H₃N₂) и В. В конце сезона отмечено явное преобладание вирусов гриппа А (H₃N₂), родственных вакцинному штамму A/Victoria/361/2011.

Исследования, проведенные в эпидемический сезон 2012—2013 гг., показали, что необычная длительность эпидемии была обусловлена поочередной сменой доминирующего вируса. Так, начало эпидемического процесса связано с активной циркуляцией вирусов гриппа, подобных A/California/7/2009 (H₁N₁). Затем возросла активность вирусов гриппа А (H₃N₂), в конце эпидемического сезона доминировали вирусы гриппа В двух генетических ли-

Характеристика эпидемических сезонов по гриппу 2010—2014 гг.

Основные показатели	Эпидемический сезон			
	2010—2011	2011—2012	2012—2013	2013—2014
Длительность активной циркуляции вирусов гриппа, нед	10	9	12	11
Превышение эпидемического уровня	Да	Нет	Да	Нет
Частота выявления вирусов гриппа, %	21,9	12	13,2	2,6
Удельный вес госпитализированных, %	Нет данных	0,78 (преимущественно дети до 4 лет)	4,8 (преимущественно лица старше 65 лет)	7,2 (49% составили лица старше 65 лет)
Интенсивность эпидемического процесса	Средняя	Низкая	Средняя	Средняя
Процент совокупного населения контрольных городов, жители которых перенесли ОРВИ	17,3	7,9	17,4	12,2
Этиология эпидемических сезонов	Смешанная (A/H ₁ +B)	Смешанная (A/H ₃ , A/H ₁)	Смешанная (A/H ₁ , H ₃ , B/Я, B/В)	Смешанная (A/H ₃ , H ₁ , B/Я, B/В)
Доминирующий вирус	A (H ₁ N ₁)pdm2009	A (H ₃ N ₂)	A (H ₁ N ₁)pdm2009	A (H ₃ N ₂), A (H ₁ N ₁)pdm2009
Возраст наиболее пораженных лиц, лет	5—14	0—14	5—14	0—17
Совпадение вакцинных штаммов с эпидемическими	+	+	+	+
Чувствительность эпидемических штаммов к осельтамивиру	Чувствительны	Чувствительны	Чувствительны	Чувствительны
Чувствительность к производным адамантана	Устойчивы	Устойчивы	Устойчивы	Устойчивы
Другие респираторные вирусы	Вирусы парагриппа 2-го типа			Рино-, РС-, метапневмо-, адено-, бока-, коронавируса и вирусы парагриппа

ний — В/Victoria и В/Ямагата, представленных в равных количествах.

В эпидемический сезон 2013—2014 гг. активность вирусов гриппа была очень низкой. Спорадические случаи гриппа, ассоциированные с вирусами гриппа А и В, чаще определяли в последние недели сезона. Особенностью данного сезона является активная циркуляция негриппозных респираторных вирусов с доминированием рино- и респираторно-синцитиального вирусов (РСВ) (рис. 2), что, однако, не привело к превышению эпидемического уровня. Особую роль эти возбудители играют в развитии острой респираторной патологии у детей [6].

Вирусы гриппа, выявленные на территории Республики Беларусь на протяжении сезонов 2010—2014 гг., сохранили чувствительность к осельтамивиру и проявили устойчивость к адамантану. Чередование доминирующих вирусов гриппа и активная циркуляция негриппозных респираторных вирусов в эпидемические сезоны объясняют преимущественное поражение детской популяции (см. табл.).

В предыдущих работах авторов данной статьи показано, что эпидемии гриппа в Республике Беларусь, как правило, регистрируют в конце января — начале февраля [7]. Однако в первые 4 сезона после пандемии 2009 г. в стране наблюдалось чередование высокой и низкой активности вирусов гриппа. В годы

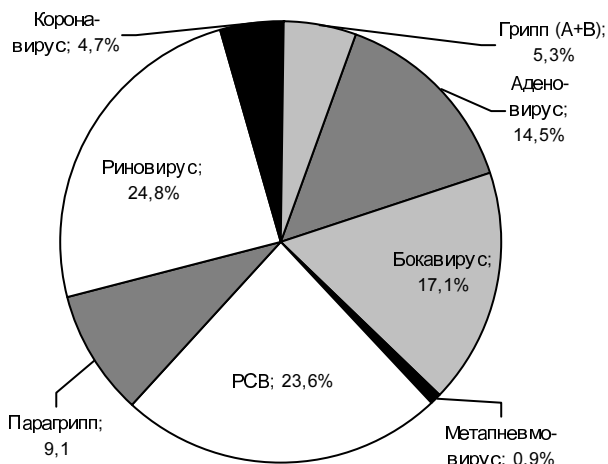


Рис. 2. Частота выявления негриппозных респираторных вирусов в эпидемический сезон 2013—2014 гг.

высокой заболеваемости ОРВИ, ассоциированной с преимущественным распространением вирусов гриппа, подобных A/California/7/2009 (H₁N₁), увеличивалось и число случаев тяжелых острых респираторных инфекций [8]. Можно полагать, что отсутствие роста респираторной заболеваемости в сезоны 2011—2012 и 2013—2014 гг. обусловлено циркуляцией вирусов гриппа А (H₃N₂) с изменившимися биологичес-

кими свойствами. В этой связи особую значимость приобретают исследования по выделению и изучению генетических и биологических характеристик вирусов гриппа данного субтипа.

Выводы

1. На протяжении 4 лет уровень респираторной заболеваемости варьировал: сезоны 2010—2011 и 2012—2013 гг. характеризовались высокой активностью вирусов гриппа, респираторная заболеваемость превышала эпидемический порог. Два других сезона (2011—2012 гг. и 2013—2014 гг.) характеризовались низкой активностью вирусов гриппа на фоне респираторной заболеваемости, не превысившей эпидемический уровень.

2. Наиболее высокая респираторная заболеваемость в сезоны 2010—2011 и 2012—2013 гг. сопряжена с доминированием вируса гриппа, подобного A/California/7/2009 (H₁N₁). В то же время в сезоны 2011—2012 гг. и 2013—2014 гг. среди циркулировавших вирусов преобладали вирусы гриппа А (H₃N₂), что не сопровождалось превышением эпидемического уровня респираторной заболеваемости.

3. Все эпидемические сезоны по этиологической картине носили смешанный характер. На территории страны циркулировали 2 субтипа вирусов гриппа А (A/California/7/2009 (H₁N₁) и A (H₃N₂)) и вирусы гриппа В двух генетических линий (В/Ямагата и В/Victoria).

4. Штаммовый состав вакцин, использованных для профилактики гриппа в анализируемый период, соответствовал циркулировавшим эпидемическим штаммам.

5. Выявленные на территории страны эпидемические штаммы вирусов гриппа А сохранили чувствительность к осельтамивиру и были устойчивы к адамантану.

6. Длительность эпидемии гриппа сезона 2012—2013 гг. может быть связана с последовательным доминированием всех 3 типов вирусов гриппа.

7. Период эпидемиологического неблагополучия в сезон 2013—2014 гг. длился 11 нед, сопровождался низкой активностью вирусов гриппа и активным участием в эпидемическом процессе негриппозных респираторных вирусов, среди которых доминировали рино- и респираторно-синцитиальные вирусы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dawood F. S., Jain S., Finelli L., et al. // *N. Engl. J. Med.* / Mode of access: <http://www.content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0903810.pdf>.

2. Бурцева Е. И., Львов Д. К., Щелканов М. Ю. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 2012.— № 1.— С. 20—28.

3. Львов Д. К., Щелканов М. Ю., Бовин Н. В. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 2012.— № 1.— С. 14—20.

4. Грибкова Н. В., Шмелева Н. П., Сивец Н. В. // *Здравоохранение.*— 2011.— № 10.— С. 31—36.

5. Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения гриппа» от 29 декабря 2012 г. № 217.— Минск, 2012.

6. Сергиенко Е. Н., Грибкова Н. В., Сивец Н. В. // *Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь / Под ред. В. М. Семенова.*— Витебск.— 2014.— С. 162—163.

7. Грибкова Н. В., Судник Ю. М., Будай А. И. и др. // *Современные проблемы патологии человека: Материалы 2-й научно-практич. конф. по итогам выполнения ГНТП «Инфекционные болезни» 1998—2000 гг.*— Минск, 2001.— С. 25—30.

8. Грибкова Н. В., Лапо Т. П., Чешенок Е. В., Сивец Н. В. // *Современные проблемы инфекционной патологии человека: Сб. науч. тр.*— Минск, 2013.— С. 42—44.

Поступила 28.07.14.

ANALYSIS OF INFLUENZA EPIDEMIC SEASONS IN THE REPUBLIC OF BELARUS AFTER PANDEMIC PERIOD

N. V. Gribkova, N. V. Sivets, T. P. Lapo, E. V. Tcheshenok, N. P. Shmeleva

Objective. The study was targeted at analyzing the results of monitoring the influenza virus circulation in the Republic of Belarus after 2010—2014 pandemics.

Materials and methods. Nasopharyngeal smears of patients with respiratory pathologies having addressed for medical care to the country's survey stationary and outpatient institutions.

Results. Viruses were detected by the RT-PCR method. The epidemic seasons were shown to alternate demonstrating the virus high or low activity. Spread of A/California/7/2009 (H₁N₁) like viruses was accompanied by the influenza epidemic development within the terms characteristic for the country. The influenza A (H₃N₂) virus circulation became more active against respiratory occurrence not exceeding the epidemic level. The influenza virus epidemic strains identified during the survey remained sensitive to oseltamivir and resistant to adamantane derivatives. The influenza virus epidemic strains circulating coincided with the strain composition of the influenza vaccine used during the period. Rhinoviruses and respiratory syncytial viruses dominated among other non-influenza viruses.

Key words: influenza viruses, non-influenza respiratory viruses, epidemic monitoring, season following a pandemic, resistance to anti-influenza drugs.

Адрес для корреспонденции:

Грибкова Наталия Васильевна.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 237-62-95.

Е. В. ПЕРЕВЕРЗЕВА, Н. В. МОРОЗ,
Ю. Е. РАЗВОДОВСКИЙ, М. О. ВЭЛКОМ,
В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Гродненский государственный медицинский университет

Проанализирована распространенность нарушений когнитивных функций у пациенток старшей возрастной группы (79,3±1,0 года), госпитализированных в кардиологическое отделение, с помощью теста «Mini Mental State Examination» и теста рисования часов. Согласно результатам проведенного исследования, 90,3% обследованных имели когнитивные нарушения различной степени выраженности.

Ключевые слова: пациентки старшей возрастной группы, кардиологическое отделение, когнитивные функции, скрининг.

По оценкам экспертов ВОЗ, численность жителей старше 60 лет к 2025 г. составит 10,2% от всего населения планеты [22]. Это является показателем уровня современных медицинских знаний и адекватности работы медицинской службы. Становится очевидным, что старение населения является серьезной медико-социальной проблемой во многих развитых странах мира. Этот феномен обусловил возросший интерес исследователей к различным аспектам здоровья пожилых людей, к состоянию их когнитивных функций, которые в значительной степени определяют состояние здоровья и качество их жизни [24, 25]. В глобальной перспективе количество людей, страдающих деменцией, будет увеличиваться вдвое каждые 20 лет и к 2040 г. достигнет 81 млн, что значительно повысит нагрузку на медицину и социальную службу [22].

Когнитивные расстройства включают нарушения различных функций мозга (память, внимание, мышление). Когнитивные функции снижаются по мере старения организма, однако часто ухудшение состояния прогрессирует, приобретая патологический характер [26, 27].

Глубина сформировавшихся расстройств высшей интегративной деятельности мозга может быть различной: от уровня когнитивного дефицита (ухудшение познавательных функций) до деменции, которую определяют как хроническое выраженное расстройство всех высших интегративных функций мозга, прежде всего познавательных, а также эмоциональных, сопровождающееся существенной социальной и/или профессиональной дезадаптацией [2, 5, 12—16, 18]. Известно, что частота встречаемости глубокого когнитивного дефицита на уровне деменции увеличивается с возрастом, что обусловлено влиянием и длительностью течения многих заболеваний, создающих фон для проявления синдрома деменции [1, 9, 13—15, 18]. В ряде исследований показано, что частота случаев среди лиц

старше 65 лет составляет 5%, старше 75 лет — 25%, среди тех, кому за 85, — около 60% [5, 26].

В настоящее время для определения промежуточной стадии между снижением когнитивных функций в процессе физиологического старения и деменцией используется термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) [12, 21]. Другим определением УКР является «ассоциированное с возрастом нарушение памяти». Под этим термином понимают состояние, характеризующееся субъективными жалобами на ухудшение памяти, объективным ухудшением памяти, выявляемым с помощью нейропсихологических тестов при относительной сохранности других когнитивных функций [12, 30]. Фактически УКР являются преклинической стадией, предшествующей деменции, поскольку показано, что у 50% пациентов УКР трансформируются в деменцию в течение 3—4 лет [21]. Причинами УКР могут быть такие факторы, как депрессия, стресс, расстройства сна, злоупотребление психоактивными веществами, побочные эффекты лекарственных средств, хронические соматические заболевания [30]. Распространенность УКР среди пожилых (старше 60 лет) пациентов терапевтического профиля, согласно данным разных исследований, варьирует в широких пределах, достигая 85% [28]. Установлено, что УКР ассоциируются с повышенным риском заболеваемости и смертности: установлено, что уровень смертности среди лиц с УКР в 2 раза выше по сравнению с таковым у пациентов без когнитивных нарушений [24].

Всесторонняя забота о больных людях является целью и ведущим принципом функционирования медицинской службы. Бесспорное достижение медицинской науки — результаты рандомизированных контролируемых исследований, которые нашли выражение в принятии общепринятых протоколов диагностики и стандартизированного лечения ряда заболеваний. Тем не менее на пути реального внедрения стандартов долговременного лечения нередко стоит проблема комплаенса; всегда есть пациенты, для которых восприятие врачебных рекомендаций затруднительно.

Хорошо известно, что пациенты кардиологического профиля входят в группу риска развития поражений центральной нервной системы (ЦНС), учитывая патогенез развития артериальной гипертензии (поражение сосудов головного мозга как органа-мишени); мультифокального атеросклероза (нарушение деятельности как коронарных сосудов, так и церебральных артерий разного калибра); сердечной недостаточности, сопровождающейся нарушением венозного оттока от головного мозга [20]. У пациентов данного профиля часто встречаются сопутствующие анемии разной этиологии и степени тяжести, хроническая дыхательная недостаточность, усугубляющие гипоксию и ишемию головного мозга [9]. При многолетнем неконтролируемом течении сердечно-сосудистых заболеваний формируются условия для появления дефицита познавательных функций ЦНС [15]. У части пациентов формированию когнитивного дефицита способствует длительный стаж хронической алкогольной интоксикации [28]. В отделение кардиологии может поступить человек с недиагностированной болезнью Альцгеймера, поскольку после 65 лет суммар-

ный риск развития расстройства примерно такой же, как и возможность возникновения инфаркта миокарда [4]. Нередко синдромом когнитивного дефицита манифестируют неоплазмы головного мозга [15]. Возможна также госпитализация пациентов, имеющих хроническое когнитивное снижение или деменцию более редкой этиологии [2, 5, 12—16, 18]. Особого внимания заслуживает тот факт, что когнитивное снижение может маскировать депрессию, которая часто развивается у пожилых людей, требует своевременной диагностики и является вполне курабельным состоянием [5, 13—15, 29].

Пациенты старшей возрастной группы составляют значимую когорту кардиологических стационаров. Показано, что у значительной части пациентов кардиологического профиля отмечается когнитивное снижение различной степени выраженности [1, 5, 7, 9, 13—15, 18], что обуславливает необходимость квалифицированной оценки состояния когнитивных функций, в том числе с привлечением их родственников для сбора анамнестических данных, с учетом степени выявленных нарушений при составлении индивидуальной программы медицинской курации.

Алгоритм диагностики когнитивных нарушений различной степени выраженности включает применение нейропсихологических тестов, позволяющих объективизировать клиническое обследование. Это касается обследования, проводимого врачом, не имеющим квалификации психиатра [8, 12, 14, 18]. В настоящее время разработано и апробировано большое число тестов для исследования когнитивных функций у людей старшего возраста [14]. К наиболее популярным инструментам скрининга относятся тест MMSE (Mini Mental State Examination) и тест рисования часов (Clock Drawing test), которые используют для первичного выявления когнитивного снижения [3, 4, 8, 10, 12, 14, 17—19, 23].

Цель исследования — изучение распространенности нарушений когнитивных функций у лиц старшей возрастной группы, госпитализированных в кардиологическое отделение. Для достижения цели поставлены следующие задачи: выявить распространенность когнитивного снижения разной степени у пациентов кардиологического отделения, относящихся к старшей возрастной группе, с помощью теста MMSE и теста рисования часов; сопоставить полученные результаты.

Материал и методы

Исследование выполняли в кардиологическом отделении 11-й ГКБ Минска с применением двух нейропсихологических скрининговых тестов у каждого обследуемого для более точной оценки результатов. На данном этапе не ставили задачу провести окончательную дифференциальную диагностику хронического когнитивного снижения.

В исследование включены данные 31 пациентки, проходившей лечение в кардиологическом отделении (средний возраст — 79,3±1,0 года). Все обследуемые находились в ясном сознании, могли передвигаться по палате и отделению, не требовали индивидуально-го ухода. На момент тестирования никто из обследо-

ванных не находился в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Все включенные в исследование выразили согласие на проведение тестирования; при предварительной беседе большинство женщин предъявили жалобы на снижение памяти. Перечень диагнозов обследованных пациенток представлен в табл. 1.

Тест MMSE содержит простые вопросы, не вызывающие затруднений у здорового человека [17, 23]. Оцениваются следующие параметры: ориентация, немедленное и отсроченное воспроизведение, внимание, счет, чтение [12, 17, 23]. Максимальный балл — 30. Положительные результаты требуют подтверждения — проведения более развернутого психологического тестирования (тест «Нейропсихологический профиль»). При выявлении в ходе теста сниженных показателей учитывается возможность влияния других факторов на результаты. Последнее находит выражение в методике трактовки теста: 28—30 баллов — отсутствие явных нарушений когнитивных функций; 24—27 баллов — уровень преддементных когнитивных нарушений (деменция не диагностируется); 20—23 балла — уровень деменции легкой степени выраженности; 11—19 баллов — вероятность деменции умеренной степени выраженности; 0—10 баллов — тяжелая деменция.

Тест рисования часов также является общепринятым для проведения скрининговой оценки состояния когнитивных функций и первичного выявления деменции; может использоваться в сочетании с MMSE [2, 12, 14, 17]. Трактовка результатов прямо не соотносит количество набранных баллов с определенным уровнем когнитивных расстройств и деменции (максимальный балл — 10):

10 баллов — нарисован круг, цифры находятся на правильных местах, стрелки показывают заданное время;

9 баллов — незначительные недостатки в расположении стрелок;

8 баллов — более заметные ошибки в расположении стрелок;

7 баллов — стрелки показывают совершенно не-правильное время;

6 баллов — стрелки не выполняют свою функцию;

5 баллов — неверное расположение чисел на циферблате (в обратном порядке или др.);

Таблица 1

Диагностический профиль обследованных пациентов

Диагноз	n
ИБС, клинические формы:	
— стенокардия напряжения:	
II функциональный класс (ФК)	19
III ФК	12
— атеросклеротический кардиосклероз (АКС) с нарушением сердечного ритма	21
— постинфарктный кардиосклероз	11
— хроническая сердечная недостаточность II	5
— хроническая сердечная недостаточность IIIA	18
— хроническая сердечная недостаточность IIIB	8
Артериальная гипертензия II степени	21
Артериальная гипертензия III степени	10

16 Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

4 балла — утрачена целостность часов (часть чисел отсутствует или они расположены вне круга);

3 балла — числа и циферблат не связаны друг с другом;

2 балла — деятельность пациента показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно;

1 балл — пациент не пытается выполнить инструкцию.

Количественная оценка выбранных тестов проведена согласно инструкции [16].

При оценке результатов нейропсихологических тестов применяли общепринятые методы математической статистики [6].

Результаты и обсуждение

По результатам теста MMSE пациентки разделены на 5 групп (A, B, C, D, E) в зависимости от уровня когнитивных изменений (табл. 2). С учетом когнитивного снижения по итогам теста MMSE также выделили 2 подгруппы пациентов, не имеющих выраженного когнитивного снижения (группы A+B), составившие 35,5% от общей выборки, и с выраженным снижением показателей, позволяющих предполагать наличие деменции при соответствующих данных анамнеза и клинического обследования (группы C+D+E) — 64,5% от общего числа обследованных пациенток (табл. 3). Никто из включенных в исследование в ходе теста MMSE не набрал максимального количества баллов. Когнитивное снижение на уровне деменции тяжелой степени имела 1 пациентка (предварительный диагноз — «болезнь Альцгеймера»). Согласно результатам проведенного исследования, 90,3% пациенток старшей возрастной группы (B, C, D, E) имели когнитивные нарушения различной степени выраженности (см. табл. 2).

По результатам теста рисования часов большинство пациенток (исключение составила 1 женщина из группы A) не были в состоянии выполнить тест рисования часов без ошибок и набрать максимальное количество баллов. Поэтому даже в подгруппе пациенток без значительного когнитивного снижения по тесту MMSE в тесте рисования часов набрано меньшее количество баллов ($6,5 \pm 0,88$ балла, $P < 0,005$) по сравнению с максимально возможным результатом. Обнаружены достоверные различия между результата-

ми выполнения теста рисования часов в подгруппе A+B и C+D+E (табл. 4). В подгруппе C+D+E по результатам теста рисования часов ни одна пациентка не набрала максимальное количество баллов.

Полученные данные обосновывают необходимость обсуждения целого комплекса проблем, связанных с диагностикой когнитивных нарушений у пожилых пациентов, а также с оптимизацией оказания медицинской помощи лицам, имеющим эти расстройства.

С развитием когнитивного дефицита и деменции у людей старшей возрастной группы связан целый ряд вопросов, подлежащих решению, в том числе затруднение в самообслуживании и гигиеническом уходе, сниженная приверженность лечению, приводящая к прогрессированию заболеваний, нередко с острыми сердечно-сосудистыми событиями [28]. Сформировавшаяся деменция нарушает планы пожилого человека, снижает качество жизни. Все это обуславливает необходимость участия других людей в процессе длительного оказания помощи, в частности, необходимо обучение родственников пожилого человека навыкам оптимального ухода с формированием адекватного понимания ситуации.

Состояние выраженного когнитивного снижения, тем более деменции, явно не звучит в формулировках клинических диагнозов пациенток кардиологического профиля. Возможно, это связано с трудностями установления достоверного окончательного диагноза названных расстройств, что не входит в компетенцию врача-кардиолога [4, 11]. Вместе с тем использование относительно простых и в то же время достаточно надежных нейропсихологических тестов с целью диагностики когнитивных расстройств не требует особых навыков и ресурсных затрат. Безусловно, скрининговое тестирование не заменяет поэтапной квалифицированной диагностики когнитивных расстройств, а лишь является первым шагом алгоритма действий. Результаты тестирования помогут сделать заключение о целесообразности уточнения диагноза врачом-психиатром с последующим инструментальным дообследованием и назначением лечения.

В условиях кардиологического стационара для оптимальной курации пациентов с когнитивными расстрой-

Таблица 2

Результаты теста MMSE в зависимости от уровня когнитивных изменений

Группа пациенток	Описание	Абс.	%	t	P
A	Нет явных нарушений когнитивных функций (минимальное снижение показателей теста)	3	9,7	1,830	>0,05
B	Когнитивные нарушения на уровне преддеменции	8	25,8	3,266	<0,005
C	Когнитивные нарушения на уровне деменции легкой степени	8	25,8	3,266	<0,005
D	Когнитивные нарушения на уровне деменции умеренной степени	11	35,5	4,128	<0,001
E	Когнитивные нарушения на уровне деменции тяжелой степени	1	3,2	1,000	>0,100

Таблица 3

Итоги теста MMSE у обследованных пациенток разных подгрупп

Подгруппы	Уровень когнитивных изменений	Абс.	%	t	P
A+B	Нет нарушений (A) и преддементные когнитивные нарушения (B)	11	35,5	4,128	<0,001
C+D+E	Выраженное когнитивное снижение на уровне деменции легкой (C) + умеренной (D) + тяжелой (E) степени	20	64,5	7,500	<0,001

Таблица 4

Показатели теста рисования часов у пациенток с разным уровнем когнитивных изменений

Подгруппа пациенток	Тест рисования часов, балл
A+B (n=11)	6,5±0,88
C+D+E (n=20)	3,2±0,46*

*P<0,01

ствами требуется активное участие младшей медицинской сестры, осуществляющей гигиенический уход. Очевидно, что необходимо тщательно контролировать, чтобы эти пациентки принимали лекарственные препараты (постовая медицинская сестра). Однако не всегда представляется возможным обеспечить такие условия. Также следует оптимизировать оказание помощи на амбулаторном этапе (организовать патронаж сотрудников социальной службы, привлечь родственников пациента к наблюдению за выполнением врачебных рекомендаций).

Для подтверждения полученных результатов представляется целесообразным выполнение более объемного исследования. Эти данные согласуются с результатами ряда аналогичных исследований, проведенных в различных странах мира, и не противоречат впечатлению, которое сформировалось у практических врачей, оказывающих помощь пациенткам в кардиологических отделениях [20—22]. Целесообразным также является изучение особенностей данной проблемы у пациентов мужского пола, учитывая особенности распространенности когнитивных нарушений у мужчин и женщин [30].

Выводы

1. Согласно результатам проведенного исследования, 90,3% пациенток кардиологического отделения старшей возрастной группы имели когнитивные нарушения различной степени выраженности.

2. По данным теста MMSE, у 64,5% пациенток отмечалось когнитивное снижение на уровне деменции легкой, средней и тяжелой степени выраженности (P<0,001).

3. Результаты теста MMSE подтверждаются результатами теста рисования часов.

4. В ходе выполнения теста рисования часов выявлены достоверные (P<0,01) различия количества набранных баллов в двух подгруппах пациенток с разным уровнем когнитивного снижения, выделенных после оценки выполнения теста MMSE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович М. Н. // *Здравоохранение*.— 2012.— № 7.— С. 38—45.
2. Дамулин И. В. // *Рус. мед. журн.*— 2004.— № 7.— С. 465—467.
3. Дудук С. Л., Карпюк В. А., Леляк И. А. // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*.— 2011.— № 1.— С. 4—9.
4. Евсегнеев Р. А. // *Мед. новости*.— 2008.— № 7.— С. 7—10.
5. Евсегнеев Р. А. *Психиатрия для врача общей практики*.— Минск, 2001.
6. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. *Прикладная медицинская статистика*.— СПб, 2006.

7. Захаров В. В. // *Рус. мед. журн.*— 2006.— № 9.— С. 685—688.

8. Королева Е. Г., Дудук С. Л., Леляк И. А. // *Журн. Гродненского гос. мед. университета*.— 2011.— № 1.— С. 75—77.

9. Лихачев С. А., Астапенко А. В., Сидорович Э. К. *Дисциркуляторная энцефалопатия*.— Минск, 2006.

10. Медведева Л. А., Загоруйко О. И., Белов Ю. В., Пешкова О. П. // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*.— 2013.— № 2.— С. 80—90.

11. Носачев Г. Н. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2012.— № 5.— С. 114—122.

12. Окорочков А. Н., Фурсова Л. А. *Сахарный диабет 2-го типа: диагностика и лечение. Сердечно-сосудистые осложнения: лечение и профилактика. Диабетическая нейропатия. Эректильная дисфункция*.— Витебск, 2009.— С. 128—132.

13. *Психиатрия: национальное руководство* / Отв. ред. Ю. А. Александровский.— Минск, 2009.— С. 357—396.

14. *Психиатрия позднего возраста* / Под ред. Р. Джекоби, К. Оппенгаймер. Т. 1.— Киев, 2003.— С. 252—263, 269—279.

15. *Психиатрия позднего возраста* / Под ред. Р. Джекоби, К. Оппенгаймер. Т. 2.— Киев, 2003.— С. 94—105.

16. Скугаревский О. А. // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*.— 2013.— № 1.— С. 58—70.

17. Фролова Ю. Г. *Медицинская психология*.— Минск, 2009.— С. 346—349.

18. Чухловина М. Л. *Деменция. Диагностика и лечение*.— СПб, 2010.

19. Юршевич Е. А. // *Мед. панорама*.— 2008.— № 7.— С. 35—37.

20. Bickell E. H., Mosh E., Seigershmidt M., et al. // *Dementia Geriatr. Cogn. Disorders*.— 2006.— Vol. 21.— P. 242—250.

21. Burns A., Zaudig M. // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 1963—1965.

22. Ferri C. P., Prince M., Brayne C. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366.— P. 2112—2117.

23. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh R. R. // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— Vol. 12, № 3.— P. 189—198.

24. Frisoni G. B., Fratiglioni L., Fastbom J. // *Am. J. Epidemiol.*— 1999.— Vol. 150.— P. 1031—1044.

25. Hanninen T., Hallikainen M., Tuomainen S., et al. // *Acta Neurol. Scand.*— 2002.— Vol. 106.— P. 148—154.

26. Joshi S., Morley J. E. // *Med. Clin. N. Am.*— 2006.— Vol. 90.— P. 769—787.

27. Levy R. // *Int. Psychogeriatr.*— 1994.— Vol. 6.— P. 63—68.

28. Lindesay J. // *J. Royal Soc. Med.*— 1995.— Vol. 85.— P. 183—184.

29. Potter G. G., Steffens D. C. // *Neurologist*.— 2007.— Vol. 13.— P. 105—117.

30. Ritchie K., Touchan J. // *Lancet*.— 2000.— Vol. 355.— P. 225—228.

Поступила 02.06.14.

IMPAIRED COGNITIVE STATUS PREVALENCE IN ELDERLY AND OLD PATIENTS AT CARDIOLOGY DEPARTMENT

E. V. Pereverzeva, N. V. Moroz, Yu. E. Razvodovsky, M. O. Welcome, V. A. Pereverzev

The prevalence of cognitive impairments in patients (women) of the older age group (79.3±1.0 yrs) admitted to the cardiology department basing on the results of the MMSE (Mini Mental State Examination) test and Clock Drawing test was analyzed. According to the results of the present study 90.3% of patients examined at the cardiology department had cognitive impairments of varying severity.

Key words: elderly patients, cardiology department, cognitive function, screening.

Адрес для корреспонденции:

Переверзева Елена Вячеславовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
сл. тел. (8-017) 272-66-05.



П. Г. РЫТИК

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В БЕЛАРУСИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Представлен обзор данных 10-летнего периода изучения ВИЧ-инфекции, проводившегося сотрудниками Белорусского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (в настоящее время — Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии). Работу проводили самостоятельно и совместно с сотрудниками других исследовательских учреждений — Института вирусологии РАМН им. Д. И. Ивановского (Москва, Россия), Института физиологической химии Университета г. Майнца (Германия), Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC) (г. Атланта, США), Национального института неврологических заболеваний и параличей (г. Бетесда, США), Института тропической медицины (г. Антверпен, Бельгия) и научно-производственной кампании «Иммунитор» (США).

Представлены результаты наблюдений за развитием эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, оценки достоверности лабораторно-диагностических тестов, данные о биологических свойствах циркулирующих в республике штаммов ВИЧ, конструировании лабораторной модели ВИЧ-инфекции на тканевых культурах и животных, анализ особенностей клинических проявлений СПИДа у человека, результаты поиска новых эффективных лекарственных средств и схем лечения инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, модель, диагностика, лечение, эпидемиология.

Пожалуй, редко в истории медицины можно найти примеры такой интенсивной и хорошо организованной противозидемической работы, как это имело место при обнаружении первых заболевших СПИДом. В довольно короткий срок был установлен возбудитель, изучена его генетическая структура, найдено или синтезировано несколько эффективных лекарственных средств, отработана схема их применения на разных стадиях инфекционного процесса, налажена интенсивная исследовательская работа по созданию различных по своей конструкции вакцинных и диагностических препаратов, организован эпидемиологический контроль. Все это благоприятно сказалось на эпидемической ситуации. Тем не менее ВИЧ-инфекция продолжает оставаться серьезной глобальной проблемой. И прежде всего потому, что летальный исход болезни предупредить пока не удастся. Удачно подобранная схема лечения, своевременная замена препаратов помогают лишь существенно продлить жизнь пациентов и ослабить клинические проявления инфекции, но не прерывают жизненный цикл самого возбудителя в организме заразившегося. Главной преградой на пути совершенствования лечебно-профилактических мер является сильно выраженная у ВИЧ тропность к человеческому организму. К настоящему времени установлено, что характерные для человека про-

явления инфекции могут быть воспроизведены лишь у человекообразных обезьян — шимпанзе. Как правило, другие животные, к ВИЧ не восприимчивы. Лишь в редких, совершенно исключительных случаях вирус может размножаться и какое-то время сохраняться в их организме, не проявляясь клинически. Данный факт — инертность животного мира к ВИЧ — существенно тормозит изыскательскую работу по оценке качества создаваемых средств для лечения и профилактики СПИДа, поскольку каждое из них перед апробацией на человеке должно быть тщательно проверено на восприимчивом животном. Моделирование ВИЧ-инфекции на доступных лабораторных животных, оценка возникающих в их организме патологических и морфологических процессов стали приоритетными направлениями научных изысканий последних лет. Достиженные в этом отношении успехи очевидны и обнадеживают, хотя пока и не столь демонстративны.

СПИД как самостоятельная нозологическая форма инфекционной болезни был обнаружен и зарегистрирован в США в 1981 г. В 1985 г., после испытания первой диагностической лабораторной тест-системы, стало ясно, что эта инфекция носит пандемический характер. Вряд ли можно отыскать другой исторический пример, когда неизвестная ранее форма патологии человека вызвала бы такую бурную реакцию со стороны медицинской общественности во всем мире. Для решения связанных со СПИДом проблем были привлечены исследовательские коллективы США, Франции, Германии, Великобритании и других стран. В СССР, в том числе в Беларуси, первые признаки наступления ВИЧ-инфекции появились в 1986 г. В мае этого же года Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (БелНИИЭМ) осуществил первый поиск инфицированных (И. Н. Воинов, П. Г. Рытик). С помощью импортных образцов иммуноферментного диагностического теста обследовано около 200 человек, содержащихся в местах заключения. Среди них инфекцию не обнаружили. Однако уже в ноябре 1986 г. выявлен первый инфицированный ВИЧ. Им оказался приехавший на учебу в Минск житель Бурунди. В 1987 г. ВИЧ-инфекция была диагностирована у коренной жительницы Беларуси, которая за несколько месяцев до этого имела половые контакты с инфицированным иностранцем — жителем одной из африканских стран. В 1990 г. распоряжением Минздрава Республики Беларусь в стране была создана сеть специальных диагностических лабораторий, прямой обязанностью которых являлся поиск ВИЧ-инфицированных в закрепленном регионе. Только за 4 года (1991 — ноябрь 1994) были обследованы 158 590 человек и выявлены 42 инфицированных. К 1995 г. в Беларуси их число составило 108 (из них 59 — коренные жители, 49 — иностранцы). Интенсивный суммарный показатель инфицированности коренного населения в этот период составил 6 человек на

1 млн жителей (в 1500—1700 раз ниже, чем, например, во Франции и США).

Серологическая лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

Основное внимание сотрудников лаборатории изучения СПИДа в БелНИИЭМ в первые годы ее существования было сосредоточено на серологическом контроле ВИЧ-инфекции в республике [1—23]. При этом преследовались две цели: 1) определить истинный уровень инфицированности местных жителей, то есть получить представление о реальной напряженности эпидемической ситуации в Беларуси; 2) дать оценку коммерчески доступным диагностическим препаратам, осуществить научные разработки по созданию отечественных тест-систем.

Оценка создавшейся эпидемической ситуации представлена ниже. Что же касается оценки качества (чувствительность и специфичность) диагностических тестов, то первыми подверглись проверке препараты четырех отечественных фирм-производителей: «Антиген», «Вектор», «Пептоскрин», «Эпитоп». Все они выпускали диагностические наборы для иммуноферментного анализа (ИФА). Положительные по результатам ИФА сыворотки крови проверяли дополнительно с помощью теста иммуноблоттинга (ИБ). Всего испытано 28 407 сывороток крови, 48 из которых имели явные признаки сероконверсии. Наиболее высокие показатели качества (чувствительность — 99—100%, специфичность — 96%) имели диагностикумы, произведенные фирмами «Антиген» и «Эпитоп» [8, 9]. По результатам последующего анализа отдала предпочтение ИФА-препаратам, произведенным фирмой «Антиген» [4]. Производство теста-ИБ не было налажено в республике, и эту задачу Минздрав поставил перед Институтом. В течение сравнительно короткого срока (1,5 года) в лаборатории отработаны оптимальные условия для максимального накопления местного высокорепродуктивного штамма ВИЧ (штамм ВИЧ-1zmb), изучены параметры инактивации вирусного лизата, подобраны условия для электрофоретического разделения вирусспецифических белков, их переноса и закрепления на нитроцеллюлозной подложке [24, 25]. Результатом проведенной работы стало создание отечественной тест-системы «Бел.ВИЧ-1 Блот». Уже в 1999 г. в БелНИИЭМ было произведено и реализовано 10 первых наборов этого диагностикума.

Как показали наблюдения за динамикой сероконверсии у инфицированных лиц, положительная реакция ИФА существенно опережала по срокам развития положительную реакцию ИБ. Установлено, что в ранние сроки инфекции, по крайней мере на протяжении первых 3 мес после заражения, последняя нередко (по нашим данным, в 18—20% случаев) дает ложнонеопределенные и даже ложноотрицательные результаты [5, 26, 27]. В таких случаях представляется вполне допустимым, что положительный результат ИБ может базироваться на присутствии в крови обследуемого антител даже к одному (вместо двух регламентированных) из поверхностных вирусспецифических гликопротеинов (gp160 или gp120/110,

или gp41) и не менее чем к двум внутренним структурным белкам ВИЧ (p17, p24, p31, p55, p66).

Затруднения в интерпретации результатов серологического обследования встречаются не так уж редко. В нашей практике имели место случаи, когда даже использование обоих тестов (ИФА и ИБ) оставляло спорным вопрос о диагнозе. В таких случаях целесообразно использовать тесты, основу которых составляют молекулярно-биологические механизмы взаимоотношения вируса и клетки [2, 3, 6, 7, 11, 17, 28]. В течение 3 лет наблюдали супругов, которые, побывав в длительной зарубежной командировке, оказались инфицированы ВИЧ. Каждого из них периодически обследовали при помощи серологических (ИФА, ИБ, реакция непрямой иммунофлюоресценции) и вирусологических (изоляция вируса, полимеразно-цепная реакция (ПЦР)) методов. Уже в самом начале обследования столкнулись с фактом необычного развития сероконверсии. Так, после 3-кратного подтверждения диагноза у обоих супругов с помощью ИФА стали обнаруживаться различия в проявлении реакции ИБ: у мужа (Sm) она постоянно на протяжении всех 3 лет выявляла весь спектр диагностически значимых антител к p17, p24, p55/51, p66, gp41, gp120, тогда как у жены (Sf) большинство антител (за исключением p55/51) перестали выявляться уже спустя 2 мес, а через 8 мес они исчезли совсем. К этому сроку результаты ИФА у обследуемой тоже стали отрицательными. Сокультивирование полученных от супругов лимфоцитов с перевиваемыми клеточными лимфоидными линиями СЕЕМ-SS и С-8166 позволило тем не менее обнаружить присутствие ВИЧ у обоих обследуемых (5—7% инфицированных клеток). Осуществленный после 2 лет наблюдения анализ крови данных пациентов с помощью ПЦР также подтвердил наличие в лимфоцитах провирусной ДНК ВИЧ-1. Инфицированность ВИЧ пациентки Sf перестала вызывать сомнения. Однако все последующие результаты исследований ее крови иммуноферментным методом и с помощью ПЦР неизменно были отрицательными. На 4-м году наблюдения диагноз ВИЧ-инфекции у пациентки комиссионно был снят. Последующие 5 лет контроля подтвердили правильность вынесенного заключения. По-видимому, положительные результаты вирусологического обследования пациентки и ПЦР на первом этапе эпидемиологического расследования явились следствием лабораторной контаминированности исследуемых образцов крови.

Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в Беларуси

Пристальный интерес к серодиагностике СПИДа закономерен и вполне оправдан: лишь с ее помощью можно составить более или менее объективное мнение о сложившейся в стране эпидемической ситуации. Следует подчеркнуть, что на первом этапе исследований (1990) медицинская общественность республики имела слабое представление о наличии инфекции на ее территории, возможных путях распространения и степени охвата ею жителей

Беларуси. К тому же ВОЗ, основываясь на выявленных в других странах мира эпидемиологических и социальных особенностях заболевания, предложила своеобразную, не соответствующую канонам классической эпидемиологии методику учета и анализа случаев СПИДа: в расчет принимать лишь тех лиц, у которых инфекция достигла кульминации, то есть проявилась клинически. Когда были приготовлены и апробированы первые отечественные диагностические препараты, стало ясно, что манифестная, то есть клинически выраженная, форма инфекции имеет место лишь у небольшой (около 10%) части заразившихся ВИЧ. Учитывая это, на протяжении 6 лет (1987—1993 гг.) с нашим участием диагноз ВИЧ-инфекция серологически установлен у 100 человек. Лишь после этого можно было приступить к эпидемиологическому анализу. Результаты проведенных исследований изложены в ряде работ [5, 8—10, 12, 13, 19, 21, 22, 26, 27, 29—36].

Как уже отмечалось, первый ВИЧ-инфицированный в Беларуси иностранец был выявлен в ноябре 1986 г. Спустя год выявлена инфицированная коренная жительница республики. Всего за первые 2 года работы лаборатории выявлен 31 инфицированный. Почти половина из них (14 человек) — жители различных регионов Африки. К этому времени сотрудники нашей лаборатории приобрели и опыт выделения возбудителя СПИДа. Уже в 1988 г. впервые в СССР было выделено 6 штаммов ВИЧ у иностранцев, а на следующий год — еще 2 штамма у коренных жителей.

Результаты проведенных серологических и вирусологических исследований позволили оценить начальный этап развития эпидемии в Беларуси как период относительного эпидемического благополучия. Длится он 9 лет (1987—1995). За это время выявлено 113 инфицированных, в том числе 15 больных СПИДом. Большинство заразившихся (76 человек, или 67,3%) проживали в Минске. Основным путем распространения инфекции являлся гетеросексуальный, а основным источником инфекции — прибывавшие в страну студенты из стран Африки. Так, среди 14 946 994 обследованных коренных жителей Беларуси выявлено лишь 64 инфицированных (4,3 на 1 млн обследованных), тогда как среди иностранцев этот показатель составлял 607,7‰ (46 человек из 75 700 обследованных), то есть инфицированных обнаруживали в 140 раз чаще. Еще более разительными эти различия были при учете заболевших СПИДом. Так, по состоянию на 01.01.1995 показатель заболеваемости (в расчете на 1 млн жителей) в США был равен 1515,5‰, в Испании — 705,5‰, во Франции — 552,6‰, в Италии — 424,1‰, в Германии — 156,7‰, тогда как в Беларуси он составлял лишь 1,1‰.

До 1996 г. эпидемическая ситуация на территории СССР также оставалась относительно благополучной. Например, в России на 01.01.1995 на учете состоял 1321 инфицированный (18,4 на 1 млн населения), в Украине — 398 человек, в Литве — 29 человек, в Латвии — 25 человек, в Эстонии — 44 человека, в Беларуси — 105 человек.

Как уже отмечалось, самый высокий показатель инфицированности приходился на прибывших в Беларусь иностранцев (607,7‰), далее шли лица, отнесенные к категории наркоманов (69,7‰). Довольно часто (21,1‰) инфекцию обнаруживали среди венерических больных и лиц, находившихся в местах заключения (15,6‰). Самым низким этот показатель был у соматических больных, проходивших курс стационарного лечения.

В 1996 г. спорадический характер инфекционного процесса внезапно сменился эпидемическим. Было зарегистрировано резкое увеличение числа инфицированных в Светлогорском районе Гомельской области: с помощью ИФА в июле—августе 1996 г. было выявлено 532 серопозитивных лица (обследовано 1229 человек). У 318 из них диагноз был подтвержден при использовании ИБ-теста. Почти все инфицированные свидетельствовали об употреблении наркотических средств или имели очевидные признаки внутривенных инъекций.

Вспышка ВИЧ-инфекции в Гомельской области коренным образом изменила эпидемическую ситуацию в республике: количество инфицированных в течение одного года увеличилось со 113 (кумулятивные данные за 1987—1995 гг.) до 1021. Таким образом, 1996 г. можно считать началом нового периода в развитии эпидемического процесса в Беларуси — периода эпидемического неблагополучия. К середине 1998 г. общее количество ВИЧ-инфицированных достигло 2095 человек. Интенсивный показатель инфицированности в республике увеличился в 20 раз и достиг 204,9‰, в Гомельской области он вплотную приблизился к таковому в наиболее пораженных странах Европейского континента. Так, на Гомельскую область в начале 1998 г. приходилось 83,2% выявленных инфицированных в стране, тогда как еще за 2 года до этого жители области составляли лишь 8,9% от общего числа зарегистрированных серопозитивных лиц. По состоянию на 01.01.2014 в Беларуси проживало 15 711 заразившихся, около половины из них (7567 человек) — жители Гомельской обл. (заболеваемость на 100 тыс. населения соответственно 165,9 и 382,2).

Анализ возрастной структуры инфицированных свидетельствует о явном увеличении доли лиц юношеского и подросткового возраста: почти отсутствовавшая (0,9%) в годы эпидемического благополучия прослойка подростков (15—19 лет) к началу 1998 г. достигла небывало высокого показателя (21,0%).

Этих двух эпидемиологических особенностей (концентрация заразившихся на ограниченной территории и резкое «омоложение» инфекции) было достаточно, чтобы допустить возможность внезапной смены ранее преваляровавшего в стране пути инфицирования (гетеросексуальные контакты) на другой. Это предположение подтвердилось: долевое участие наркоманов в эпидемическом процессе в целом по республике увеличилось с 7,0% (до 1996 г.) до 83,0% (данные на конец 1998 г.). Эпидемиологическое изучение отдельных очагов инфекции послужило дополнительным до-

казательством того, что парентеральный путь заражения ВИЧ в республике стал доминирующим.

Этиология СПИДа (биологические свойства ВИЧ)

Всего сотрудниками лаборатории изолировано 26 штаммов HTLV-III, или ВИЧ-1. Все они были доведены до чистой культуры и пассировались на перевиваемых Т-лимфобластоидных и моноцитарных клетках (главным образом H9, Molt⁴/₈, CEM-SS, Jurkat-tat 3, Hut-78). Большинство (19) изолятов выделено от вирусоносителей. Два вирусных штамма от вирусоносителей Z и Sh (соответственно ВИЧ-1zmb и ВИЧ-1Sh), выделенные у бессимптомных вирусоносителей, отличались высокой репликативной активностью и были отнесены к культуральному типу «high/rapid». Остальные 24 штамма, в том числе и те 7, которые были изолированы от больных с клиническими проявлениями, размножались слабо на всех клеточных линиях и отнесены к типу «slow/low». По вполне понятным соображениям (желание иметь в своей коллекции местный штамм, который можно использовать для конструирования диагностической тест-системы) мы сосредоточили свое внимание на изучении свойств штаммов «high/rapid». Далее кратко представлены результаты исследований, касающихся биологических свойств местных изолятов [2, 3, 12, 25, 28, 37—41].

Как уже упоминалось, высокорепликативные штаммы ВИЧ-1zmb и ВИЧ-1Sh были изолированы из крови бессимптомных вирусоносителей (Z, Sh), что противоречило представлениям большинства исследователей. По их мнению, такие изоляты могли быть получены лишь от больных СПИДом. Удивительным и до сих пор необъясненным остается тот факт, что на протяжении последующего длительного срока наблюдения за этими же вирусоносителями (пациент Z обследовался 3 раза, Sh — 2) у них выделялись только низкорепродуктивные штаммы типа «slow/low». Параллельное изучение свойств первых изолятов показало, что у штамма от вирусоносителя Z биологическая активность была выражена четче, чем от пациента Sh. Именно поэтому ему было отдано предпочтение.

Штамм ВИЧ-1zmb активно размножался, вызывая цитопатический эффект во всех испытанных клеточных культурах (C-8166, H9, Hut-78, CEM-SS, Molt⁴/₈, MT4, Jurkat, Jurkat-tat 3, U973, ЛПК). При электронномикроскопическом исследовании срезов инфицированных лимфоидных клеток выявлено наличие в них зрелых вирионов диаметром 110—120 нм с электронноплотной конусовидной сердцевинкой. Вирус имел плавучую плотность, равную 1,19 г/см³ (градиент цезия хлорида), 1,14 г/см³ (урографин), 1,16—1,18 г/см³ (сахароза). При электрофоретическом исследовании очищенного ВИЧ-1zmb в полиакриламидном геле обнаружено присутствие в препарате 8 вирусоспецифических белков с молекулярной массой 120, 65, 55, 51, 41, 32, 24 и 17 кД. Все эти данные позволили сделать заключение о принадлежности изолята к семейству ретровирусов со свойствами, характерными для

HTLV-III (ВИЧ-1). В 1990 г. этот вывод был подтвержден независимым исследованием С. С. Маренниковой и соавт., в котором культуральные свойства штамма zmb сравнивали с эталонным штаммом IIIВ [37]. Характер накопления антигенов ВИЧ в жидкой фракции обеих вирусных культур оказался сходным, тогда как клеточный антиген штамма zmb несколько отставал от такового штамма IIIВ как количественно, так и по времени накопления. Авторы сделали заключение, что выделенный штамм ВИЧ-1zmb, бесспорно, можно рассматривать как кандидата для практического использования в производственных целях. С 1998 г. штамм ВИЧ-1zmb используется сотрудниками лаборатории для производства подтверждающего диагноз теста «Бел.ВИЧ-1 Блот» и для испытаний противовирусной активности лекарственных средств и дезинфектантов.

Патогенез ВИЧ-инфекции

Представляется вполне закономерным, что изучение отдельных сторон инфекционного процесса (эпидемиологические и иммунологические аспекты, наблюдаемые *in vitro* и *in vivo*, биологические особенности этиологического агента, механизмы подавления репликации ВИЧ и, наконец, особенности клинического проявления инфекции у человека и животных) неизбежно ведет хотя бы к частичному прояснению механизма развития патологического процесса, то есть раскрытию патогенеза инфекции. Мы также занялись выяснением следующих особенностей патогенеза СПИДа [8, 42—59].

1. Какова патоморфологическая основа наблюдаемых у больных СПИДом нарушений со стороны центральной нервной системы (деменция, с которой связаны двигательные расстройства, нарушения восприятия, познавательные расстройства и изменения личности)?

2. Следует ли считать абсолютным постулат о тропности ВИЧ к организму человека? Другими словами, способен ли ВИЧ жить (в любой форме) в организме не только человека, но и животного, вызывая в нем патологические изменения?

3. Как быстро происходит интеграция генома ВИЧ в геном инфицированной клетки-хозяина? Зависит ли этот процесс от инфицирующей дозы, а также от морфологических особенностей ткани пораженных органов?

Располагая полученным в одном из исследовательских институтов США опытом приготовления первичных тканевых культур из ткани мозга человека, предпринята попытка морфологического и вирусологического контроля ткани мозга после ее инфицирования высокорепликативным штаммом ВИЧ-1 («high/rapid»). Цель такого эксперимента — выяснить, являются ли нервные клетки (в частности, астроциты) прямой мишенью для ВИЧ.

Приготовленные первичные монослойные культуры из биоптатов ткани мозга взрослого человека формировались в течение 14—20 сут и на 89—92% состояли из протоплазматических и фиброзных астроцитов, на 8—11% из фибробластов и макрофагоподобных кле-

ток. В качестве инфицирующего агента использовали штамм ВИЧ-1 IIIВ. Инфицирование осуществляли двумя методами — культуральной жидкостью (титр $5 \lg \text{ТЦД}_{50}$) и лимфобластоидными клетками-продуцентами ВИЧ. Вирусологический контроль осуществляли с помощью реакции непрямой флюоресценции (поиск антигена), контроля за обратнo-транскриптазной активностью и наличием в ткани ДНК-провируса (методом дот-гибридизации). Наблюдение за инфицированными культурами вели в течение 8 пассажей. Уже на 1-м пассаже можно было констатировать резкую стимуляцию пролиферативного процесса: опытные клетки быстро размножались и формировали монослой почти в 2 раза быстрее (в течение 7—10 сут), чем контрольные (15—16 сут). Вторая особенность заключалась в том, что в опытных культурах уже в начале 2-го пассажа (на 18-е сутки и позже) произошло слияние отдельных клеток, в результате сформировались гигантские многоядерные (до 17 ядер в одной клетке) образования. Количество таких клеток с каждым пассажем увеличивалось: на 2-м пассаже их было 5%, на 7—8-м — около 15%. Как известно, сходные морфологические изменения исследователи находили и в био-, или аутопсийном, аналогичном материале, полученном непосредственно от больных СПИДом.

Вирусологический контроль установил присутствие в цитоплазме клеток вирусоспецифического антигена. Явных признаков репродукции ВИЧ (почкование вирусных частиц на плазматической мембране, наличие обратнo-транскриптазной активности) обнаружено не было. В супернатанте регулярно выявляли вирусоспецифические белки р17 и р24. Клеточная культура 7 пассажей содержала ДНК провируса ВИЧ-1. Очевидные признаки активного размножения вируса были заметны лишь в тех культурах, в культуральную жидкость которых добавлен митоген фитогемагглютинин. Описанная модель ВИЧ-инфекции *in vitro* была успешно использована нашими коллегами (W. E. G. Muller и соавт.) из университета г. Майнца (Германия) для изучения противовирусной активности нового антиретровирусного препарата мемантина [49].

Однако самым удивительным было то, что с такой же закономерностью инфекционный процесс развивался в культурах астроцитов ткани мозга не только у человека, но и у морской свинки. После постановки аналогичного эксперимента с тканью мозга животного все параметры вирусологического контроля были практически идентичны тем, которые наблюдались в опытах с тканью мозга человека. Не наблюдалась лишь стимуляция пролиферативного процесса.

Убедившись в принципиальной возможности смены ВИЧ своего хозяина [45, 48, 49, 54, 56, 58], мы продолжили исследование. На этот раз вместо тканевых культур эксперимент проводили на лабораторных животных (морские свинки, хлопковые крысы). Инфицирующим материалом служил лизат культуры лимфобластов (MT-4), зараженных штаммом ВИЧ-1zmb ($9 \lg \text{ТЦД}_{50}$).

Предварительный эксперимент (использовано 12 морских свинок, 3 из которых были интактными)

показал, что, несмотря на отсутствие явных клинических проявлений (животных наблюдали в течение 3 мес), в ткани селезенки регулярно обнаруживалась ДНК провируса ВИЧ-1 [46]. Учитывая особую важность установленного факта — доказанной возможности воспроизведения ВИЧ-инфекции на лабораторном животном, — было решено провести новый эксперимент с соблюдением необходимого контроля. Подопытным животным на этот раз была хлопковая крыса [46, 49—51, 55, 57].

Как и в предыдущем эксперименте, для заражения животных использовали штамм ВИЧ-1zmb. Титр его составил не менее $8 \lg \text{ТЦД}_{50}$. Заражение хлопковых крыс (132 животных, в том числе 32 контрольных) проводили интраперитонеально (по 0,8 мл) и ретробульбарно (0,4 мл) под оба глазных яблока. За животными вели наблюдение в течение 6 мес после их инфицирования.

При проведении клинического мониторинга (контроль температуры, массы тела, поведения животных и их внешнего вида) четкой манифестации инфекции, хотя некоторые клинические симптомы отличали опытных животных от контрольных, не выявлено. Так, 17% опытных животных к концу срока наблюдения погибли. Как правило, летальному исходу предшествовало резкое падение массы тела (до 50% от первоначальной). Подавляющее большинство крыс (16 из 17) погибли в отдаленные сроки наблюдения (3—4-й месяцы после инфицирования) при наличии явных симптомов воспаления легких (на вскрытии регулярно отмечалось опеченение легочной ткани). Лихорадочная реакция наблюдалась лишь в течение 2-й недели после заражения, но она существенно не отличалась от той, которая зафиксирована у контрольных особей, получавших взвесь незараженной лимфоидной культуры. Достоверно установлено, что масса селезенки (часть животных по истечении 1, 2, 3, 5 и 6-го месяцев подвергалась вивисекции) у подопытных животных к концу 2-го месяца на 20,9% превышала таковую у контрольных. Однако к концу 6-го месяца картина менялась на обратную: масса селезенки у инфицированных особей была на 20,8% меньше, чем у контрольных.

В течение 1—2-го месяца после заражения в мозге и селезенке опытных животных отмечались четкие признаки воспалительной реакции, которые к концу наблюдения (4-й месяц) сменялись атрофией и дегенерацией.

Исследование мозговой и селезеночной ткани животных методом непрямой иммуофлюоресценции не позволило составить четкого представления о динамике накопления в тканях антигенов ВИЧ: «положительные» образцы встречались довольно редко и не всегда четко проявлялись. По-другому выглядели результаты ПЦР-исследования образцов тканей (82 образца опытных животных и 44 — контрольных). Спустя 3 мес после инфицирования интраперитонеально и до конца срока наблюдения все 16 образцов селезенки опытных животных содержали провирусную ДНК ВИЧ-1. Медленнее инфицировалась ткань головного мозга: положительную ПЦР

всех образцов этой ткани стали регистрировать только через 5 мес после заражения. В 23 образцах контрольных животных реакция давала отрицательный результат.

Ретробульбарный путь инфицирования оказался менее результативным: обязательная регистрация провирусной ДНК в ткани селезенки начиналась лишь спустя 6 мес после инфицирования, а в ткани мозга даже в этот срок в 1 образце из 5 отсутствовал геном ВИЧ.

На основании полученных результатов было предложено использовать данную модель ВИЧ-инфекции для контроля *in vivo* за противовирусной активностью химиопрепаратов или вакцин против СПИДа. Судить об их эффективности при таком контроле следует не по традиционно констатируемой выраженности клинических симптомов инфекции (они, как видно из приведенного примера, в большинстве случаев были нечеткими и непостоянными), а по наличию или отсутствию признака инфекта (провирусной ДНК) в ткани селезенки животного. Контроль за инфицированностью животных, а значит, и за эффективностью лечебного препарата, лучше проводить через полгода, но не ранее чем через 3 мес после контрольного инфицирования (челендж-инфекция) животного.

Предложенная модель ВИЧ-инфекции [46, 50, 55, 57, 60] нашла своих сторонников и последователей среди ученых Национального института здоровья США. Одна из публикаций на эту тему [61] возглавила список 10 наиболее информативных и оригинальных статей, посвященных опыту моделирования инфекции.

Результаты проведенных экспериментов пролили свет и на обсуждаемый в настоящее время вопрос о динамике процесса интеграции генома ВИЧ в геном клетки организма животного. До сих пор практически никем не оспаривается постулат о том, что интеграция геномов ВИЧ и клетки наступает сразу же после попадания вируса в организм. Приведенные выше результаты опровергают это положение и позволяют убедиться в его неприменимости по крайней мере в тех случаях, когда ВИЧ попадает в организм невосприимчивого животного (морская свинка, хлопковая крыса и др.). Вполне вероятно, что процесс интеграции генома ВИЧ осуществляется синхронно с процессом репликации вируса в клетке хозяина. Поскольку не был зарегистрирован факт завершённой репликации ВИЧ в организме животных (по крайней мере на раннем этапе инфекции, то есть сразу после их заражения), можно допустить, что и интеграционный процесс у таких животных, следуя за репликативным, запаздывает на 2 (в тканях селезенки) и даже на 5—6 мес (в ткани мозга).

Клиника и этиотропная химиотерапия у пациентов со СПИДом

Внезапная и резкая вспышка ВИЧ-инфекции в Беларуси (1996) обусловила чрезвычайную актуальность исследований, направленных на выяснение клинических особенностей, методов специфической

терапии СПИДа и поиск новых лекарственных средств против этой инфекции. Учитывая крайне ограниченный опыт клинического наблюдения (до 1996 г. в республике было зарегистрировано 18 больных СПИДом), наша лаборатория поставила задачу обобщить международный опыт клинического наблюдения за ВИЧ-инфекцией и предоставить в распоряжение клиницистов новейшие рекомендации в отношении терапии СПИДа и сопутствующих ему оппортунистических заболеваний. Именно эти вопросы стали предметом обсуждения на XI (Ванкувер, Канада, 1996) и XII (Женева, Швейцария, 1998) международных конференциях по СПИДу. Опубликованные материалы, наряду с другими, послужили основой научных литературных обзоров по клинической диагностике [8, 62—67] и лечению ВИЧ-инфекции [62, 68—75]. Многие работы [33, 62, 68, 70—75] были посвящены описанию кардинально изменившихся за последние годы подходов к этиотропной терапии СПИДа, в частности характеристике комбинированной химиотерапии и методам иммунологического и вирусологического контроля ее эффективности. Кроме того, были обобщены результаты собственных исследований сотрудников лаборатории, направленных на поиск новых лекарственных средств против ВИЧ-инфекции [51, 69, 76—84].

Поиск велся преимущественно среди коммерчески доступных и широко используемых лекарственных средств для терапии различного рода соматических заболеваний (кардиологические, неврологические, психические, онкологические и др.). Обоснованность избранного исследовательского направления может быть подтверждена примером двойного использования самого распространенного в лечении СПИДа препарата — азидотимидина (зидовудин, AZT): с 1964 г. по 1984 г. его назначали как противоопухолевое средство.

На первом этапе исследования ограничились лабораторными испытаниями препаратов с помощью формазанового теста, который позволяет следить за гибелью лимфоидных клеток человека после их обработки испытуемым препаратом и последующего заражения высокопатогенным штаммом ВИЧ. Результаты этих исследований изложены в ряде публикаций [77, 78, 83—85]. Было испытано 156 соединений, в том числе 146 лекарственных препаратов и 10 химических соединений оригинального синтеза. Итоговые результаты были следующими. Из 146 готовых лекарственных форм 129 (88,3%) были лишены противовирусной активности, 11 (7,5%) проявили очень слабую активность, 6 (4,1%) оказались ингибиторами ВИЧ. Три из последних, к сожалению, обладали довольно выраженным побочным эффектом и, следовательно, их вряд ли можно использовать для лечения СПИДа. Остальные 3 — ксантинола никотинат (вазодилататор), трентал (вазодилататор) и тардиферон (средство для лечения железодефицитной анемии) — вполне подходили для этой цели. Дополнительным исследованием с помощью трех различных лабораторных тестов доказано выраженное синерги-

ческое влияние каждого из них на противовирусную активность азидотимидина.

Оценивая в целом исследовательскую работу лаборатории, направленную на борьбу со СПИДом, можно констатировать, что некоторые разработки (например, изучение биологических свойств ВИЧ, оценка качества производившихся ранее диагностикумов) в настоящее время имеют лишь историческое значение. Другие, напротив, не утратили своей практической значимости. Среди них достойны упоминания следующие.

1. Разработка и коммерческая реализация отечественной подтверждающей диагностической тест-системы «Бел.ВИЧ-1 Блот».

2. Научно обоснованный анализ складывающейся в стране эпидемической обстановки.

3. Разработка экспериментальных моделей (*in vivo* и *in vitro*) ВИЧ-инфекции, которые могут найти свое применение при оценке вакцинных и лечебных препаратов против СПИДа.

4. Критическая оценка результатов иммунного блоттинга.

5. Комплексный подход к оценке статуса инфицированности пациента в случае недостоверности или неинформативности предыдущих лабораторных исследований.

6. Популяризация современных представлений о тактике этиотропной химиотерапии СПИДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букринский М. И., Злобин А. Ю., Аракелов С. А. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 1988.— Т. 33, № 6.— С. 700—703.
2. Еремин В. Ф., Кучеров И. И., Попов С. А. и др. // *Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и СПИДа: Материалы 7-й Респ. науч. конф.*— Каунас, 1992.— С. 54.
3. Еремин В. Ф., Кучеров И. И., Попов С. А. и др. // *Здравоохран. Беларуси.*— 1993.— № 2.— С. 37—40.
4. Коломиец Н. Д., Рытик П. Г., Малахова И. В. и др. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1989.— № 1.— С. 60—62.
5. Костицова Л. И., Скрипко С. М., Василевская А. Е. и др. // *Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение): Тез. докл. 2-й Междунар. конф.*— Минск, 1999.— С. 75—76.
6. Попов С. А., Еремин В. Ф., Кучеров И. И., Рытик П. Г. // *Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и СПИДа: Материалы 7-й Респ. науч. конф.*— Каунас, 1992.— С. 75.
7. Попов С. А., Еремин В. Ф., Кучеров И. И. и др. // *Здравоохран. Беларуси.*— 1993.— № 4.— С. 29—32.
8. Рытик П. Г., Коломиец А. Г., Коломиец Н. Д. *СПИД: синдром приобретенного иммунного дефицита.*— Минск, 1988.
9. Рытик П. Г. // *Мед. новости.*— 2000.— № 11.— С. 10—19.
10. Рытик П. Г., Коломиец Н. Д., Еремин В. Ф. и др. // *Материалы юбил. конф. науч. о-ва врачей Могилевщины.*— Могилев, 1989.— С. 126—128.
11. Еремин В. Ф., Попов С. А., Пыжова Н. С. // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.*— 1996.— № 5.— С. 23—27.
12. Рытик П. Г. // *Здравоохранение.*— 1999.— № 5.— С. 25—29.
13. Рытик П. Г., Кучеров И. И., Подольская И. А. // *Мед. новости.*— 1999.— № 3.— С. 3—7.
14. Щелканов М. Ю., Ярославцева Н. Г., Юдин А. Н. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 1998.— Т. 43, № 5.— С. 220—229.
15. Ярославцева Н. Г., Юдин А. Н. и др. // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.*— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 25.

16. Ярославцева Н. Г., Щелканов М. Ю., Юдин А. Н. и др. // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.*— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 44.

17. Eremín V. F., Kucherov I. I., Puzhova N. S., et al. // *Progress in Clinical Virology.*— Prague, 1995.— P. 101 (PA/110).

18. Judin A. N., Shchelkanov M. Yu., Yaroslavtseva N. G., et al. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 4th Int. Conf.*— St. Petersburg, 1996.— P. 101.

19. Lukashov V. V., Cornelissen M. T., Goudsmit J., et al. // *AIDS.*— 1995.— Vol. 9, № 5.— P. 435—439.

20. Rytik P. G., Eremín V. F., Popov S. A., et al. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 2nd Int. Conf.*— St. Petersburg, 1993.— P. 17.

21. Rytik P. G. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 4th Int. Conf.*— St. Petersburg, 1996.— P. 108.

22. Rytik P. G. // *Rus. J. HIV/AIDS Relat. Probl.*— 1998.— Vol. 2, № 2.— P. 104—105.

23. Yaroslavtseva N. G. // *Rus. J. HIV/AIDS Relat. Probl.*— 1997.— Vol. 1, № 1.— P. 257.

24. Кучеров И. И., Подольская И. А., Коржев М. О., и др. // *Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Материалы II-й Междунар. конф., посвящ. 75-летию ин-та им. Пастера.*— СПб., 1998.— С. 63.

25. Рытик П. Г., Школина Т. В., Кучеров И. И. и др. // *Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Материалы II Междунар. конф., посвящ. 75-летию ин-та им. Пастера.*— СПб., 1998.— С. 47.

26. Рытик П. Г. // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.*— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 72.

27. Rytik P. G. // *Rus. J. HIV/AIDS Relat. Probl.*— 1999.— Vol. 3, № 1.— P. 180.

28. Еремин В. Ф., Попов С. А., Кучеров И. И. [и др.] // *Вопр. вирусологии.*— 1991.— Т. 36, № 4.— С. 331—332.

29. Рытик П. Г., Воинов И. Н. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1987.— № 7.— С. 66—68.

30. Рытик П. Г., Кучеров И. И., Подольская И. А. и др. // *Здравоохранение.*— 1996.— № 8.— С. 29—32.

31. Рытик П. Г. // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.*— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 38.

32. Рытик П. Г., Кучеров И. И., Подольская И. А. и др. // *Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.*— 1998.— Т. 2, № 3.— С. 63—68.

33. Рытик П. Г. // *Здравоохранение.*— 1999.— № 7.— С. 30—32.

34. Karamov E. // *Abstr. XI Int. Conf. on AIDS.*— Vancouver, 1996.— Tu. B. 2245.

35. Karamov E. // *Abstr. 10th Int. Congr. on Virology.*— Jerusalem, 1996.— PW.62-2.

36. Rytik P. G. // *Rus. J. HIV/AIDS Relat. Probl.*— 1997.— Vol. 1, № 1.— P. 84.

37. Маренникова С. С., Степанова Л. Г., Носик М. Н. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 1991.— Т. 36, № 5.— С. 356—360.

38. Рытик П. Г., Гроен Г., Еремин В. Ф. и др. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1989.— № 11.— С. 11—12.

39. Рытик П. Г., Гроен Г., Еремин В. Ф. и др. // *Вопр. вирусологии.*— 1990.— Т. 35, № 5.— С. 389—390.

40. Рытик П. Г., В. Ф. Еремин, С. А. Попов // *Материалы 62-й сессии общего собрания АМН СССР.*— М., 1991.

41. Eremín V. F., Puzhova N. S., Kucherov I. I., et al. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 4th Int. Conf.*— St. Petersburg, 1996.— P. 101.

42. Рытик П. Г., Коломиец А. Г., Протас И. И., и др. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1988.— № 10.— С. 62—65.

43. Рытик П. Г., Коломиец А. Г., Коломиец Н. Д. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1988.— № 11.— С. 64—70.

44. Рытик П. Г., Полещук Н. Н., Квачева З. Б. и др. // *Экологические проблемы иммунологии и аллергии: Тез. докл. 1-го иммунолог. съезда Белоруссии.*— Минск, 1990.— С. 114—115.

45. Рытик П. Г., Полещук Н. Н., Квачева З. Б., и др. // *Применение электронной микроскопии в науке и технике: Тез. докл. III Респ. науч.-техн. конф.*— Минск, 1991.— С. 8.

46. Рытик П. Г., Еремин В. Ф., Полещук Н. Н. // *Здравоохран. Белоруссии.*— 1992.— № 9.— С. 35—38.

47. Рытик П. Г., Еремин В. Ф., Полещук Н. Н. и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.— 1993.— № 2.— С. 47—52.
48. Рытик П. Г. // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Тез. докл. Междунар. симп., посвящ. году Пастера.— СПб., 1995.— С. 116.
49. Рытик П. Г., Кучеров И. И., Мюллер В. Е. Г. и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.— 1995.— № 3.— С. 86—89.
50. Рытик П. Г., Кучеров И. И., Мюллер В. Е. Г., Подольская И. А. // Актуальные проблемы микробиологии: этиология, патогенез, терапия и диагностика: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф.— Минск, 1998.— С. 91—95.
51. Титов Л. П. // Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение): Тез. докл. 2-й Междунар. конф.— Минск, 1999.— С. 70.
52. Merz H. // *Unfallchirurg.*— 1991.— Bd 94, № 1.— S. 47—49.
53. Muller W. E. G. // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1992.— Vol. 1139, № 1—2.— P. 32—40.
54. Rytik P. G., Eremin V. F., Kvacheva Z. B., et al. // *AIDS Res. Hum. Retrovir.*— 1991.— Vol. 7, № 1.— P. 89—95.
55. Rytik P. G. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 1st. Int. Conf.— St. Petersburg, 1992.— P. 25.*
56. Rytik P. G., Poleshchuk N. N., Kvacheva Z. B. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 2nd Int. Conf.— St. Petersburg, 1993.— P. 15.*
57. Rytik P. G., Kutharov I. I., Poleshchuk N. N., et al. // *10th Int. Congr. On Virology.— Jerusalem, 1996.— PW. 06—16.*
58. Rytik P. G., Kvacheva Z. B., Eremin V. F., et al. // *Rus. J. AIDS/HIV Relat. Probl.*— 1999.— Vol. 3, № 1.— P. 26.
59. Schroder H. C. // *Biochemie des Nervensystems: Konf. der Gesellschaft fur Biologische Chemie.*— 1990.— Bd 371.— S. 1038.
60. Рытик П. Г. // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Материалы науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рожд. М. П. Чумакова.— М., 1999.— Ч. 2.— С. 103.
61. Rytik P. G., Kutharov I. I., Muller W. E. G., et al. // *J. Clin. Virol.*— 2004.— Vol. 31 (Suppl. 1)— P. 83—87.
62. Этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний: Методич. рекомендации / И. И. Кучеров, П. Г. Рытик, И. А. Карпов и др. // БелНИИЭМ.— Минск, 1999.
63. Недзведь М. К., Кулаженко Л. Г., Никифоров Б. Н., и др. // *Здравоохранение.*— 1995.— № 3.— С. 14—18.
64. Рытик П. Г. // *Здравоохр. Белоруссии.*— 1991.— № 5.— С. 62—66.
65. Рытик П. Г., Коломиец Н. Д. // *Клинич. медицина.*— 1991.— Т. 69, № 9.— С. 3—6.
66. Рытик П. Г. // *Клинич. медицина.*— 1992.— Т. 70, № 1.— С. 19—23.
67. Рытик П. Г. // *Здравоохранение.*— 1999.— № 11.— С. 29—32.
68. Еремин В. Ф., Рытик П. Г. // *Здравоохр. Беларуси.*— 1993.— № 4.— С. 65—70.
69. Коломиец А. Г., Рытик П. Г. // *Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций. Особо опасные и медленные инфекции: Сб. материалов заседания пробл. комис.— Минск, 1985.— С. 76—93.*
70. Рытик П. Г. // *Мед. новости.*— 1996.— № 8.— С. 3—10.
71. Рытик П. Г. // *Клинич. медицина.*— 1997.— № 1.— С. 5—10.
72. Рытик П. Г. // *Мед. новости.*— 1997.— № 11.— С. 3—11.
73. Рытик П. Г. // *Здравоохранение.*— 1998.— № 1.— С. 33—37.
74. Рытик П. Г., Коржев М. О., Кучеров И. И. и др. // *Здравоохранение.*— 1999.— № 12.— С. 25—29.
75. Рытик П. Г., Карпов И. А., Зубрицкий П. К. и др. // *Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение): Тез. докл. 2-й Междунар. конф.— Минск, 1999.— С. 45.*
76. Гудков В. Г., Виринский А. С., Еремин В. Ф. и др. // *Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция: эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение: Тез. докл. 2-й Междунар. конф.— Минск, 1999.— С. 70—71.*
77. Кучеров И. И., Подольская И. А., Коржев М. О., Рытик П. Г. // *Вирусные инфекции на пороге 21 века: эпидемиология и профилактика: Материалы междунар. юбил. конф. Воен.-мед. акад.— СПб., 1999.— С. 246—248.*
78. Носков Ф. С., Травкин О. В., Яковлева Е. В. и др. // *Вирусные инфекции на пороге 21 века: эпидемиология и профилактика: Материалы междунар. юбил. конф. Воен.-мед. акад.— СПб., 1999.— С. 244—245.*
79. Кучеров И. И., Подольская И. А., Коржев М. О., Рытик П. Г. // *Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция: эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение: Тез. докл. 2-й Междунар. конф.— Минск, 1999.— С. 79.*
80. Balayan M. S., Fedorova O. E., Mikhailov M. I., et al. // *J. Viral Hepat.*— 1997.— Vol. 4, № 4.— P. 279—283.
81. Bourinbaïar A. S., Root-Bernstein B. S., Abulafia-Lapid R., et al. // *Curr. Pharm. Des.*— 2006.— Vol. 12, № 16.— P. 2017—2030.
82. Rytik P. G., Podolskaya I. A., Kuchеров I. I., et al. // *Curr. Pharm. Des.*— 2009.— Vol. 15, № 11.— P. 1187—1190.
83. Noskov F. // *AIDS, Cancer and Related Problems: Abstr. 5th Int. Conf.— St. Petersburg, 1997.— C002.*
84. Noskov F. // *Progress in Clinical Virology III: Inaugural Meet. Eur. Soc. Clin. Virology.— Bologna, 1997.— C-12.*
85. Рытик П. Г., Носков Ф. С., Кучеров И. И. // *Материалы 7-го съезда Всерос. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.— М., 1997.— С. 41.*

Поступила 12.09.14.

HIV-INFECTION IN BELARUS

P. G. Rytik

The results of the HIV infection 10-year studies have been generalized the researches having been carried out by scientists of BRIEM (Belarusian Research Institute for Epidemiology & Microbiology, currently — Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology). The work was conducted both independently and in collaboration with researchers from other research institutions — D. I. Ivanovsky Institute for Virology of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russia), Institute of Physiological Chemistry at the University of Mainz Medical Center (Germany), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Atlanta, USA), National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Bethesda, USA), Institute of Tropical Medicine (Antwerp, Belgium), and Immunitor Inc. (USA). The paper includes the results of surveillance on HIV-infection epidemic development, estimates of the laboratory diagnostic tests validity, information about the biological properties of HIV strains circulating on the territory of the Republic of Belarus, designing a laboratory HIV-infection model in tissue culture and animals, analysis of human AIDS clinical manifestations, results of searching for new effective drugs and treatment schemes.

Key words: HIV, AIDS, model, diagnosis, treatment, epidemiology.

Адрес для корреспонденции:

Рытик Петр Григорьевич.
Республиканский научно-практический центр
эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 23; сп. тел. (8-017) 237-69-79.

И. В. КРАВЧУК

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ФИССУР ПОСТОЯННЫХ И ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Согласно данным эпидемиологических исследований, потребность в лечении кариеса и других патологий твердых тканей зубов остается высокой во всех возрастных группах населения многих стран СНГ. Первичная профилактика кариеса включает правильный и регулярный уход за полостью рта с использованием всего арсенала современных средств гигиены, рациональное питание, экзо- и эндогенное применение препаратов фтора. Анализ локализации кариеса у детей в возрасте от 5 до 15 лет позволяет утверждать, что около 80% от всех кариозных полостей расположены в фиссурах и ямках. Местные методы профилактики кариеса фторсодержащими препаратами приводят к снижению активности кариеса проксимальных поверхностей на 60—75%, редукции фиссурного кариеса лишь на 7—36%. Поэтому перед учеными поставлена задача существенно повысить эффективность профилактики кариеса фиссур. В настоящее время одним из таких методов является герметизация, которая снижает прирост кариеса на 70—96%. Метод заключается в герметичном запечатывании бороздок и ямок на окклюзионных поверхностях зубов различными стоматологическими материалами, которые препятствуют проникновению микроорганизмов в недостаточно минерализованные и глубокие фиссуры. Описан дифференцированный подход к выбору средств и методов герметизации фиссур в зависимости от возраста ребенка, анатомии фиссур, активности кариеса, уровня гигиены полости рта.

Ключевые слова: дети, фиссуры, кариес, профилактика, стоматологические материалы.

Древние врачеватели утверждали, что человек здоров, пока здоровы его зубы. Согласно данным эпидемиологических исследований, потребность в лечении кариеса и других патологий твердых тканей зубов остается высокой во всех возрастных группах населения многих стран СНГ [1—3]. Такая ситуация объясняется, с одной стороны, недостаточным уровнем учета факторов риска и поздним обращением пациентов к врачу, с другой — неадекватностью и нерегулярностью применения средств и методов профилактики. Первичная профилактика кариеса включает правильный и регулярный уход за полостью рта с использованием всего арсенала современных средств гигиены, рациональное питание, экзо- и эндогенное применение препаратов фтора. Современная концепция фторпрофилактики базируется на сочетании системных и местных источников фторидов. Для местной профилактики предназначены различные лекарственные формы — растворы, гели, пасты, лаки и т. д. [4—7]. Их эффективность варьирует в зависимости от носителя и концентрации фтора, длительности и кратности его применения. Так, например, использование гелей в течение года позволяет достичь 15—60% редукции прироста кариеса, а применение фторлака 2 раза в год — около 40% [8—10].

Стоматологический статус детей Республики Беларусь характеризуется низким уровнем гигиены полости рта, высокой распространенностью кариеса, ранним поражением фиссур зубов. У 7—10-летних детей фиссуры первых постоянных моляров поражены кариесом в 82,6% случаев [11]. Исследования, проведенные в 2008 г., выявили среднюю распространенность и интенсивность кариеса зубов у 12-летних подростков, составляющие 69,4% и 2,2% соответственно [8, 11]. Анализ локализации кариеса у детей в возрасте от 5 до 15 лет позволяет утверждать, что 80% от всех кариозных полостей расположены в фиссурах и ямках [12—14].

Особое внимание следует уделять детям на ранних стадиях формирования зубочелюстной системы, а также в последующие годы. Процесс минерализации эмали начинается задолго до прорезывания зубов и продолжается в течение двух и более лет после него под воздействием ротовой жидкости. Затем наступает его замедление, практически до полного прекращения [14, 15]. Некоторые авторы указывают на то, что процесс созревания эмали и дентина продолжается до 18—20 лет [16]. Установлено, что для незрелой эмали характерны большая пористость и меньшая плотность упаковки кристаллов. Содержание меньшего количества фтороapatитов делает эмаль более уязвимой для кислот, выделяемых микроорганизмами в полости рта [17].

С возрастом фиссуры претерпевают специфические изменения. Нередко наблюдается их спонтанное запечатывание естественным путем. В этот период матрица эмали насыщается микро- и макроэлементами. При ухудшении общего состояния здоровья и наличии факторов риска для развития кариеса, спонтанного запечатывания не происходит. Развивается фиссурный кариес.

Фиссуры и ямки на жевательных поверхностях зубов, составляющие лишь 12,5% от общей поверхности, с давних пор рассматриваются учеными как зоны, наиболее чувствительные к кариесу. На их долю приходится более 2/3 случаев кариеса, причем моляры (боковые жевательные зубы) нередко разрушаются вскоре после прорезывания. Л. П. Кисельникова и Е. С. Бояркина показали, что уже через 3 мес после прорезывания зубов фиссурным кариесом поражены 34% моляров, через 1 год — 71%, через 2 года — 86%, через 5 лет — 90% от всех моляров [18]. Высокая частота кариеса в фиссурах и ямках жевательных зубов обусловлена тем, что эти анатомические образования являются ретенционными пунктами для микробного налета, в их глубине самый тонкий слой эмали, и они дольше открытых участков остаются не минерализованными.

Фиссуры классифицируют по форме и размеру:

— I- и U-образные, имеющие постоянный диаметр на протяжении от устья до дна;

— конусо- и воронкообразные, V-образные, полусферические, имеющие широкое устье и узкое основание (открытые);

— каплевидные, мешковидные, полипообразные и другие, имеющие узкое устье и широкое, иногда разветвленное пространство в основании [11, 14].

Чаще кариес развивается в закрытых и узких фиссурах, а также в фиссурах сложного строения (каплевидные, мешковидные, полипообразные).

Прорезывание постоянных зубов начинается с первого моляра в возрасте 6—7 лет, который сразу подвергается микробной атаке со стороны флоры полости рта. Поскольку он еще недостаточно минерализован, то при неблагоприятной окружающей обстановке (большое количество зубного налета, употребление нерафинированных сахаров, вязкая слюна и т. д.) в твердых тканях такого зуба быстро развивается кариес. Минерализация и окончательное созревание эмали в фиссурах происходят в течение длительного периода. Микротвердость эмали в основании глубоких фиссур всегда ниже, чем в других участках зуба, а доля органических компонентов — выше. Во многом темп созревания зависит от минерализующего потенциала слюны и от ее возможного контакта с поверхностью эмали фиссур [15, 19]. Поэтому эмаль открытых фиссур имеет хорошую возможность получать минералы из слюны с невысокой вязкостью, а эмаль узких и глубоких фиссур получит минералы только через дентин, что гораздо менее эффективно. При высокой вязкости слюны шансы минерализации эмали фиссур резко падают. Низкая резистентность к кариесу у эмали фиссур и ямок также обусловлена ее минимальной толщиной на дне (0,2 мм). К тому же в фиссурах и ямках создаются оптимальные условия для простого механического удержания (ретенция) микроорганизмов, пищевых остатков и других компонентов зубной бляшки. Недостаточная эффективность кариеспрофилактических факторов объясняется недоступностью глубоких участков фиссур и ямок слюне. При чистке зубов в них не проникают ворсинки зубной щетки, поскольку их диаметр обычно больше диаметра фиссуры.

При снижении защитных сил организма, наличии соматических заболеваний, отягощенного аллергологического анамнеза, а также основных факторов риска развития кариеса зубов (плохая гигиена полости рта, большое количество и частое употребление углеводов, недостаток фторидов в воде и в пище) спонтанного запечатывания фиссур не происходит и в них развивается кариозный процесс.

Диагностика состояния фиссур затруднена, так как невозможно увидеть их стенки и дно [20, 21]. Осмотр рекомендуется проводить при хорошем освещении после тщательной очистки зуба от налета и высушивания его поверхности. Застревание зонда в фиссуре не является решающим признаком ее кариозного поражения, однако позволяет выделить участки, подлежащие более тщательному исследованию. Здоровая эмаль плотная, а ее размягчение — признак кариеса. Высушивание поверхности зуба с деминерализованной эмалью ведет к удалению жидкости из микропор эмали, что придает ей матовый оттенок. L. W. Ripa и M. S. Wolff выделили следующие диагностические

критерии кариеса зубов: застревание зонда, изменение цвета и размягчение эмали [21]. Сочетание таких клинических признаков, как застревание зонда и выраженное размягчение дна или стенок фиссур, а также определение очага подлежащей тканевой деминерализации, указывают на наличие кариеса.

Метод электрометрии основан на изменении электропроводности зубов при деминерализации, когда поверхность еще остается макроскопически интактной. Это достаточно надежный метод при диагностике окклюзионного кариеса [23, 24]. Однако электрометрия не всегда позволяет различить кариозные (демнерализованные) и незрелые (гипоминаерализованные) твердые ткани фиссур. Различная степень минерализации зубов, определяемая с помощью метода электрометрии, позволяет выделить группы с высоким, средним и низким уровнем минерализации эмали. При высоком уровне максимальная сила тока, проходящая через твердые ткани исследуемых участков, не превышает 8 мкА. Эмаль зубов плотная, блестящая, зонд беспрепятственно скользит в фиссурах. Такие фиссуры редко поражаются кариесом (риск кариеса низкий). При среднем уровне минерализации максимальная сила тока находится в пределах от 9 до 20 мкА. На окклюзионной поверхности моляров имеются единичные фиссуры мелового цвета с матовым оттенком, иногда наблюдается задержка зонда в 1—2 глубоких фиссурах (50% вероятности развития кариеса). При низком исходном уровне минерализации максимальная сила тока имеет значение более 20 мкА. Эмаль зубов лишена естественного блеска, цвет ее белесый, меловидный с матовым оттенком, зонд застревает в 2—3 глубоких фиссурах.

Наиболее медленное созревание фиссур наблюдается у детей с низким исходным уровнем минерализации эмали. Иногда кариес развивается сразу же после прорезывания таких зубов. У этих детей клиническая картина кариеса имеет ряд особенностей: очень быстрое течение, кариозные полости характеризуются отсутствием признаков пигментации, эмаль и дентин светлые, матовые, легко удаляются экскаватором, кариозный процесс распространяется на 2—3 фиссуры, причем больше вширь, чем вглубь, нередко поражаются все 4 первых моляра (100% вероятность развития кариеса) [18].

Предполагается, что окклюзионный кариес берет начало в области стенки фиссуры и поэтому остается невидимым под поверхностью здоровой эмали [15, 16]. Также известно, что в результате постоянного применения фторидов происходит увеличение опакости эмали. Это делает невидимым патологический процесс в дентине, развивается так называемый скрытый кариес [25, 26]. В Республике Беларусь при проведении анализа частоты развития скрытых кариозных очагов в фиссурах зубов выявлено, что в неокрашенных здоровых фиссурах кариес диагностируется в 29,5% случаев, тогда как в пигментированных — в 90,8%, в том числе в 1/3 случаев обнаружено поражение дентина [8, 11].

На основе проведенных исследований фирма KaVo (Германия) разработала прибор для диагностики кариеса преимущественно на окклюзионных поверхностях зубов «Diagnodent» [27, 28]. Прибор действует при помощи света, излучаемого лазерным диодом с длиной волны 655 нм и пороговой мощностью 1 мВт. Свет пропускается через подключенное фиброоптическое волокно к наконечнику с конусовидной насадкой с фиброоптическим выходом. Для интерпретации показаний прибора используется шкала A. Lussi [29, 30]. Установлена высокая чувствительность и воспроизводимость данного метода лазерной диагностики окклюзионного кариеса. Однако при наличии зубного налета, камня, окрашенных фиссур или пломб из композиционных материалов на исследуемых зубах показания прибора могут быть ошибочными.

Местные методы профилактики кариеса фторсодержащими препаратами приводят к снижению активности кариеса проксимальных поверхностей на 60—75%, редукции фиссурного кариеса лишь на 7—36% [13, 14, 23, 31]. Поэтому перед учеными поставлена задача существенно повысить эффективность профилактики кариеса фиссур. В настоящее время одним из таких методов является герметизация фиссур, которая снижает прирост кариеса на 70—96% [23, 31, 50]. Метод заключается в герметичном запечатывании бороздок и ямок на окклюзионных поверхностях зубов различными стоматологическими материалами, которые препятствуют проникновению микроорганизмов в недостаточно минерализованные и глубокие фиссуры [31, 32].

Современная стоматология располагает двумя принципиально различными подходами к подготовке зуба для нанесения герметика: с полным сохранением тканей зуба (неинвазивная герметизация), с иссечением здоровых и пораженных тканей (инвазивная герметизация и профилактическое пломбирование) [33—35].

Целью неинвазивного метода является создание физического барьера, главным образом в устье здоровой фиссуры для предупреждения проникновения микроорганизмов на всю ее глубину. Эта процедура технически проста и экономически выгодна в силу своей дешевизны по сравнению с другими оперативными методами (препарирование), а также безболезненна, что очень важно для адаптации маленького пациента к стоматологическим вмешательствам. Однако при этом существует определенный риск, что будет запечатан не диагностированный кариес эмали и даже дентина. Неинвазивная герметизация показана для клинически здоровых зубов в самые ранние сроки (не позднее 2—3 лет) после их прорезывания у детей с компенсированной формой кариеса (количество кариозных, пломбированных и удаленных зубов не более 6).

В остальных случаях методом выбора является инвазивная герметизация (расшлифовывание и заполнение фиссуры пломбировочным материалом): при наличии декомпенсированной формы кариеса (количество кариозных, пломбированных и удаленных зубов более 9), глубоких и пигментированных фиссур,

плохой гигиены полости рта, длительных сроках (более 3 лет) после прорезывания [36—39].

Целью инвазивной герметизации является щадящее препарирование фиссуры и заполнение ее на всю глубину герметиком. Этот метод дает возможность своевременно выявить кариес и приостановить его дальнейшее развитие. Однако при иссечении пораженных тканей частично удаляются и здоровые участки эмали. К тому же эта процедура не всегда психологически приемлема для плохо адаптированных детей, поскольку предусматривает применение вращающихся абразивных инструментов, вызывающих неприятные ощущения и боль.

Однако некоторые авторы считают, что не всегда необходимо и даже нежелательно удаление деминерализованной эмали, а также препарирование небольших кариозных пятен в пределах эмали [40]. В данном случае можно применить реминерализующую терапию. Достоинством этого метода является сохранение целостности поверхностного слоя эмали зуба и ее микроструктуры. Недостатком этого вида терапии является необходимость выполнения большого количества процедур (до 30 при остром течении кариеса), что требует частых визитов к стоматологу (каждый день или через день) или активного участия в лечении самого пациента (в случае проведения на дому аппликаций препаратов кальция, фтора и фосфора) и постоянного наблюдения врача-стоматолога за динамикой процесса. Следует подчеркнуть, что проведение реминерализующей терапии не всегда приводит к желаемому эстетическому результату — восстановлению первоначальных свойств эмали (цвета, блеска и гладкой поверхности). Исход такой профилактики может быть как положительным (уменьшение размеров пятна, переход в хроническую форму), так и отрицательным (прогрессирование кариозного процесса).

В данной ситуации существует возможность использования других малоинвазивных технологий (инвазивная герметизация фиссур, профилактическое пломбирование). По мнению специалистов Американской стоматологической ассоциации, до тех пор, пока профилактическое покрытие служит барьером между кариесом и средой ротовой полости, кариозное поражение не прогрессирует, а бактериальная популяция в нем сильно уменьшается [41]. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что герметизация потенциального кариеса скорее полезна, чем вредна, так как 75% микроорганизмов в фиссуре погибают от кондиционера, 80% оставшихся теряют свою жизнеспособность через неделю пребывания под герметиком [42—44].

В тех случаях, когда диагноз неясен (кариес только эмали или поражение распространилось на дентин), можно применить метод осторожного раскрытия фиссуры (инвазивный метод) с помощью алмазного конусовидного бора только в месте ее поражения. После этого проводится тщательная очистка оставшегося интактного участка фиссуры и пломбирование очага поражения эмали композитами или други-

ми материалами, а далее ее полное закрытие герметиком (профилактическое пломбирование) [36, 39].

Если кариозное поражение распространилось под эмаль, то измененный дентин осторожно удаляют шаровидным бором, вращающимся на малых оборотах. При этом здоровые ткани стараются сохранить. Полость пломбуется либо стеклоиономером, либо стеклоиономером и композитным материалом, а оставшаяся интактная система фиссур закрывается герметиком одновременно с поверхностью пломбы (вариант профилактического пломбирования). Более обширные очаги кариозного поражения фиссур препарируют по общепринятым методикам с применением твердосплавных и алмазных боров (лечение кариеса фиссур).

Несколько слов следует сказать о выборе тактики при обнаружении пигментированных фиссур. Зарубежные авторы представляют следующие результаты исследований: фиссуры и ямки меловидного, коричневого и черного цвета через 4 года поражаются кариесом в 57% случаев, в то время как непигментированные фиссуры — только в 14—22% [18, 37, 40, 45]. Эти и другие сообщения дают основание рекомендовать удаление пигментации из фиссур методом щадящего препарирования (метод инвазивной герметизации), особенно в поздние сроки (3—4 года) после прорезывания зубов.

В настоящее время для герметизации фиссур используют 2 основных вида стоматологических материалов: стеклоиономерные цементы (СИЦ) и композитные полимеры на основе смол (Bis-GMA и другие).

СИЦ — продукт взаимодействия порошка алюмосиликатного стекла и водного раствора полиакриловой кислоты. Это материалы с высокой текучестью, образующие ионные связи с компонентами эмали и дентина, выделяющие ионы фтора, которые укрепляют кристаллическую решетку эмали зуба. Прочность СИЦ-герметиков уступает стойкости композитных материалов, однако они обеспечивают высокий уровень редукции кариеса (80—90% за 2 года) [46, 47]. Поэтому СИЦ-силанты могут быть широко использованы для защиты только что прорезавшихся постоянных зубов, а также временных моляров у детей в возрасте до 3 лет, у которых затруднено наложение химио- и светоотверждаемых герметиков.

Накоплен опыт по применению химически отверждаемых СИЦ («Витакрил», «Fuji Ionomer Type III» (GC), «Chem Fil» (Dentsply), «Chem Flex» (Dentsply), «Iono Gem» (DCL), «Ketac Molar» (ESPE) и др.) в качестве силантов [31, 33, 47, 48].

Герметики на основе Bis-GMA могут быть химического и светового отверждения, ненаполненными и наполненными, то есть содержать соответственно менее 20% и более 20% объема неорганических частиц. Ненаполненные силанты легче проникают в фиссуры, но быстрее изнашиваются. Наполненные силанты, напротив, устойчивы к механической нагрузке, однако степень их проникновения в узкие фиссуры и в микроретенционные пространства обратно пропорциональна размерам частиц наполнителя.

Герметики на основе Bis-GMA длительное время сохраняются на зубах и защищают их от кариеса. Известны работы по наблюдению за сохранением силантов на зубах в течение 10—15 лет. Так, R. G. Romcke и соавт. сообщают, что силант химического отверждения «Delton» через 1—3 года сохранился в 96—89% случаев, через 4 года — в 85%, через 7—9 лет — в 60% наблюдений [49]. По данным И. В. Кравчук, через 7 лет после герметизации постоянных моляров герметик «Fissurit F» полностью сохранен в фиссурах в 74,6% случаев, частично — в 17,9%, отсутствовал в 7,5% [50]. R. I. Simonsen отмечает, что через 15 лет после герметизации лишь в 31% зубов обнаружены кариес или пломбы, тогда как в группе сравнения таких зубов было 82% [51].

Наиболее широко и успешно применяемыми химически отверждаемыми герметиками являются «Concise White Sealant Sistem» (3M) и «Delton» (Johnson & Johnson Dental Products).

К представителям светоотверждаемых герметиков относятся «Visio-Seal» (ESPE), «Estiseal LC» (Kulzer), «HeliOSEAL» (Vivadent) — ненаполненные; «Fissurit F» (VOCO), «Fissurit FX» (VOCO), «Deguseal mineral» (Degussa) — наполненные [32, 50].

В настоящее время стоматологические фирмы предлагают использовать текучие композиты для расширенной (инвазивной) герметизации фиссур: «Flow line» (Kulzer), «Revolution» (Kerr), «Filtek Flow» (3M, ESPE), «Arabesk Flow» (VOCO) и другие.

В печати широко освещено сочетанное применение силантов, стеклоиономерных цементов и композитов в технике профилактического пломбирования. Проводится пломбирование кариозных поражений стеклоиономерным цементом («Chem Fil» (Dentsply), «Iono Gem» (DCL) и др.) или композиционным материалом («Heliomolar» (VOCO), «Prisma TPH» (Dentsply) и др.). В зависимости от глубины полости иногда применяют их сочетание (сначала стеклоиономер, потом композит) с последующим покрытием фиссур герметиком, включая запломбированную полость [14, 31, 47].

Маленькие углубления и бороздки, не подверженные высокой окклюзионной нагрузке, можно герметизировать менее прочными герметиками, например, «Estiseal F» (Kulzer). Разветвленную сеть фиссур лучше покрывать более прочным текучим композитом «Flow Line» (Kulzer) с высоким процентом наполнителя [50].

Таким образом, герметизация является одним из самых эффективных методов профилактики кариеса фиссур (снижение прироста кариеса на 96,6%). Успех данной процедуры во многом зависит от четкого выполнения подготовительных этапов, таких как мотивация и обучение родителей и ребенка тщательной гигиене полости рта, моральная и психологическая подготовка к раннему (сразу после прорезывания зуба) запечатыванию фиссур. Необходим дифференцированный подход к выбору средств и методов герметизации фиссур в зависимости от возраста ребенка, анатомии фиссур, активности кариеса, уровня гигиены полости рта.

Следующие рекомендации помогут максимально эффективно провести данное профилактическое мероприятие:

1. Наиболее эффективна герметизация сразу или в ближайшие полгода после прорезывания зубов. В возрасте 6—7 лет в первых постоянных молярах при отсутствии изменений в фиссурах показан неинвазивный метод (создание физического барьера без препарирования). В более поздние сроки после прорезывания зубов (более 3 лет) показан инвазивный метод с расшлифовыванием фиссуры.

2. При слабой минерализации эмали, наличии меловидных пятен, при неполном прорезывании зуба рекомендовано использование в качестве герметика стеклоиономерного цемента. В остальных случаях эффективно применение светоотверждаемых герметиков, которые являются более прочными и длительное время сохраняются на зубах. Однако в этих случаях требуется хороший уровень гигиены полости рта.

3. Не все фиссуры подлежат герметизации. Это зависит от их строения. Так, открытые неглубокие, полусферические фиссуры не заполняют герметиком. Для фиссур сложного строения (U-образные, каплевидные, мешковидные, полипообразные) и значительной глубины эта процедура крайне необходима.

4. Глубокие пигментированные фиссуры нуждаются в тщательной диагностике и в сомнительных случаях — в инвазивных вмешательствах с применением абразивных инструментов для расшлифовывания (инвазивная герметизация).

5. При хорошей (ОНИ-S от 0,1 до 0,6) и удовлетворительной (ОНИ-S от 0,7 до 1,6) гигиене полости рта рекомендованы светоотверждаемые герметики (например, «Fissurit F», «Flow Line»). При неудовлетворительной (ОНИ-S от 1,7 до 2,5) и плохой (ОНИ-S выше 2,6) гигиене в качестве силантов показано применение стеклоиономерных цементов (например, «Fuji Ionomer Type III»). При наличии множественных меловидных пятен, очагов гипоминерализации в области фиссур следует проводить их герметизацию стеклоиономерным цементом. Через полгода при положительной динамике процесса и хорошей гигиене полости рта в случае выпадения герметика рекомендовано завершить герметизацию фиссур светоотверждаемым герметиком.

6. Применение светоотверждаемого герметика в постоянных зубах показано в фиссурах всех типов, за исключением неглубоких чашеобразных фиссур, а также в глубоких фиссурах без признаков кариеса при хорошей гигиене полости рта. Текущий композит (например, «Flow Line») эффективен в качестве герметика для инвазивной герметизации глубоких пигментированных фиссур со сроком более 3 лет после прорезывания зуба.

7. Использование стеклоиономерных цементов в качестве герметиков рекомендовано во временных зубах с выраженными фиссурами, в частично прорезавшихся, слабо минерализованных постоянных зубах, при неудовлетворительной и плохой гигиене полости рта.

8. Метод неинвазивной герметизации следует применять при наличии интактных, доступных для визуального осмотра и зондирования фиссур, а также при наличии глубоких непигментированных фиссур или пигментированных фиссур в ранние сроки после прорезывания зубов (не более 1—2 лет), при отсутствии очагов деминерализации, при низкой активности кариеса зубов, при хорошей гигиене полости рта. Наиболее эффективными средствами для этого метода являются светоотверждаемые герметики, такие как «Fissurit F».

9. Инвазивная герметизация является методом выбора при высокой активности кариозного процесса (множественный кариес, наличие меловидных пятен на зубах), в поздние сроки после прорезывания зубов (более 3 лет) в пигментированных, глубоких фиссурах при хорошей и удовлетворительной гигиене полости рта. В качестве силантов в данных случаях рекомендовано применение текучих композитов, таких как «Flow Line».

10. Метод профилактического пломбирования применяют при наличии кариозной полости в ограниченном участке фиссуры. Дефект препарировать бором и пломбируют как кариес, а остальную часть фиссуры вместе с пломбой заливают герметиком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куклева М., Кондева В. // *Стоматология*.— 2008.— № 6.— С. 56—62.
2. Манрикан М. Е. // *Ин-т стоматологии*.— 2013.— № 3.— С. 12—15.
3. Иванова Г. Г., Шаблинская О. Е. // *Ин-т стоматологии*.— 2012.— № 4.— С. 84—85.
4. Леонтьев А. А., Улитовский С. Б., Романов А. М., Лобовкина Л. А. // *Стоматолог-практик*.— 2008.— № 4.— С. 14—16.
5. Иванова Г. Г., Храмцова С. В. // *Ин-т стоматологии*.— 2013.— № 1.— С. 84—86.
6. Сарап Л. Р., Максимов А. В., Сарап Е. В. // *Стоматология детского возраста и профилактика*.— 2012.— Т. 11, № 2.— С. 64—68.
7. Еремина Н. В. // *Сарат. науч.-мед. журн.*— 2011.— Т. 7, № 1.— С. 290—291.
8. Терехова Т. Н., Попруженко Т. В., Кленовская М. И. *Профилактика кариеса в ямках и фиссурах зубов*.— М., 2010.
9. Маслак Е. Е. // *Новое в стоматологии*.— 2011.— № 8.— С. 46—47.
10. Попруженко Т. В., Терехова Т. Н. *Фториды в коммунальной профилактике кариеса зубов*.— Ч. 2.— Минск, 2010.
11. Попруженко Т. В., Кленовская М. И. *Профилактика кариеса в ямках и фиссурах зубов: Учеб.-метод. пособие* — Минск, 2010.
12. Кузьмина И. Н., Бенья В. Н. // *Стоматолог*.— 2008.— № 12.— С. 55—63.
13. Кузьмина Э. М., Васина С. А., Паздникова Н. К. // *Рос. стоматол. журн.*— 2009.— № 4.— С. 32—34.
14. Кузьмина И. Н. // *Dental Forum*.— 2011.— № 5.— С. 57—58.
15. Леонтьев В. К., Мамедова Л. А. // *Стоматология*.— 2000.— № 1.— С. 68—72.
16. Окушко В. Р. *Физиология эмали и проблема кариеса зубов*.— Кишинев, 1989.
17. Луцкая И. К. *Профилактическая стоматология*.— М., 2009.— С. 26—66.
18. Кисельникова Л. П., Бояркина Е. С. // *Стоматология детского возраста и профилактика*.— 2009.— Т. 8, № 2.— С. 46—51.
19. Модринская Ю. В. // *Стоматол. журн.*— 2001.— № 2.— С. 42—47.

20. Степанова Т. С., Николаев А. И., Кузьминская О. Ю., Доценко А. В. // *Ин-т стоматологии.*— 2009.— № 4.— С. 50—51.
21. Rira L.W., Wolff M. S. // *Квинтэссенция.*— 1993.— № 5.— С. 4—14.
22. Миронова В. В. // *Ульян. мед.-биол. журн.*— 2011.— № 4.— С. 54—59.
23. Иванова Г. Г., Храмцова С. В. // *Ин-т стоматологии.*— 2013.— № 2.— С. 74—77.
24. Иванова Г. Г., Храмцова С. В. // *Ин-т стоматологии.*— 2013.— № 3.— С. 74—77.
25. Axelsson P. *Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries.*— NY, 2000.
26. Hansel-Petersson C. P., Bratthall D. // *Eur. J. Dent. Educ.*— 1998.— Vol. 19, № 2.— P. 184—190.
27. Тихонова С. М. // *Стоматол. журн.*— 2001.— № 1.— С. 29—30.
28. Lussi A., Megert B., Longbottom C., et al. // *Eur. J. Oral. Sci.*— 2001.— Vol. 109, № 7.— P. 1—6.
29. Lussi A. // *Caries Res.*— 1996.— Vol. 30, № 6.— P. 389—393.
30. Lussi A. // *Caries Res.*— 1991.— Vol. 25, № 4.— P. 296—303.
31. Харковец М. Д. *Эффективность кариеспрофилактики в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1998.
32. Неловко Т. В., Мехтиева Р. Р. // *Бюл. мед. интернет-конф.*— 2012.— Т. 2, № 11.— С. 936—938.
33. Кравчук И. В. // *Современ. стоматология.*— 2003.— № 4.— С. 11—14.
34. Muller-Bolla M., Lupi-Pegurier L., Bardakjian H., Velly A. M. // *Community Dent. Oral Epidemiol.*— 2013.— Vol. 41, № 3.— P. 232—241.
35. Лобовкина Л. А., Романов А. М. // *Стоматология детского возраста и профилактика.*— 2008.— Т. 7, № 4.— С. 42—44.
36. Ржанов Е. А., Беляева М. С., Беляева Т. С. // *Клин. стоматология.*— 2008.— № 1.— С. 10—13.
37. Терещенко Е. Н., Мальковец О. Г., Терещенко М. А. // *Стоматолог.*— 2012.— № 1.— С. 85—87.
38. Терещенко М. А., Терещенко Е. Н., Мальковец О. Г. // *Стоматолог.*— 2012.— № 4.— С. 78—79.
39. Фуминг А. // *Клин. стоматология.*— 2008.— № 4.— С. 8—9.
40. Boston D. W. // *Клин. стоматология.*— 2010.— № 1.— С. 34—38.
41. Courson F., Velly A. M., Droz D., et al. // *Eur. J. Paediatr. Dent.*— 2011.— Vol. 12, № 1.— P. 43—49.
42. Beslot-Neveu A., Courson F., Ruse N. D. // *Pediatr. Dent.*— 2012.— Vol. 34, № 3.— P. 57—61.
43. Rugg-Gunn A. // *Acta Med. Acad.*— 2013.— Vol. 42, № 2.— P. 117—130.
44. Sakkas C., Khomenko L., Trachuk I. // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.*— 2013.— Vol. 14, № 2.— P. 73—81.
45. Артемова А. В., Дикусар А. А. // *Бюл. мед. интернет-конф.*— 2013.— Т. 3, № 2.— С. 352.
46. Парпалей Е. А., Савичук Н. О., Челпнская Л. В. и др. // *Соврем. стоматология. (Киев):* 2011.— № 3.— С. 104—111.
47. Маслак Е. Е., Куюмджиди Н. В., Алаторцева Е. В. // *Волгоград. науч.-мед. журн.*— 2012.— № 3.— С. 34—37.
48. Sly E. G., Kaplan A. E., Missana L. // *Acta Odontol. Latinoam.*— 2010.— Vol. 23, № 1.— P. 3—7.
49. Romcke R. G., Zevis D. W., Maze B. D. // *J. Canad. Dent.*— 1990.— Vol. 56, № 3.— P. 235—237.
50. Кравчук И. В. *Клинико-лабораторное обоснование выбора метода герметизации фиссур постоянных и временных зубов у детей:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2005.
51. Simonsen R. J. // *J. Am. Dent. Assoc.*— 1991.— Vol. 122, № 11.— P. 34—42.

Поступила 17.03.14.

PRIMARY PREVENTION OF PERMANENT AND TEMPORARY TEETH FISSURES CARIES

I. V. Kravchuk

In accordance with the epidemiologic studies data the need in caries and other pathologies of tooth hard tissues treatment is still high in each age group of many CIS countries populations. The caries primary prophylaxis presupposes oral correct and regular care using all current hygiene products, rational nutrition, exo- and endogenous use of fluoride preparations. Analysis of caries localization in children aged 5 to 15 years allows state that approximately 80% of the carious cavities are located in fissures and pits. Caries topical prevention using fluoride containing preparations results in proximal surface caries reduction by 60% to 75% and fissure caries reduction but by 7% to 36%. Thus, the researchers have been set the task to improve the fissure caries prevention. Nowadays, teeth seal reducing the caries rate increase by 70% to 96% is one of the methods used. The technique involves the dental occlusive surface sulcus and pits sealing with various dental materials preventing microorganism penetration into undermineralized and deep fissures. A differentiated approach to selecting the products and techniques for fissure seal depending on the child age, fissure anatomy, caries activity, and oral hygiene is described.

Key words: children, fissures, caries, prophylaxis, dental materials.

Адрес для корреспонденции:

Кравчук Ирина Владимировна.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220002, г. Минск, ул. Киселева, 32; сп. тел.: (8-017) 334-81-30.

А. Ю. МОЛЧАНОВА, В. С. УЛАЩИК

КАННАБИНОИДЫ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Институт физиологии НАН Беларуси

Представлены обобщенные данные, полученные *in vivo* или *in vitro*, а также в ходе до- и клинических исследований, свидетельствующие о влиянии синтетических, фито- и эндоканнабиноидов на все фазы канцерогенеза. Обсуждены перспективы использования каннабиноидов в клинической практике с учетом их противоопухолевого потенциала.

Ключевые слова: канцерогенез, каннабиноиды, СВ-рецепторы, апоптоз, адгезия, инвазия, неоплазия, метастазирование, паллиативное лечение.

Многие физиологические и патологические эффекты марихуаны, такие как атаксия, снижение болевой чувствительности и гипотермия, наряду с психотропным действием, были известны еще 4000 лет назад, то есть задолго до открытия специфических каннабиноидных (СВ) рецепторов и их лигандов — эндоканнабиноидов.

Эндоканнабиноиды являются липидными молекулами, содержащими полиненасыщенные или насыщенные жирные кислоты, амиды, простые и сложные эфиры. Первый эндоканнабиноид был изолирован в 1992 г. из мозга свиньи и идентифицирован как арахидоилэтаноламин (АЕА) или анандамид (в переводе с санскрита «внутреннее блаженство») [1]. Другой основной эндоканнабиноид 2-арахидоилглицерол (2-AG) был выделен тремя годами позже [2]. Сегодня список эндогенных лигандов СВ-рецепторов гораздо шире, к нему прибавились ненасыщенные — ноладин, 2-арахидоилэтаноламин (виродамин), N-арахидоилдопамин, олеамид, а также насыщенные — N-пальмитоилэтаноламин (PEA), N-олеоилэтаноламин (OEA) и N-стеароилэтаноламин (SEA). Одни эндоканнабиноиды (АЕА, 2-AG) синтезируются постсинаптическими клетками «по требованию» [3]. Они функционируют как ретроградные мессенджеры, диффундируя к пресинаптической клетке и модулируя высвобождение из нее нейромедиаторов [4]. Другие эндоканнабиноиды (SEA) присутствуют в тканях млекопитающих постоянно.

Предшественниками эндоканнабиноидов являются фосфолипиды клеточных мембран [5]. Инактивация же происходит путем гидролиза, катализируемого энзимами. Основными гидролизующими эндоканнабиноиды ферментами считаются липаза моноацилглицеролов (MAGL) и гидролаза амидов жирных кислот (FAAH) [6, 7]. Получены также свидетельства того, что эндоканнабиноиды могут подвергаться оксидативному метаболизму, в результате которого они трансформируются в другие биологически активные вещества, например, этаноламиды простагландинов [8]. АЕА и 2-AG могут быть метаболизированы циклооксигеназой (COX), липооксигеназой (LOX) и цитохромом P450 [9].

Специфические каннабиноидные рецепторы, их эндогенные лиганды, ферменты синтеза и деградации этих лигандов — все это в совокупности объединяют в так называемую эндоканнабиноидную систему. Она играет важную роль в поддержании гомеостаза при разного рода неадекватных воздействиях на организм и является модулятором ряда патофизиологических процессов в различных органах и тканях.

Изначально исследования особенностей биологического действия эндоканнабиноидов фокусировались на их влиянии на нервную систему и психотропных эффектах. Впоследствии было установлено, что компоненты эндоканнабиноидной системы вовлечены (и играют немаловажную роль) в патогенез воспалительных процессов и канцерогенез. Сначала подтвердили факт влияния фито- и синтетических каннабиноидов, позже получили свидетельства цитотоксического действия эндоканнабиноидов как на культуре клеток, так и в экспериментах *in vivo* [10—12]. Настоящая статья посвящена рассмотрению участия эндоканнабиноидов в механизмах канцерогенеза и противоопухолевого действия.

Краткое представление о канцерогенезе

Канцерогенез — сложный многостадийный процесс, являющийся следствием каскадного накопления в геноме различных нарушений и ведущий к реорганизации нормальных клеток в опухоль и малигнизации. Трансформация клеток в раковые является результатом структурных изменений в протоонкогенах и генах-супрессорах опухолей, кодирующих синтез белков, которые в свою очередь регулируют рост, пролиферацию и гибель клеток [13—16]. Соматические мутации, хромосомные aberrации, рекомбинации, вызывающие превращение протоонкогенов в онкогены, либо «несанкционированное» выключение генов-супрессоров или генов, провоцирующих апоптоз, индуцируют внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к неконтрольному делению клеток. Это первая стадия канцерогенеза или стадия инициации [14]. Повреждение генетического материала клетки происходит под воздействием экзогенных (химических, физических, биологических) и эндогенных (гормоны, желчные кислоты и др.) канцерогенных факторов. Однако для того чтобы нормальная клетка трансформировалась в опухолевую, необходимо повторное воздействие промотора — канцерогенного фактора [14, 16]. При этом происходит синтез онкобелков, которые являются факторами роста (ФР) или рецепторами для факторов роста. Образованные одной и той же клеткой ФР и соответствующие им рецепторы взаимодействуют между собой, вызывая аутостимуляцию роста и деления клеток [17]. Кроме того, появляются высокоактивный фермент теломераза или альтернативные пути удлинения теломера, в результате чего клетки не утрачивают со временем способность к делению. Перечисленные выше изменения обуславливают непрерывность процесса пролиферации. Активность генов клеточной микроРНК, отвечающих за процессы клеточного созревания и специализации, изменяется таким образом, что трансфор-

мированные клетки уклоняются от дифференцировки. Созревание трансформированных клеток приостанавливается, они в результате непрерывной пролиферации и подавления апоптоза накапливаются, формируя опухоль. Вследствие того, что трансформированные клетки дифференцируются лишь частично, они атипичны, то есть имеют ряд морфологических и метаболических отличий от интактных клеток. Для клеток опухоли характерны полиплоидия или анеуплоидия, сдвиги ядерно-цитоплазматического соотношения, сниженная способность к адгезии [15, 16]. В них возрастает активность рибонуклеотидредуктазы и снижается катаболизм пириимидинов, увеличивается синтез ДНК и РНК, повышается скорость гликолиза и продукция лактата (эффект Варбурга) [18]. В результате изменения соотношения изоферментного спектра в сторону фосфофруктокиназы и очень активной лактатдегидрогеназы опухолевая клетка приобретает чрезвычайно высокое сродство к глюкозе и способность ассимилировать ее даже при очень низких концентрациях в крови. Аналогичные сдвиги в спектре изоферментов наблюдаются и в других обменах. Это позволяет опухолевым клеткам успешно конкурировать с окружающими тканями за жизненно важные метаболиты. Появляются новые эмбриональные белки и антигены, например, α -фетопроtein, карциноэмбриональный антиген и др. Как следствие альтерации состава и структуры гликопротеинов и гликофинголипидов плазматической мембраны изменяется ее заряд и проницаемость. Трансформированная клетка секретирует факторы ангиогенеза, стимулирующие развитие сосудов (для снабжения опухоли питательными веществами), а также металлопротеазы, коллагеназы, способствующие инвазии опухоли в соседние ткани и сосуды [19, 20]. Это стадия опухолевой прогрессии.

Заключительная стадия опухолевого морфогенеза — это метастазирование, в основе которого лежит перенос опухолевых клеток на расстояние от основного (материнский) узла и развитие вторичной (дочерней) опухоли того же гистологического строения в других тканях или органах [21, 22]. Существует три основных пути метастазирования: лимфогенный, гематогенный, имплантационный [21, 23]. *Лимфогенный* (с током лимфы по лимфатическим сосудам) путь наиболее частый. Даже при небольшом размере новообразования возможен перенос отдельных его клеток по лимфатическим сосудам и фиксация их в регионарных и отдаленных лимфоузлах [23]. *Гематогенный* путь метастазирования связан с попаданием опухолевых клеток в кровеносные капилляры и вены. Этим путем чаще метастазируют клетки сарком [24]. Метастазирование *имплантационным* (или тканевым) путем осуществляется при соприкосновении опухолевой клетки с поверхностью нормальной ткани или органа — при имплантации опухолевых клеток, находящихся в жидкостях организма (в брюшной или плевральной полости, ликворе), на поверхность органов (брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга) [21—23].

Однако опухолевая клетка должна иметь определенные качества, позволяющие ей отделяться от материнского узла и проникать в ток крови или лимфы, сохранять жизнеспособность после контакта со специфическими и неспецифическими факторами иммунитета, успешно проникать через микрососуды в новые органы и расти там [16, 25].

Анеуплоидия, мутации, транслокации приводят к тому, что в составе опухоли возникает метастатический субклон опухолевых клеток с измененной плазмолеммой. В их плазматических мембранах синтезируются молекулы адгезии к межклеточному веществу, а также кадхерины, способствующие разрыву межклеточных контактов [26]. Это обеспечивает подвижность опухолевых клеток и их контакт с белками межклеточного матрикса (ламинин, интегрин, фибронектин и коллаген). Включается синтез ряда гидролитических ферментов: коллагеназ, катепсина В, плазмина и других металлопротеиназ, которые разрушают белки межклеточного матрикса и базальной мембраны и делают возможной инвазию и интравасацию опухолевых клеток в кровеносные или лимфатические сосуды [26—28]. Такие опухолевые клетки (сами или в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами) формируют эмболы, фибриновое покрытие которых может защищать опухолевые клетки от уничтожения клетками иммунной системы и действия неспецифических факторов защиты [29]. Направление и конечная цель движения опухолевых эмболов определяются хемоаттрактантами, секретируемыми тканями хозяина либо веществами, выделяемыми самой опухолью. На заключительном этапе метастазирования происходит взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул за счет молекул адгезии и хоуминг-рецепторов, прикрепление (имплантация) и протеолиз базальной мембраны, экстравазация в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли (метастаза) [24]. Судьба клеток, вышедших в ткань в результате экстравазации, различна: часть их вступает в митоз и образует метастазы; часть гибнет, подвергшись воздействию факторов иммунной защиты [26]. Оставшиеся переходят в стадию G_0 (фаза покоя), в которой они могут находиться достаточно долго. Переходу из G_0 в фазу митоза способствуют: травма, хирургическое вмешательство, возраст и гормональный дисбаланс, ослабление иммунитета (например, уменьшение количества макрофагов, снижение противоопухолевого иммунитета) [28]. Только наиболее приспособленные клетки (менее 0,01% от всех циркулирующих опухолевых клеток) могут выжить и в конечном итоге успешно образовать метастатическую колонию [30].

Ниже обобщены полученные в исследованиях *in vivo* или *in vitro* свидетельства возможного влияния синтетических, фито- и эндоканнабиноидов на реализацию всех фаз канцерогенеза.

Каннабиноиды и пролиферация, апоптоз опухолевых клеток

Еще до открытия специфических рецепторов было известно, что каннабиноиды ингибируют циклическую

аденилатциклазу (АЦ), вследствие чего снижается уровень внутриклеточного аденозинмонофосфата (цАМФ) [31]. Открытие рецепторов дало толчок поиску сигнальных механизмов, сопряженных с их активацией. В настоящее время известно, что взаимодействие СВ1-рецепторов с их агонистами сопровождается изменением состояния ионных каналов: кальциевые каналы N- и P/Q-типов (VSCCs) ингибируются, а калиевые — активируются. Это, в свою очередь, сказывается на выделении нейротрансмиттеров из мембран пресинаптических клеток [32, 33]. Эффекты стимуляции каннабиноидных рецепторов также могут быть опосредованы протеинкиназой В или митогенактивируемыми протеинкиназами, например, киназами p38 и ERK (киназа, активируемая внеклеточными сигналами) [34—36]. Кроме того, каннабиноиды способны влиять на метаболизм сфинголипидов, индуцируя распад сфингомиелина, что приводит к резкому повышению уровня вторичных липидных мессенджеров — церамидов, являющихся важными компонентами регуляции апоптоза [37, 38]. Активация СВ-рецепторов может стать триггером и для массивного синтеза церамидов *de novo*.

Проапоптотическое и антипролиферативное действие каннабиноидов подтверждено рядом исследований (таблица). С. J. Fowler и соавт. продемонстрировали, что АЕА, 2-AG и JWH-015 подавляют пролиферацию клеток глиомы С6, причем антипролиферативные эффекты эндоканнабиноидов АЕА и 2-AG блокируются антагонистами СВ-рецепторов, тогда как действие JWH-015 — нет [39, 40]. С использованием культур клеток глиомы С6 установлено, что АЕА способен вызывать клеточную смерть посредством альтернативного механизма — через TRPV1-рецептор и липидные рафты [41, 42]. Эндоканнабиноид SEA также способен индуцировать апоптоз клеток глиомы С6, однако молекулярный механизм этого эффекта пока не известен [43, 44]. В опытах *in vitro* получены свидетельства вызванного синтетическими, фито- и эндоканнабиноидами апоптоза клеток астроцитомы, нейробластомы, феохромоцитомы [44—46]. Результаты экспериментальных исследований *in vivo* показали, что крысы с глиомой выживали дольше, если им интра-туморально вводили фитоканнабиноид тетрагидроканнабинол или синтетический каннабиноид

WIN-55,212-2. У 20—35% животных отмечено полное исчезновение опухоли [38, 46]. В большинстве исследований вызванная каннабиноидами индукция клеточной смерти обусловлена их действием, стимулирующим образование церамидов. Одним из возможных механизмов может также являться активация ERK-каскада [47]. После активации СВ1-рецепторов на клетках глиомы С6 наблюдаются два пика концентрации церамидов, характеризующихся разной кинетикой (минуты или дни), амплитудой (двух- или четырехкратное увеличение), происхождением (гидролиз сфингомиелина или синтез *de novo*) [48]. Их физиологическая роль также отличается — метаболическая регуляция либо индукция апоптоза. Данные, полученные I. Galve-Roperh и соавт., свидетельствуют, что вызванный THC апоптоз клеток глиомы С6 опосредован более поздним пиком образования церамидов и активацией ERK [38].

В экспериментах на культуре клеток РС-12 феохромоцитомы показано, что эндоканнабиноид АЕА вызывает продукцию супероксида, который запускает каспазу-3, что в конечном итоге приводит к апоптозу [45]. В исследованиях на культуре клеток нейробластомы М. Massagone и соавт. установили, что инициируемый АЕА апоптоз клеток обусловлен повышением концентрации свободного кальция в цитозоле, а также действием цикло- и липооксигеназы, падением потенциала мембран митохондрий, высвобождением цитохрома и активацией каспаз [44].

Следует, однако, отметить, что в противоположность действию на опухолевые клетки каннабиноиды предотвращают апоптоз нетрансформированных глиальных клеток, оказывая таким образом протекторный эффект при аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваниях (например, рассеянный склероз). В пользу этого утверждения свидетельствуют данные о том, что эндоканнабиноид АЕА и синтетические каннабиноиды CP-55940, WIN-55,212-2 и арахидонил-2-этиламин (ACEA) предотвращали клеточную гибель олигодендроцитов [49]. Установлено, что в нетрансформированных клетках глии под влиянием каннабиноидов наблюдается только быстрый (ранний) пик концентрации церамидов, активирующий отвечающий за уход от апоптоза PI3K/Akt внутриклеточный сигнальный путь, централь-

Влияние синтетических, фито- и эндоканнабиноидов на апоптоз и разные стадии канцерогенеза

Каннабиноид	Пролиферация	Апоптоз	Неоангиогенез	Клеточная миграция	Клеточная адгезия	Клеточная инвазия	Метастазирование
THC	↓[84]	↑[38, 41, 84]	↓[59, 76]	↓[64], ↔[70]		↓[70, 76]	↓[64], ↑[82]
CBD	↓[39]	↑[39]	—	↓[67, 69]		↓[80]	↓[79, 81]
WIN-55,212-2	↓[46]	↑[46]	↓[58, 76]	↓[66]	↓[73]		↓[53, 82]
HU-210	↓[97]	↑[38]	↓[76]	↓[65]	↓[72]		
JWH-133	↓[46]	↑[38, 46]	↓[55, 58]				
JWH-015	↓[39, 40]						
АЕА	↓[39, 40, 72]	↑[41, 44, 45]	↓[55]	↓[65, 71]			
Met-F-AEA	↓[53, 58]		↓[54, 58]	↓[71] ↔[70]	↓[71]	↓[70]	↓[57, 71]
AM-356						↓[70]	↓[77]
2-AG	↓[39, 40]			↓[66], ↑[68]		↓[74]	
SEA		↑[43]					

Примечание. «↑» — стимуляция, «↓» — ингибирование, «↔» — отсутствие эффекта. В квадратных скобках указан номер источника из списка использованной литературы.

ными компонентами которого являются фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и протеинкиназы B (Akt) [50—52]. В то же время подталкивающий клетку к апоптозу более поздний пик уровня церамидов (вследствие синтеза этих липидов *de novo*) отсутствует [50, 52].

Каннабиноиды и неоангиогенез

Способность стимулировать неоангиогенез является одной из характерных особенностей неопластических клеток, необходимым условием прогрессии опухоли [16]. Иначе клетки, находящиеся в центре новообразования, не получали бы кислород и питательные вещества и погибали [16]. С. Blazquez и соавт. предположили, что каннабиноиды снижают плотность сосудов в ксенографтах глиомы, меланомы и базальноклеточной карциномы [53]. Метаболически стабильный аналог эндоканнабиноида анандамида мет-фтор-анандамид (Met-F-AEA) уменьшает *in vitro* количество и длину отростков эндотелиальных сфероидов, а также ингибирует образование капиллярноподобных трубочек [54]. *In vivo* установлено, что у животных, которым делали инъекции синтетического непсихотропного агониста CB2-рецепторов JWH-133 или эндоканнабиноида AEA, ангиогенез в опухоли был заторможен [55]. Авторы предположили, что помимо непосредственного ингибирования миграции клеток эндотелия возможным механизмом каннабиноидной супрессии ангиогенеза может явиться подавление ими выделения проангиогенных факторов. В исследованиях на культурах клеток глиомы C6 и астроцитомы они продемонстрировали, что JWH-133 снижает экспрессию белка ангиопоэтина-2 (Ang-2), металлопротеиназы-2, а также фактора роста эпителия сосудов (VEGF), являющегося стимулятором размножения клеток и мотогоном эндотелиоцитов [55]. Три упомянутых проангиогенных фактора дестабилизируют целостность сосудистой стенки, стимулируют спрутинг сосудов и рост эндотелиальных клеток [56]. Met-F-AEA также подавляет уровни VEGF и его рецептора в K-ras-трансформированных клетках щитовидной железы, одновременно повышая уровень ингибитора циклинзависимой киназы p27^{kip}, что способствует аресту клеточного цикла [57]. M. L. Casanova и соавт. в исследованиях на мышах подтвердили, что JWH-133 снижает уровни mRNA VEGF. Кроме того, обнаружилось, что WIN-55,212-2 оказывает аналогичное действие [58]. Получены данные о подавлении упомянутыми каннабиноидами экспрессии Ang-2 (опосредующего образование «зрелых» сосудов) и фактора роста плаценты (PlGF), а также о снижении количества капилляров и уменьшении размеров сосудов [58]. Супрессия активности металлопротеиназы-2 при действии THC выявлена в образцах глиобластомы, взятых у пациентов, а также в ксенографтах глиомы C6 крысы, трансплантированных мышам [59].

Каннабиноиды и клеточная миграция

Миграция клеток, будучи важнейшим компонентом иммунной реакции организма, является также одним из ключевых звеньев метастазирования.

Основным механизмом, опосредующим миграцию клеток, в том числе и опухолевых, является хемотаксис — способность клеток мигрировать в ответ на пара- или эндокринный химический стимул (хемотрактант). При этом направление такой миграции определяется градиентом концентрации хемотимулятора. При хемотаксисе воздействие хемотрактанта на клетку выражается не только в индукции ее направленного перемещения, но и запускает сложный каскад внутриклеточных событий, включая изменение ионных токов, продукцию супероксид-анионов, секрецию лизосомальных ферментов [60]. К «классическим» хемотрактантам относятся факторы роста, фрагменты комплемента, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов [61]. Хемотаксис представляют собой другую группу хемотрактантов. В основном это цитокины с молекулярной массой от 8 до 17 кДа, *in vitro* селективные к лейкоцитам, *in vivo* — индуцирующие аккумуляцию иммунных клеток [62]. Подобно каннабиноидам, хемотаксис реализуют свои эффекты, активируя рецепторы, сопряженные с G-белками [60, 63].

Одним из важнейших хемотрактантов опухолевых клеток является эпидермальный фактор роста (EGF), который также вовлечен в регуляцию процессов пролиферации, дифференциации и роста клеток [11]. Методом оценки миграционной активности клеток в зону царапины и трансвел-анализа установлено, что THC ингибирует индуцированное EGF перемещение клеток немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), не влияя на хемотаксис здоровых клеток. Этот эффект опосредован подавлением активности MAPK и протеинкиназы B [64].

Имеются также сведения о том, что некоторые каннабиноиды способны модулировать миграцию клеток, вызванную нейротрансмиссерами [65]. Такой «антимиграционный» эффект обусловлен активацией CB1-рецепторов. Об этом свидетельствуют полученные J. Joseph и соавт. данные о том, что AEA и HU-210, взаимодействующие с обоими подтипами специфических каннабиноидных рецепторов, подавляли индуцированное норэпинефрином движение клеток кишечной карциномы, тогда как селективный агонист CB2-рецепторов JWH-133 такого эффекта не оказывал [65]. M. I. Rudolph и соавт. обнаружили, что 2-AG, как и WIN-55,212-2, ослабляет инициированную макрофагами миграцию клеток, что также опосредуется CB1-рецепторами [66].

Ингибирование подвижности клеток каннабиноидами может носить и СВР-независимый характер. Слабопсихоактивный фитоканнабиноид каннабидиол затормаживает процесс миграции клеток глиомы человека. Антагонисты специфических каннабиноидных рецепторов не влияют на антимиграционный эффект каннабидиола [67].

С другой стороны, в литературе имеются свидетельства действия каннабиноидов как хемотрактантов. Так, M. Jorda и соавт. наблюдали хемотаксис и хемотаксис клеток миелоидной лейкемии, вызванные 2-AG, причем такая миграция усиливалась при добавлении ИЛ-3 или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего

щего фактора [68]. Этими же исследователями также продемонстрировано, что 2-AG индуцирует хемотаксис мышинных спленоцитов, выдвинуто предположение, что роль СВ2-рецепторов, локализованных на этих клетках, заключается в регуляции их миграции [69]. Клетки микроглии мышей также способны мигрировать под воздействием 2-AG и АЕА, причем этот эффект антагонизировался непсихотропными каннабиноидами каннабинолом и каннабидиолом [69].

Некоторые исследователи сообщают о том, что применение каннабиноидов не сопровождалось изменением хемотаксиса опухолевых клеток. Так, R. Rameg и B. Hinz не наблюдали изменений миграционной активности клеток рака шейки матки (HeLa) при действии как мет-анандамида, так и THC, хотя оба каннабиоида существенно ослабляли инвазию опухолевых клеток [70].

Каннабиноиды и клеточные адгезия, инвазия

Метастазирование невозможно без адгезионного взаимодействия опухолевых клеток с окружающими тканями. Белки матрикса (интегрины, селектины и кадгерин), а также молекулы клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF CAMs) опосредуют адгезию опухолевых клеток к внеклеточному матриксу [12]. В настоящее время исследований, посвященных изучению влияния каннабиноидов на адгезию опухолевых клеток, не так много. Тем не менее установлено, что Met-F-AEA избирательно и в СВ1-зависимой манере снижает адгезию клеток рака молочной железы к коллагену IV типа, являющемуся компонентом внеклеточного матрикса, в то же время не влияя на прикрепление клеток к ламинину и фибронектину [71]. Этот эффект обусловлен тем, что Met-F-AEA ингибирует фосфорилирование фокальной киназы адгезии (FAK). HU-210, активируя СВ1-рецептор, подавляет адгезию клеток нейробластомы у мышей, но в отличие от Met-F-AEA, он не влияет на FAK, а фосфорилирует FAK-связанную нонкиназу, которая в свою очередь подавляет активность указанной киназы [72]. Активность IgSF CAMs также можно изменять с помощью каннабиноидов. Синтетический каннабиноид WIN-55,212-2 отменяет вызванное ИЛ-1 повышение экспрессии фактора транскрипции NFκB, тем самым предупреждая скачок уровней двух представителей IgSF CAMs: молекул внутриклеточной адгезии-1 и васкулярных молекул клеточной адгезии-1 (VCAM-1) [73].

Инвазия опухолевых клеток является следующим необходимым звеном распространения, роста и метастазирования опухоли. Первое свидетельство антиинвазивного действия каннабиноидов получено в 2004 г. K. Nithipatikom и соавт. [74]. Установлено, что 2-AG подавляет инвазию клеток андрогеннезависимого рака простаты [74]. Механизм этого эффекта доподлинно неизвестен, однако результаты как более ранних, так и последующих исследований позволили предположить, что каннабиноиды способны влиять на систему матриксных металлопротеиназ (ММП-систему) — семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы бел-

ков внеклеточного матрикса. Считается, что основную роль в биодеградации внеклеточного матрикса играют ММП-2 и ММП-9, которые способствуют опухолевой инвазии, разрушая коллаген IV типа, ламинин, а также связывающий их нидоген [75]. С. Blazquez и соавт. обнаружили, что JWH-133 снижает уровень экспрессии ММП-2 в мышинных ксенографтах человеческой астроцитомы, а THC — в культуре клеток глиомы [76, 77]. Кроме того, установлено, что THC ослабляет инвазию клеток глиомы [76]. В 2007 г. S. Pisanti и соавт. продемонстрировали, что Met-F-AEA подавляет активность ММП-2 [54]. Активность системы ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), подавляющих протеолитическое действие этих ферментов. Существует корреляция между инвазивностью опухолевых клеток и пониженной экспрессией TIMP-1. Супрессия инвазии клеток карциномы шейки матки и рака легких, индуцируемая THC или AM-356, обусловлена повышением уровня TIMP-1 [70]. Вызванная THC стимуляция экспрессии TIMP-1 опосредована активацией СВ1- и СВ2-рецепторов, тогда как эффект AM-356 обусловлен взаимодействием этого соединения с TRPV1-рецептором [70]. Резкое повышение активности TIMP-1, тем не менее, ассоциируется с плохим прогнозом для пациента, поскольку эти ингибиторы металлопротеиназ имеют ММП-независимое антиапоптотическое действие. Следует также отметить, что в некоторых клеточных линиях глиомы и мультиформной глиобластомы каннабиноиды, напротив, подавляют экспрессию TIMP-1, то есть направленность влияния каннабиноидов на уровень TIMP-1 и инвазию опухолевых клеток в целом зависит от типа опухоли [77].

Каннабиноиды и метастазирование

Как было упомянуто выше, метастазирование — это заключительная стадия канцерогенеза, представляющая собой распространение злокачественных новообразований дистантно в другие органы. Хотя только 1% микрометастазов превращается в макрометастазы, именно метастазирование и происходящие при этом патофизиологические изменения являются основной причиной смерти при онкологических заболеваниях. Учитывая то, что каннабиноиды оказывают проапоптотическое действие и способны ингибировать неоангиогенез, клеточные миграцию, адгезию и инвазию, логично предположить, что они также будут подавлять метастазирование. С другой стороны, известно, что каннабиноиды обладают иммуносупрессивными свойствами, что может, наоборот, способствовать распространению опухолевых клеток и росту «дочерних» опухолевых узлов. Действительно, данные экспериментальных исследований в этой области довольно противоречивы. Установлено, что синтетический аналог анандамида AM-356 редуцирует количество и размеры метастазов карциномы молочной железы в легких мышей [77]. Это согласуется с данными G. Portella и соавт., полученными на экспериментальной модели карциномы Льюиса у мышей, о том, что Met-F-AEA значительно снижает количество метастазов, а остав-

шиеся метастазы уменьшаются в размерах [57]. С. Grimaldi и соавт. также получили свидетельства того, что Met-F-AEA существенно сокращает количество и размеры метастазов в легких при раке молочной железы (PMЖ) у мышей [71]. Тот факт, что селективный блокатор СВ1-рецепторов римионабант отменяет этот эффект, свидетельствует о его СВ1-опосредованном механизме противоопухолевого действия Met-F-AEA [71]. Однако в исследованиях D. Sarnataro и соавт. получены неожиданные результаты: селективный обратный агонист/антагонист СВ1-рецепторов римионабант, наоборот, уменьшал размеры опухолевых узелков в легких мышей [78].

В экспериментах на мышах установлено, что каннабидиол, не взаимодействующий с СВ1-рецепторами, снижает метастатический потенциал клеток PMЖ, что, вероятно, обусловлено редукцией уровня ингибитора ДНК-связывающего белка Id-1, являющегося одним из ключевых факторов метастазирования при данной форме онкопатологии [79, 80]. Антиметастатическое действие каннабидиола также подтверждено в исследовании, результаты которого продемонстрировали, что этот каннабиноид снижает количество метастатических узелков PMЖ в легких мышей почти наполовину [81].

THC, напротив, при использовании аналогичной модели *in vivo*, согласно данным R. J. McKallip и соавт., стимулировал рост метастазов в легких мышей [82]. Однако в экспериментах A. Preet и соавт. продемонстрировали противоположный эффект THC: уменьшение размеров метастазов у мышей, которым вводили клетки немелкоклеточного рака легких человека [64].

Использование каннабиноидов при злокачественных образованиях

Несмотря на то, что результаты большинства исследований свидетельствуют об эффективном подавлении каннабиноидами различных стадий канцерогенеза, эти вещества пока не используют в качестве противоопухолевых препаратов. К настоящему времени проведены лишь единичные до- и клинические исследования противоопухолевого действия каннабиноидов. S. Torres и соавт. сообщили, что совместное применение темозоломида (TMZ) и THC подавляло рост глиобластомы эффективнее, чем только TMZ [83]. Более того, комбинация THC и TMZ подавляла рост опухолей, резистентных к этим препаратам по отдельности (глиома T98G). Авторы исследования предположили, что механизмом противоопухолевого действия комбинации цитостатика и каннабиноида явилась стимуляция аутофагии — лизосомальной деградации органелл опухолевых клеток. THC является основным психоактивным компонентом марихуаны и вызывает побочные эффекты в ЦНС. Поэтому S. Torres и соавт., чтобы снизить дозу THC, частично заменили его на непсихотропный каннабидиол. В результате установлено, что совместное применение TMZ и смеси THC и каннабидиола ингибирует рост глиомы у мышей в той же мере, что и TMZ в сочетании с высокой дозой THC [83].

В 2002 г. в Испании проведены первые и, насколько известно, пока единственные клинические испыта-

ния (фаза I/II), целью которых явилась оценка безопасности и противоопухолевого действия THC у людей. Результаты этих испытаний опубликованы в 2006 г. после одобрения Министерством здравоохранения Испании. Пациентам с агрессивной мультиформной глиобластомой, резистентной к традиционному лечению, и прогнозом выживаемости не более 12 мес интракраниально вводили THC. Полученные данные свидетельствуют о безопасности и отсутствии психотропных эффектов этого каннабиноида при использованном методе введения. THC ингибировал пролиферацию клеток опухоли и вызывал их апоптоз, однако увеличивал выживаемость пациентов лишь на 24 нед (около 6 мес) [84]. Несмотря на относительно небольшое увеличение показателя продолжительности жизни, результаты этих исследований положительны и вместе с данными доклинических испытаний открывают перспективу для новых исследований противоопухолевого действия различных синтетических, фито- и эндоканнабиноидов как отдельно, так и в комбинации, а также в сочетании с традиционными химиопрепаратами.

Применение каннабиноидов различного происхождения в качестве противоопухолевых препаратов имеет большие перспективы, уже сейчас эти субстанции успешно используются для оптимизации паллиативного лечения и облегчения побочных эффектов химиотерапии в онкологии. Препараты на основе фитоканнабиноидов «Маринол» и «Цезамет» уже официально применяются во многих странах мира (США, Канада, Великобритания, Испания, Швеция и др.) для стимуляции аппетита, подавления вызванных химиопрепаратами и радиотерапией тошноты и рвоты, улучшения настроения и избавления от бессонницы [85]. Препарат «Sativex» проходит клинические испытания для применения с целью облегчения боли при онкологических заболеваниях в случае отсутствия эффекта от использования опиоидов [54].

Как упоминалось выше, наиболее частыми побочными эффектами химиотерапии являются тошнота и рвота. Контроль этих симптомов опосредуется разными нейротрансмиттерами, включая серотонин, допамин, гистамин, эндорфины, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и эндоканнабиноиды [54]. Есть экспериментальные свидетельства того, что каннабиноиды взаимодействуют с СВ1-рецепторами дорсального вагального комплекса ствола мозга, контролирующего рвотный рефлекс [86]. Кроме того, все компоненты эндоканнабиноидной системы обнаружены в желудочно-кишечном тракте, в частности, в проксимальных отделах кишечника, что также способствует подавлению рвоты. Неоднократные клинические испытания подтвердили, что THC намного эффективнее, чем плацебо, и сравним по эффективности (иногда и превосходит) с традиционными противорвотными средствами [54, 87, 88]. Последние вряд ли будут заменены в ближайшие годы на препараты на основе каннабиса, однако комбинированное использование традиционных антиэметиков и каннабиноидов представляется весьма вероятным и заманчивым.

Помимо тошноты и рвоты сразу после химиотерапии или спустя 7—10 сут у многих пациентов разви-

валась диарея, что обусловлено раздражающим действием цитостатиков на слизистую оболочку кишечника. Индуцированный химиопрепаратами дисбактериоз также вносит вклад в механизмы патологического усиления моторики желудочно-кишечного тракта [89]. В собственных исследованиях авторов и коллектива сотрудников в эксперименте на животных установлено, что АЕА и SEA, инъецированные за несколько минут до введения 5-фторурацила, предупреждают развитие вызванной этим химиопрепаратом диареи [90, 91]. Наши исследования показали, что оба эндоканнабиноида при однократном введении предотвращают развитие гипермоторики кишечника не только в первое время после инъекции 5-фторурацила, но и на протяжении нескольких суток после нее. Наблюдаемый эффект АЕА и SEA можно объяснить их угнетающим действием на моторику желудочно-кишечного тракта. Механизм такого противодиарейного действия АЕА, предположительно, заключается в ингибировании выделения ацетилхолина в пресинаптических окончаниях нейронов кишечных нервов за счет активации расположенных на них СВ1-рецепторов [92]. АЕА также обладает противовоспалительным эффектом: снижает активность миелопероксидазы лейкоцитов, что приводит к уменьшению повреждения слизистой оболочки кишечника, замедлению накопления лимфоидного инфильтрата и, как следствие, купированию экссудативной диареи [93]. В настоящее время еще сложно предположить, какие механизмы лежат в основе протекторного действия SEA на моторику кишечника, поскольку биологические эффекты данного вещества очень мало изучены.

Обладающие гипотермическим действием АЕА и SEA, по результатам проведенных исследований, способствовали предотвращению развития лихорадочной реакции в ответ на токсическую дозу 5-фторурацила [94]. Протекторный эффект АЕА снова был выражен сильнее по сравнению с таковым при использовании SEA (в эквимолярной дозе). Следует также отметить, что применение этого ненасыщенного эндоканнабиноида за несколько минут до инъекции токсической дозы 5-фторурацила у крыс также предотвращало развитие одного из отсроченных побочных эффектов химиопрепарата — появление участков алопеции [94].

Одним из наиболее тяжело переносимых симптомов онкологических заболеваний является боль, вызванная как самой опухолью и метастазами, так и нейропатическими осложнениями химиотерапии. Она значительно снижает качество жизни пациентов, ухудшает их функциональное и психологическое состояние. Обычно болевой синдром купируют с помощью агонистов опиоидных рецепторов (кодеин, морфин и их синтетические аналоги), однако эти препараты имеют дозозамещающие побочные эффекты. Известно, что каннабиноиды оказывают выраженные гипоалгические эффекты при хронической боли воспалительного генеза, а также при нейропатиях [95—97]. С. Potenzieri и соавт. установили, что WIN-55,212-2 подавляет индуцированную остеолитической фибросаркомой гипер-

алгезию у мышей [98]. Этот эффект отменяется при введении антагонистов как СВ1-, так и СВ2-рецепторов [98]. Данные клинических испытаний весьма противоречивы, тем не менее имеются и подтверждающие способность каннабиноидов облегчать боль, вызванную опухолью. В частности, доказана эффективность набилона (ранее использовали только для купирования тошноты, рвоты и диареи при химиотерапии) как гипоалгического средства при онкологических заболеваниях, позволяющего существенно снизить дозировки опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов [86]. Сейчас проводятся широкомасштабные клинические испытания препарата «Sativex» (фаза III), который показал себя эффективным адъювантным лекарственным средством для купирования боли на поздних стадиях рака [99].

Стимулирующее аппетит действие каннабиноидов также нашло применение при терапии онкологических заболеваний. Синдром анорексии-кахексии при онкологических заболеваниях (CACS) является важным фактором, повышающим смертность и снижающим качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. Известно, что THC и АЕА стимулируют аппетит и потребление пищи, ингибируя взаимодействие лептина с его рецепторами на гипоталамическом уровне [100, 101]. Синтетический каннабиноид дронабиноил официально используется в США для стимуляции аппетита у людей со СПИДом. Однако данные экспериментальных исследований и клинических испытаний орексигенного действия каннабиноидов при онкологических заболеваниях неоднозначны. Т. Б. Мелик-Касумов при моделировании у крыс интоксикации, вызванной химиотерапией, не обнаружил достоверных различий в потреблении пищи между животными, получавшими 5-фторурацил в качестве монотерапии или в сочетании с АЕА или SEA [91]. По данным клинических исследований А. Jatoi и соавт., мегестрола ацетат оказывал более выраженное орексигенное действие, чем дронабинол у пациентов на терминальных стадиях рака. При комбинированном использовании этих препаратов не наблюдалось усиление эффекта мегестрола [102]. В противоположность этому более ранние клинические испытания, проведенные в 1994 г., продемонстрировали, что THC является эффективным стимулятором аппетита у пациентов на поздних стадиях онкологических заболеваний [103]. Эти данные согласуются с результатами относительно недавних клинических испытаний, проведенных в Канаде, свидетельствующих о том, что THC эффективно улучшает аппетит, вкусовую и хемосенсорную перцепцию пищи у пациентов с нарушенным вследствие химиотерапии восприятием вкуса и запаха [104]. Клинические испытания каннабиноидов в качестве агентов, предупреждающих или замедляющих развитие CACS, в настоящее время продолжаются, однако использование маринола и цезамета для стимуляции потребления пищи пациентами на терминальной стадии рака, как упоминалось выше, уже разрешено FDA [54].

Заключение

Открытие эндоканнабиноидной системы и выявление ее роли в поддержании гомеостаза дало толчок поиску путей использования каннабиноидов в терапии различных заболеваний, включая онкологические. Получены экспериментальные свидетельства проапоптотического, антипролиферативного, ингибирующего неангиогенез, антиадгезивного, антиинвазивного и антиметастатического действия каннабиноидов при канцерогенезе, опосредованного различными механизмами, включая активацию CB- и TRPV-рецепторов, модуляцию экспрессии NFκB, ERK1/2, компонентов системы MMP, факторов клеточной адгезии и др. Применение каннабиноидов по этому направлению отчасти сдерживается наличием у них психотропной активности. Психотропный эффект каннабиноидов в перспективе возможно преодолеть, разработав синтетические аналоги, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, или стимулируя выделение эндоканнабиноидов, не вызывающих привыкание и не влияющих на психику и когнитивные способности. Следует отметить, что применение THC не вызывало психотропные эффекты у пациентов с глиомами. Препараты на основе каннабиноидов уже используются в качестве паллиативного лечения пациентов на поздних стадиях рака. Каннабиноиды различного происхождения гораздо менее токсичны, чем применяемые химиопрепараты, поскольку последние угнетают пролиферативную активность не только опухолевых, но и здоровых клеток организма. Конечно, появляются новые химиопрепараты, но и они пока не обладают выраженной избирательностью по отношению к клеткам опухоли, тогда как каннабиноиды, согласно данным экспериментальных исследований, действуют на клетки опухоли селективно, возможно, оказывают протекторное влияние на нормальные клетки. Еще предстоит оценить в полной мере противоопухолевый потенциал синтетических, фито- и эндоканнабиноидов. Для этого требуется немало исследований, включающих детальное изучение молекулярно-генетических механизмов действия каннабиноидов на злокачественные новообразования в эксперименте и полномасштабные клинические испытания противоопухолевых препаратов на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devane W. A., Hanus L., Breuer A., et al. // *Science*.— 1992.— Vol. 258.— P. 1946—1949.
2. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., et al. // *Biochem. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 50, № 1.— P. 83—90.
3. Hasecamp A., Ruhaak R., Zuurman L., et al. // *J. Pharm. Sci.*— 2006.— Vol. 95, № 6.— P. 1308—1317.
4. Freund T. F., Katona I., Piomelli D. // *Physiol. Rev.*— 2003.— Vol. 83, № 3.— P. 1017—1066.
5. Schmid H. H. // *Chem. Phys. Lipids*.— 2000.— Vol. 108.— P. 71—87.
6. Bisogno T., Sepe N., Melck D., et al. // *Biochem. J.*— 1997.— Vol. 322.— P. 671—677.
7. Giang D. K., Cravatt B. F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1997.— Vol. 94.— P. 2238—2242.
8. Kozak K. R., Crews B. C., Morrow J. D., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 275.— P. 44877—44885.
9. Guindon J., Hohmann A. G. // *Br. J. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 153.— P. 1341—1343.
10. Guzman M., Sanchez G. // *Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 95.— P. 175—184.
11. Freimuth N., Ramer R., Hinz B. // *JPET*.— 2010.— Vol. 332.— P. 336—344.
12. Hermanson D. J., Lawrence J. // *Cancer Metastasis Rev.*— 2011.— Vol. 30, № 3—4.— P. 599—612.
13. Koeffler H. P., McCormick F., Denny C. // *West J. Med.*— 1991.— Vol. 155.— P. 505—514.
14. Barret J. K. // *Environ. Health Perspect.*— 1993.— Vol. 100.— P. 9—20.
15. Копнин Б. П. // *Биохимия*.— 2000.— № 65.— С. 5—33.
16. Копнин Б. П. // *Практич. онкология*.— 2002.— Т. 3, № 4.— С. 229—235.
17. Sachs L. // *Int. J. D. Biol.*— 1993.— Vol. 37.— P. 51—59.
18. Jang M., Soo Kim S., Lee J. // *Experim. Molec. Med.*— 2013.— Vol. 45.— P. 1—8.
19. Saia G., Zhang M., Depalo V., et al. // *Curr. Cancer Ther. Rev.*— 2007.— Vol. 3.— P. 25—36.
20. Benazzi C., Al-Dissi A., Chau C. H., et al. // *Sci. World J.*— 2014.— Vol. 14.— P. 1—16.
21. Рукавишников А. И. *Азбука рака*.— Волгоград, 2007.
22. Chiang A. C., Massague J. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2814—2823.
23. *Курс лекций по патологической анатомии. Частный курс / Под ред. М. А. Пальцева*.— М., 2003.
24. Weiss L., Orr F. W., Honn K. V. // *FASEB J.*— 1988.— Vol. 2, № 1.— P. 12—21.
25. Bos P. D., Nguyen D. X., Massague J. // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 10, № 5.— P. 571—577.
26. Valastyan S., Weinberg R. A. // *Cell*.— 2011.— Vol. 147, № 2.— P. 275—292.
27. Lopez-Otin C., Matrisian L. M. // *Nat. Rev. Cancer*.— 2007.— Vol. 7.— P. 800—808.
28. Аничков Н. М., Кветной И. М., Коновалов С. С. *Биология опухолевого роста*.— М., 2004.
29. Joyce J. A., Pollard J. W. // *Nat. Rev. Cancer*.— 2009.— Vol. 9.— P. 239—252.
30. Chambers A. F., Groom A. C., MacDonald I. C. // *Nat. Rev. Cancer*.— 2002.— Vol. 2.— P. 563—572.
31. Howlett A. C. // *Life Sci.*— 1984.— Vol. 35.— P. 1803—1810.
32. Pertwee R. G. // *Exp. Opin. Invest. Drugs*.— 2000.— Vol. 9.— P. 1—19.
33. Porter A. C., Felder C. C. // *Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 90.— P. 45—60.
34. Wartmann M., Campbell D., Subramanian A., et al. // *FEBS Lett.*— 1995.— Vol. 359.— P. 133—136.
35. Bouaboula M., Poinot Chazel C., Marchand J., et al. // *Eur. J. Biochem.*— 1996.— Vol. 237.— P. 704—711.
36. Gomez del Pulgar T., Velasco G., Guzman M. // *Biochem. J.*— 2000.— Vol. 347.— P. 369—373.
37. Sanchez C., Galve-Roperh I., Rueda D., Guzman M. // *Mol. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 154.— P. 834—843.
38. Galve-Roperh I., Sanchez C., Cortes M. L., et al. // *Nat. Med.*— 2000.— Vol. 6.— P. 313—319.
39. Jacobsson S. O., Wallin T., Fowler C. J. // *J. Pharmacol. Exper. Ther.*— 2001.— Vol. 299, № 3.— P. 951—959.
40. Fowler C. J., Jonsson K. O., Andersson A., et al. // *Biochem. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 66, № 5.— P. 757—767.
41. Sanchez C., Galve-Roperh I., Canova C., et al. // *FEBS Lett.*— 1998.— Vol. 436.— P. 6—10.
42. Bari M., Battista N., Fezza F., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280, № 13.— P. 12212—12220.
43. Maccarrone M., Pauselli R., Di Rienzo M., et al. // *Biochem. J.*— 2002.— Vol. 366.— P. 137—144.
44. Maccarrone M., Lorenzon T., Bari M., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2000.— Vol. 275, № 41.— P. 31938—31945.
45. Sarker K. P., Obara S., Nakata M., et al. // *FEBS Lett.*— 2000.— Vol. 472.— P. 39—44.
46. Sanchez C., de Ceballos M. L., Gomez del Pulgar T., et al. // *Cancer Res.*— 2001.— Vol. 61, № 15.— P. 5784—5789.

47. Grewal S. S., York R. D., Stork P. // *Curr. Opin. Neurobiol.*— 1999.— Vol. 5.— P. 544—553.
48. Guzman M., Galve-Roperh I., Sanchez C. // *Trends Pharmacol. Sci.*— 2001.— Vol. 22.— P. 19—22.
49. Molina-Holgado F., Molina-Holgado E., Guaza C., Rothwell N. J. // *J. Neurosci. Res.*— 2002.— Vol. 67, № 6.— P. 829—836.
50. Gomez del Pulgar T., Velasco G., Sanchez C., et al. // *Biochem. J.*— 2002.— Vol. 363, № 1.— P. 183—188.
51. Guzman M. // *Br. J. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 140, № 3.— P. 439—440.
52. Velasco G., Galve-Roperh I., Sanchez C., et al. // *Life Sci.*— 2005.— Vol. 77, № 14.— P. 1723—1731.
53. Blazquez C., Carracedo A., Barrado L., et al. // *FASEB J.*— 2006.— Vol. 20.— P. 2633—2635.
54. Pisanti S., Malfitano A. M., Grimaldi C., et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 23, № 1.— P. 117—131.
55. Blazquez C., Gonzalez-Feria L., Alvarez L., et al. // *Cancer Res.*— 2004.— Vol. 64, № 16.— P. 5617—5623.
56. Bifulco M., Malfitano A. M., Pisanti S., Laezza C. // *Endocr. Relat. Cancer.*— 2008.— Vol. 15, № 2.— P. 391—408.
57. Portella G., Laezza C., Laccetti P., et al. // *FASEB J.*— 2003.— Vol. 17, № 12.— P. 1771—1773.
58. Casanova M. L., Blazquez C., Martinez-Palacio J., et al. // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111, № 1.— P. 43—50.
59. Blazquez C., Salazar M., Carracedo A., et al. // *Cancer Res.*— 2008.— Vol. 68, № 6.— P. 1945—1952.
60. Murdoch C., Finn A. // *Blood.*— 2000.— Vol. 95.— P. 3032—3043.
61. Gerard C., Gerard N. P. // *Ann. Rev. Immunol.*— 1994.— Vol. 12.— P. 775—808.
62. Le Y., Zhou Y., Iribarren P., Wang J. // *Cell Mol. Immunol.*— 2004.— Vol. 1, № 2.— P. 95—104.
63. Charo I. F., Ransohoff R. M. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354, № 6.— P. 610—621.
64. Preet A., Ganju R. K., Groopman J. E. // *Oncogene.*— 2008.— Vol. 27.— P. 339—346.
65. Joseph J., Niggemann B., Zaenker K. S., Entschladen F. // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2004.— Vol. 53, № 8.— P. 723—728.
66. Rudolph M. I., Boza Y., Yefi R., et al. // *J. Pharmacol. Sci.*— 2008.— Vol. 106, № 2.— P. 208—218.
67. Vaccani A., Massi P., Colombo A., et al. // *Br. J. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 144.— P. 1032—1036.
68. Jorda M., Verbakel S. E., Valk P. J., et al. // *Blood.*— 2002.— Vol. 99.— P. 2786—2793.
69. Walter L., Franklin A., Witting A., et al. // *J. Neurosci.*— 2003.— Vol. 23.— P. 1398—1405.
70. Ramer R., Hinz B. // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2008.— Vol. 100.— P. 59—69.
71. Grimaldi C., Pisanti S., Laezza C., et al. // *Exp. Cell Res.*— 2006.— Vol. 312.— P. 363—373.
72. Zhou D., Song Z. H. // *FEBS Lett.*— 2002.— Vol. 525.— P. 164—168.
73. Curran N. M., Griffin B. D., O'Toole D., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280.— P. 35797—35806.
74. Nithipatikom K., Endsley M. P., Isbell M. A., et al. // *Cancer Res.*— 2004.— Vol. 64.— P. 8826—8830.
75. Curran S., Murray G. I. // *Eur. J. Cancer.*— 2000.— Vol. 36.— P. 1621—1630.
76. Blazquez C., Casanova M. L., Planas A., et al. // *FASEB J.*— 2003.— Vol. 17.— P. 529—531.
77. Blazquez C., Carracedo A., Salazar M., et al. // *Neuropharmacol.*— 2008.— Vol. 54.— P. 235—243.
78. Sarnataro D., Pisanti S., Santoro A., et al. // *Mol. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 70, № 4.— P. 1298—1306.
79. Fong S., Itahana Y., Sumida T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2003.— Vol. 100, № 23.— P. 13543—13548.
80. McAllister S. D., Christian R. T., Horowitz M. P., et al. // *Mol. Cancer Ther.*— 2007.— Vol. 6, № 11.— P. 2921—2927.
81. Ligresti A., Moriello A. S., Starowicz K., et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2006.— Vol. 318, № 3.— P. 1375—1387.
82. McKallip R. J., Nagarkatti M., Nagarkatti P. S. // *J. Immunol.*— 2005.— Vol. 174, № 6.— P. 3281—3289.
83. Torres S., Lorente M., Rodriguez-Fornes F., et al. // *Mol. Cancer Ther.*— 2011.— Vol. 10, № 1.— P. 90—103.
84. Guzman M., Duarte M. J., Blazquez C., et al. // *Br. J. Cancer.*— 2006.— Vol. 95, № 2.— P. 197—203.
85. Walsh D., Nelson K. A., Mahmoud F. A. // *Support. Care Cancer.*— 2003.— Vol. 11.— P. 137—143.
86. Maida V., Ennis M., Irani S., et al. // *J. Support. Oncol.*— 2008.— Vol. 6, № 3.— P. 119—124.
87. Carlini E. A. // *Toxicology.*— 2004.— Vol. 44, № 4.— P. 461—467.
88. Mechoulam R., Hanus L. // *Pain Res. Manag.*— 2001.— Vol. 6, № 2.— P. 67—73.
89. Kissow H., Viby N. E., Hartmann B., et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 70, № 1.— P. 39—48.
90. Мелик-Касумов Т. Б., Стежеев С. О. // *Материалы Международн. конф. «Фундаментальные науки и современная медицина».*— Минск, 2012.— С. 222—225.
91. Мелик-Касумов Т. Б. // *Фундаментальные науки — медицине: Материалы Международн. науч. конф.*— Минск, 2013.— Ч. 2.— С. 31—35.
92. Harada N., Nemoto K., Okamura T., et al. // *J. Nippon Med. Sci.*— 2005.— Vol. 72, № 1.— P. 43—51.
93. Kunos G., Pacher P. // *Nat. Med.*— 2004.— Vol. 10, № 7.— P. 678—679.
94. Жаворонюк И. П., Молчанова А. Ю. // *Фундаментальные науки — медицине: Материалы Международн. науч. конф.*— Минск, 2013.— Ч. 1.— С. 248—251.
95. Jhaveri M. D., Richardson D., Chapman V. // *Br. J. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 152.— P. 624—632.
96. Guindon J., Hohmann A. G. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.*— 2009.— Vol. 8.— P. 403—421.
97. Guindon J., Hohmann A. G. // *Br. J. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 163, № 7.— P. 1447—1463.
98. Potenzieri C., Harding-Rose C., Simone D. A. // *Brain Res.*— 2008.— Vol. 18.— P. 69—75.
99. Johnson J. R., Lossignol D., Burnell-Nugent M., Fallon M. T. // *J. Pain Symptom Manag.*— 2013.— Vol. 46, № 2.— P. 207—218.
100. Williams C. M., Rogers P. J., Kirkham T. C. // *Physiol. Behav.*— 1998.— Vol. 65, № 2.— P. 343—346.
101. Cota D. // *Front. Hormone Res.*— 2008.— Vol. 36.— P. 135—145.
102. Jatoi A., Windschitl H. E., Loprinzi C. L., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2002.— Vol. 20, № 2.— Vol. 567—573.
103. Nelson K., Walsh D., Deeter P., Sheehan F. // *J. Palliat. Care.*— 1994.— Vol. 10, № 1.— P. 14—18.
104. Brisbois T. D., de Kock I. H., Watanabe S. M. // *Ann. Oncol.*— 2011.— Vol. 22, № 9.— P. 2086—2093.

Послупила 22.04.14

CANNABINOIDS AND MOLECULAR-BIOLOGICAL MECHANISMS OF CANCEROGENESIS**A. Yu. Molchanova, V. S. Ulashchyk**

The evidences of all phases of carcinogenesis modulation by synthetic, phyto-, and endocannabinoids obtained while carrying out *in vivo* and *in vitro* studies as well as in preclinical and clinical trials have been summarized. Prospects of the cannabinoid antitumor potential in clinical practice have been assessed.

Key words: carcinogenesis, cannabinoids, CB-receptors, apoptosis, adhesion, invasion, angiogenesis, metastasis, palliative care.

Адрес для корреспонденции:

Молчанова Алла Юрьевна.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сп. тел. (8-017) 284-22-71.



Ф. Б. ПЛОТКИН

ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА НАРКОТИЗМА: СЛЕДУЕТ ЛИ РАССЧИТЫВАТЬ НА УСПЕХ?

Значительный общественный резонанс получили трагические случаи летальных исходов среди молодых людей, употреблявших так называемые курительные смеси. В статье характеризуется сложившаяся в настоящее время ситуация с потреблением наркотиков. Приведены статистические данные, свидетельствующие о нарастании в республике остроты проблемы, связанной с незаконным потреблением психоактивных веществ, представлены результаты собственных исследований. Указаны особенности подросткового возраста, предрасполагающие к употреблению психоактивных веществ. Раскрыта сущность профилактики, обосновываются преимущества ее проведения в подростковой среде. Проанализированы ошибки, допущенные при осуществлении антинаркотических мероприятий.

Ключевые слова: наркомания, наркотизм, аддиктивное поведение, курительные смеси, «спайсы», учреждения образования, подростковый возраст, родители, санитарное просвещение, профилактика.

Тяжелыми надо считать не те затраты, которые мы делаем на свое спасение, но бедствия, которые постигнут нас в случае, если мы не согласимся на эти затраты.

Демосфен

В начале 2014 г. страну потрясла череда смертей молодых людей из-за приема синтетических наркотиков. Хотя брошенные на улице шприцы, запах ацетона в подъезде и одурманенные, но без запаха алкоголя люди уже никого не удивляют, тема наркомании сейчас стала широко обсуждаться в средствах массовой информации. До широкой общественности с экранов телевизоров доводят информацию, что в пересчете на 100 тыс. населения за последнее десятилетие в Беларуси в 7 раз увеличилось число наркозависимых [1]. В 2013 г. в 80 раз возросла численность потребителей курительных смесей (в 2012 г. на учете состоял всего 1 человек, в 2013 г. — уже 80).

Наркотизм — относительно распространенное, статистически устойчивое употребление определенными общественными группами наркотических (токсических, психотропных) веществ, влекущее определенные медицинские (заболевание наркоманией) и социальные последствия. Особенно остро проблема наркопотребления стоит в столице [1]. Тысячи задержанных и осужденных, тонны конфискованных наркотических средств... Выдвинуто предложение ужесточить наказание для распространителей (в том числе и потребителей) психоактивных веществ (ПАВ), прежде всего так называемых спайсов.

Информация о вреде наркотиков появилась в городе на билбордах и растяжках, листовках в общественном транспорте, на предприятиях и в организациях распространяли агитационные материалы о вре-

де курительных смесей; в учреждениях образования организовали тематические конкурсы рисунков и плакатов; перед началом сеансов в кинотеатрах демонстрировали ролики, подготовленные службой наркоконтроля и т. д. В основном информация касалась вредных последствий для здоровья при употреблении курительных смесей. Не следует забывать и о других наркотиках. Одни подростки, восприняв активно распространяемую «ужасную» информацию, воздержатся от курения этих смесей. Другие, понимая, что действие ПАВ (в данном случае «спайсов») зависит от дозы, принимая во внимание опыт своих «товарищей», в первый раз сделают несколько затяжек (лишь в редких случаях курение «спайсов» заканчивалось смертельным исходом).

В любой стране на рост наркотизма общество реагирует следующим образом: отрицание — паника — фрагментарные действия — координация усилий социальных субъектов [2]. Нынешние фрагментарные усилия по предотвращению роста наркотизации общества не перевесили пока доминирующей реакции — панического ужаса (люди уповают на упрощенный государственный прогибиционизм, деятельность силовых структур).

Тема профилактики наркомании в числе других задач обозначена в проводимых в республике комплексных программах. Так, принято Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1634 от 30.10.2008 «Об утверждении государственной программы комплексных мер противодействия наркомании, незаконному обороту наркотиков и связанным с ними правонарушениям в Республике Беларусь на 2009—2013 гг.». В ходе реализации госпрограммы признано необходимым решить ряд задач, среди которых разработка современных технологий профилактики, диагностики, лечения, реабилитации, ресоциализации лиц, зависимых от ПАВ, и совершенствование антинаркотической пропаганды, привитие в обществе навыков здорового образа жизни [3].

Насколько успешно решены эти задачи? В марте 2014 г. на заседании Межведомственного совета по предупреждению и профилактике пьянства, алкоголизма, наркомании и потребления табака при Совете Министров Республики Беларусь было озвучено, что органы образования планируют разработать программу для старшеклассников по вопросам профилактики наркомании, а органы здравоохранения регулярно будут осуществлять профилактические мероприятия и раннюю диагностику наркопотребления [4, 5]. То есть официально признается, что профилактические программы не только не проводятся, но их до сих пор как бы и не существует. Как в русской пословице, пока гром не грянет...

Вопросами профилактики наркомании занимаюсь уже более четверти века. Еще в 1987 г. наши разработки «Организация и методика лекционной пропаганды, направленной на профилактику наркомании и токсикомании» были выпущены в виде методических

рекомендаций с грифом Министерства здравоохранения БССР [6]. Второе (дополненное и переработанное) издание этих методических рекомендаций вышло в свет в 1997 г. Интересно отметить, что часть тиража оплатили Министерство образования и Министерство внутренних дел, получив соответствующее количество экземпляров для использования в практической работе сотрудников. В последующих публикациях звучали призывы к проведению профилактических мероприятий, оставшиеся, к сожалению, неуслышанными. Причины, по которым существующие многочисленные профилактические программы не внедряются в практику, детально рассмотрены ранее [7, 8].

Эпидемиологи под экстренной профилактикой при угрозе возникновения и распространения инфекционных заболеваний понимают срочное проведение общегигиенических мероприятий, прежде всего вакцинации. В большинстве случаев своевременно принятые меры приносят видимый эффект. К сожалению, в других областях медицины подобные вакцины отсутствуют, к примеру, для профилактики ишемической болезни сердца или наркомании требуются многолетние и комплексные мероприятия.

Необходимо особо отметить чрезвычайно важное, кардинальное отличие профилактики наркомании от профилактических мероприятий в отношении других заболеваний. Ни в какой другой области медицины проводимые профилактические мероприятия не дают столь значительного эффекта, как в наркологии (тщательный контроль за уровнем холестерина в крови не может предотвратить развитие с течением времени атеросклеротических изменений в сосудах). Только в наркологии невыполнение врачебных рекомендаций или неправильно проводимые профилактические мероприятия могут вызвать результат, совершенно противоположный ожидаемому (причина кроется в биопсихосоциальном генезе зависимостей). Анализ результатов проведенной в США антинаркотической кампании стоимостью 2 млрд долларов, которой были охвачены учащиеся около 80 тыс. школ, подтвердил ее провальность. Предпринятые мероприятия не только не способствовали снижению желания употреблять марихуану, наоборот, вдохновили часть подростков заняться своим первым косячком [9, 10].

Сложившаяся в нашем обществе традиция бороться с последствиями не решает проблему должным образом. К сожалению, недооценивается разрушительный характер общих для всех видов аддиктивного поведения механизмов, в основе которых лежит стремление к уходу от реальности. Очень важно понимать, что наркотики сами по себе не составляют сущности проблемы. Злоупотребление ими — это симптом глубоких противоречий, с которыми сталкивается личность в попытках преодолеть стрессовые жизненные ситуации, в поисках положительных межличностных контактов в виде понимания, одобрения, а также эмоциональной и социальной поддержки. При их отсутствии наркотики выполняют роль своеобразных костылей [11].

В настоящее время наркомания рассматривается как форма псевдоадаптивного совладающего пове-

дения, использующего в качестве основного психологического механизма избегание жизненных проблем, уход от реальности при наличии извращенной патологической мотивации поиска и употребления наркотиков [12].

Употребление наркотических средств отмечается среди представителей всех социальных групп и возрастов. Особенно настораживает то, что сформировалась молодежная субкультура с высоким уровнем толерантности к наркотическим средствам. Где молодежь находит информацию о наркотиках? В каком возрасте впервые пробуют ПАВ? Ответ на эти два важнейших вопроса получен в ходе проведенного в 2010 г. исследования различных проблем, связанных с наркотизацией молодежи [13—15]. С помощью специально разработанной анкеты были опрошены 70 пациентов, завершающих курс терапии в специализированном отделении для лечения наркоманий Минского городского наркологического диспансера. Подобное исследование проведено и в Российской Федерации, результаты оказались сопоставимы [16].

На рис. 1 видно, что основным источником информации о наркотиках являются сами подростки, влияние школы и родителей просто мизерно. Следует отметить, что сведения в средствах массовой информации весьма своеобразны, по большей части вовсе не направлены на предотвращение потребления ПАВ, нередко — даже наоборот.

В каком же возрасте подростки впервые пробуют наркотики, когда начинается этап экспериментирования? Это наглядно представлено на рис. 2.

За последние годы возрастной порог лиц, употребляющих наркотики, опустился до 11—12 лет [17, 18]. В 14,5 раза увеличилось число пациентов наркодиспансеров моложе 15 лет. Зарегистрированы случаи, когда в помощи специалистов нуждались даже восьмилетние дети [2].

Вдумайтесь, дорогие читатели! Пока вы пребываете в полной уверенности, что ваши дети и внуки еще маленькие, они уже пробуют наркотики! Даже если профилактические программы «для старшеклассников», о которых идет речь в постановлении Межведомственного совета по предупреждению и профи-

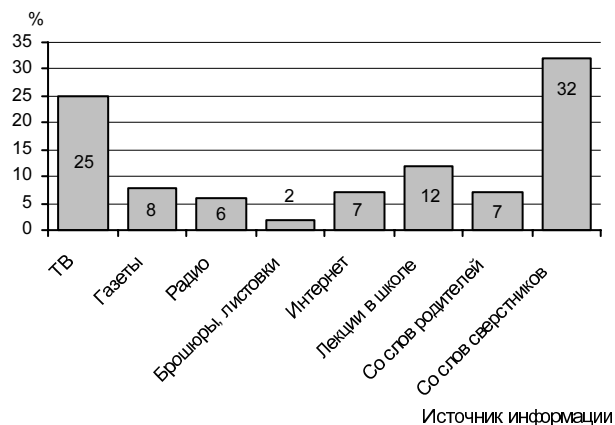


Рис. 1. Источники, из которых подростки и молодежь РБ получают информацию о наркотиках

лактике пьянства, алкоголизма, наркомании и потребления табака при Совете Министров Республики Беларусь от 21.03.2014, и будут кем-то разработаны и каким-то образом внедряться, то они, очевидно, уже сильно запоздали и вряд ли будут эффективными.

Сложившаяся ситуация вызывает острую необходимость активных действий по организации профилактики злоупотребления наркотическими средствами и ПАВ. Периодические выступления специалистов в печати, на радио и телевидении не могут заменить регулярной и научно обоснованной работы средств массовой информации в этом направлении. Какое влияние на формирование жизненной позиции молодежи оказывают средства массовой информации, описали Е. В. Безносюк и М. Л. Князева [19], а также В. А. Галкин [20].

В отечественной наркологии под профилактикой понимается комплекс социальных, образовательных и медико-психологических мероприятий, направленных на выявление и устранение причин, способствующих распространению и употреблению ПАВ, предупреждению развития наркозависимости.

Поскольку общепринятым является представление о наркоманиях как о мультифакторных заболеваниях, имеющих как медико-биологические, так и социальные аспекты, очевидно, что в системе их профилактики необходимо различать медицинские и социальные комплексы мероприятий. Речь идет о медицинской профилактике (научно обоснованная медико-гигиеническая «контрпропаганда» и другие сугубо медицинские меры) и социальной, заключающейся в претворении в жизнь широкого комплекса общесоциальных мероприятий по обеспечению реализации материальных и духовных потребностей граждан, их целенаправленному нравственному и трудовому воспитанию, а также по ликвидации источников и путей распространения наркотических средств.

Трехступенчатая классификация превентивных мер разработана С. Carlan [21]. В понятии «предупреждение наркоманий» выделяют три аспекта: первичная, вторичная и третичная профилактика. Они охватывают весь спектр существующего и потенциального злоупотребления наркотиками — от полного воздержания до повседневного злоупотребления.

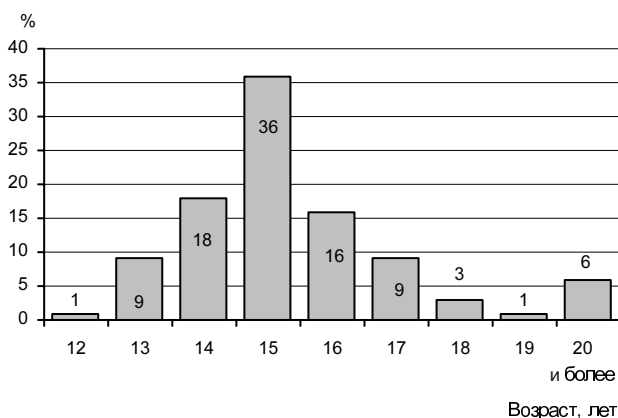


Рис. 2. Возраст, в котором подростки начинают употреблять наркотики

В системе профилактических мероприятий важнейшей является **первичная** профилактика — предупреждение любого незаконного приема какого-либо ПАВ. Она осуществляется посредством контроля за незаконным предложением, просвещения относительно рисков и проблем, связанных с незаконным потреблением наркотиков, особенно с опасностями внутривенных инъекций. Формы и средства традиционной первичной профилактики — это лекции, беседы и другие воспитательные, а не лечебные действия.

Грамотная профилактическая работа должна состоять из трех обязательных компонентов.

Образовательный компонент включает:

- знание о действии на организм химических веществ, изменяющих состояние сознания, о механизмах развития зависимости во всех аспектах;

- принятие концепции болезни и понимание последствий, к которым приводит зависимость от ПАВ;

- знание о себе, понимание своих чувств, эмоций, представление о возможных способах работы с ними, способность заботиться о себе.

Цель — научить подростка понимать и осознавать, что происходит с человеком при употреблении ПАВ, способствовать формированию развитой концепции самосознания.

Психологический компонент включает коррекцию определенных психологических особенностей личности, способствующих развитию зависимости от ПАВ, психологическую адаптацию подростков из группы риска. Цель — формировать навыки эффективного общения, критического мышления, принятия решений; способствовать выработке адекватной самооценки; научить постоять за себя, избегать ситуаций неоправданного риска, делать рациональный жизненный выбор, контролировать эмоции, разрешать конфликты, оказывать сопротивление давлению извне, говорить «нет», нести ответственность за свои действия и свой выбор; рекомендовать обратиться при необходимости за помощью.

Социальный компонент включает помощь в социальной адаптации подростка, решение проблемы занятости.

Таким образом, профилактическая работа должна включать не только информационно-просветительский блок, но и психолого-педагогические аспекты (тренинги, ролевые игры). В фокусе профилактики должны быть не химические вещества и вызываемые ими эффекты, а люди и анализ причин потребления ими наркотиков. Деструктивные, связанные с запугиванием методы первичной профилактики заменяются на конструктивные, направленные не на изменение или разрушение спонтанных социальных установок, а на формирование таких установок и смысловой ориентации личности, при которых алкоголь и ПАВ не являются ценностями.

Насколько действенны методы профилактики, основанные на запугивании тяжелыми последствиями приема наркотиков? У детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет здоровье не включено в систему значимых ценностей, достижение которых способствует переживанию счастья. Здоровье для взрослого че-

ловека — ценность, для подростка — средство испытания себя. Здоровье для взрослого — то, что нужно беречь, для подростка — то, что требует проверки на прочность. Чем лучше здоровье у подростка, тем больше зона его субъективного риска [22]. В реальной жизни подростки склонны недооценивать рискованность своего поведения, особенно если последнее принимается и поощряется сверстниками.

В профилактической работе объектами целевого воздействия (пропаганда, просвещение, специальное обучение) чаще всего являются школьные коллективы, реже — родительские сообщества или группы специалистов. При этом совершенно недостаточно внимания уделяется роли семьи в этом процессе. Родители в большинстве случаев прямо не виноваты в том, что их дети начинают принимать ПАВ, но так или иначе участвуют в становлении и развитии болезненного пристрастия [23]. Поэтому санитарное просвещение родителей — острая необходимость. Родители должны знать симптомы наркотического опьянения, способы и возможности предварительной диагностики, причем не столько сформировавшейся болезни, сколько ее начальных проявлений, а также иметь навыки оказания первой медицинской помощи, обладать информацией о службах помощи.

Первая информация о наркотиках является основополагающей в формировании отношения к ним. Поэтому основной сферой приложения комплекса системных мер по профилактике наркологических заболеваний должен быть детский и подростково-молодежный контингент. Реальной формой создания такого профилактического барьера будет активная, регулярная, плановая антинаркотическая пропагандистская работа во всех учебных заведениях, начиная с начальных звеньев. Первичная профилактика должна проводиться со всеми без исключения здоровыми детьми. По мнению Главного нарколога Минздрава Российской Федерации профессора Е. А. Брюна, профилактика наркомании должна начинаться до рождения ребенка [24]. Как для предупреждения инфекционных заболеваний необходимы профилактические прививки, так и для предупреждения аддиктивного поведения требуется специальное обучение. По аналогии его можно назвать психологической иммунизацией.

Современные дети уже в младших классах школы могут назвать отрицательные действия и печальные последствия приема наркотиков. Однако эти знания совсем не обязательно предохраняют от желания попробовать, а позже и от регулярного приема опьяняющих веществ. Стратегия информирования имеет низкую эффективность в связи с тем, что в последнее время отмечается «эффект усталости» молодежи от антинаркотической пропаганды, которая, по словам респондентов, скучна и занудна. Молодежь предпочитает избегать негативной информации, не вписывающейся в ее видение окружающего мира или направленной на повышение уровня тревожности [25].

Доказано, что представления трети учащейся молодежи об ощущениях от воздействия наркотиков являются отнюдь не пугающими, а ассоциируются с

приятными ощущениями [26]. Многие считают, что если предоставить подросткам как можно больше информации о наркотиках, то можно привить «иммунитет против наркопотребления». Исследования, посвященные последствиям просвещения молодежи по проблемам наркотиков выявили следующее:

- попытки запугать или запугивать, описывая ужасные стороны жизни наркоманов, не дают никакого эффекта;

- запреты на употребление наркотиков могут подтолкнуть подростков к экспериментам с ними;

- нагнетание тягостной атмосферы вокруг разговора о наркотиках — ошибка; обсуждение этой темы должно быть обыденным делом, вопросом, с которым можно обратиться всегда;

- иногда попытки снизить вред от употребления наркотиков могут оказаться более целесообразными, чем стремление любой ценой отказаться от них — это вопрос постановки достижимых целей.

Слишком часто информацию о наркотиках намеренно искажают таким образом, чтобы представить положение вещей страшнее, чем оно есть на самом деле. Возможно, спустя некоторое время подростки на собственном опыте обнаружат, что все не так, как рассказывали и впредь не будут доверять взрослым [27].

Известно, что приобщение подростков к приему ПАВ чаще происходит в возрасте 14—18 лет, почти 4/5 всех потребителей наркотиков (их нынешний образ жизни включает в себя регулярное употребление наркотических средств в немедицинских целях) впервые попробовали их в возрасте до 17 лет. Простой подсчет показывает, что если нижнюю возрастную границу первого знакомства с наркотическими средствами в ближайшие годы удалось бы поднять до 16 лет, то это в течение 3—4 последующих лет способствовало бы сокращению количества актуальных наркопотребителей практически вдвое [28]. Если человек до 20 лет устоял перед соблазном и воздержался от приема наркотиков, то вероятность пополнить ряды потребителей ПАВ значительно уменьшается.

Очевидно, что главную роль в выявлении наркопотребителей могут и должны сыграть педагоги и воспитатели. Очень важно понимать, что именно от тактики поведения педагога при выявлении употребления ПАВ может зависеть дальнейшая судьба подростка. Работники системы образования должны получить соответствующую подготовку, чтобы проводить скрининг, выявлять лиц, злоупотребляющих наркотиками, устанавливать с ними контакт, оказывать необходимую поддержку, убеждать их обратиться за помощью. Педагоги должны располагать информацией о ПАВ и знать, как ее использовать [29—31]. Сведения о существующей в республике системе подготовки педагогов в данной области приведены в предшествующих публикациях [32].

В настоящее время отсутствует механизм обеспечения воспитательной, в том числе и антинаркотической работы, направленной на формирование здорового образа жизни и стрессоустойчивости. Из практики многих образовательных учреждений фактически

ки ушла задача воспитания, учителя ограничиваются лишь оценкой уровня знаний учащихся. Доказано, что хорошо подготовленные педагоги-наставники, пользующиеся доверием своих учеников, могут более эффективно осуществлять антинаркотическое обучение, чем приглашенные специалисты.

В настоящее время уже определены факторы риска развития зависимости от ПАВ, а также условия, обеспечивающие устойчивость личности к ней. Сформулированы задачи профилактической деятельности, основные направления и организационные основы построения профилактических программ. Определены подходы, сфокусированные на понимании профилактики как превенции, учитывающей, прежде всего, психосоциальные и личностные факторы, способствующие наркотизации. Разработаны профилактические программы для детей, подростков и молодежи разного возраста, для родителей и учителей. Имеются материалы по методике и организации профилактической работы (более сотни библиографических указаний до мельчайших деталей разработанных программ по профилактике зависимого поведения можно найти в статьях автора). В большинстве школ и значительной части детских учреждений многих развитых стран ведется практическая работа.

Возникает естественный вопрос: кто же в нашей стране проводит и может проводить на должном уровне профилактику наркомании, чтобы не нанести вреда? Число психиатров-наркологов и валеологов, прошедших надлежащую подготовку, знающих проблему наркомании и профилактики, способных на должном уровне осветить сложные вопросы, незначительно. Проблема заключается в том, что в стране недостаточно образовательных учреждений, где на высокопрофессиональном уровне осуществляется подготовка кадров. На фоне глобального характера проблемы в стране ощущается нехватка специалистов, занятых междисциплинарными и адекватными современным требованиям науки и практики исследованиями, способных разрабатывать и внедрять обучающие программы.

Совершенно очевидно, что для эффективного проведения антинаркотической работы необходимо наличие прошедших профессиональную подготовку кадров в области профилактики зависимостей из числа врачей, психологов, педагогов, социальных работников, сотрудников инспекций по делам несовершеннолетних, волонтеров из молодежной среды. Специалист такого уровня должен хорошо представлять и понимать психологические особенности возраста целевой аудитории, ее реальную специфику и интересы; знать субкультурные особенности, мифы и «ловушки» наркотической реальности; владеть психокоррекционными технологиями и, самое главное, уметь терпеливо завоевывать доверие аудитории. Особо следует подчеркнуть, что при проведении профилактической работы необходимо также учитывать, что мало просто знать материал, важно уметь донести его до слушателей. Существуют особые лекторские приемы и правила, отличные для разной аудитории [33, 34]. Такой труд является весьма интеллектуально-

затратным, поэтому, учитывая социальную значимость, должен адекватно оплачиваться [35].

Есть ли выход из затруднительного положения? Таких специалистов следует целенаправленно готовить. В этом отношении интересен опыт зарубежных коллег. Во Франции в каждом учебном заведении среднего образования (около 7000 колледжей и 2600 лицеев) трудятся два специалиста, которые занимаются только профилактикой наркомании. В Исламской Республике Иран на 80 млн жителей приходится 25 тыс. дипломированных специалистов в области профилактики наркомании [18]. В нашей стране психологи есть далеко не в каждой школе. Низкая зарплата — одна из причин, почему хорошие специалисты не хотят работать в школах. Психологи не ведут уроки, их чуть ли не относят к техническому персоналу, платят им ощутимо меньше, чем учителям [36].

Для подготовки квалифицированных специалистов в области профилактики зависимостей, а также для разработки и внедрения методов, направленных на совершенствование координации и повышение эффективности профилактической деятельности, представляется необходимым создание республиканского межведомственного учебно-методического центра профилактики аддиктивного поведения (наркомании). Ряд руководителей различных ведомств, профильных кафедр вузов и учреждений последиplomного образования республики в свое время проявили заинтересованность в обсуждении проблемы профилактики зависимого поведения и выразили готовность принять активное участие в подготовке таких специалистов [32].

Сотрудники такого центра проводили бы полноценные семинары не только в столице, но и в областных городах или крупных районных центрах, могли бы организовать выездные циклы для педагогов, школьных психологов, врачей и других специалистов, желающих заниматься профилактической работой, а также для взрослого населения, которое практически оказалось вне поля зрения. Созданная структура также могла бы координировать работу средств массовой информации, роль которых в антинаркотической пропаганде, особенно в формировании здорового образа жизни, чрезвычайно важна; осуществлять грамотную и научно обоснованную разработку принципов антинаркотической социальной рекламы, без активного и системного воздействия которой профилактика зависимости от ПАВ как целостная государственная стратегия не может быть эффективной; заниматься подготовкой информационных материалов, издавать брошюры, буклеты, листовки и т. п. [37].

В настоящее время в профилактическую работу активно включаются многочисленные общественные и религиозные организации, деятельность которых следует активно поддерживать. Однако необходимо отметить, что часто их работа носит стихийный, недостаточно квалифицированный или односторонний характер. Ничего не известно о структурах негосударственной формы собственности, которые занимались бы профилактикой наркомании (уменьшение числа пациентов отрицательно скажется на их финансовом благополучии).

Стимулом для выделения средств на предлагаемые программы могут стать слова Демосфена (см. эпиграф) и напоминание о реальной угрозе наркомании их собственным детям и внукам. Стоимость одного койко-дня для лечения наркомана обходится примерно в 200 тыс. рублей, амбулаторного посещения — около 50 тыс. Только в Минске в 2012 г., например, общие финансовые затраты на эти цели превысили 1,7 млрд рублей [1].

В завершение рассуждения приведем горькое признание известного специалиста в области психологии и профилактики наркозависимости, заведующего кафедрой социальной психологии Самарского государственного университета С. В. Березина: «Часто встает вопрос: кто должен заниматься профилактикой? Обнаруживается, что никто ей всерьез не занимается или предпринимаемые усилия оказываются бесплодными. Трудно назвать какой-то социальный институт, ставящий своей задачей защиту, поддержание и развитие свободы личности. В этой ситуации любые успехи в области профилактики — скорее случайность, исключение из правил. Тогда снова задаемся вопросом, способны ли существующие социальные институты осознавать свои ограничения и ставить своей задачей поддержание того, что не вписывается в их рамки, иметь и нарабатывать опыт в этом направлении? Пока этого не произойдет, всякая профилактика будет существовать вопреки установленному порядку и оставаться делом «чудаков» и «энтузиастов» или существовать по принципу «спасение утопающих — дело рук самих утопающих». В таком случае претензии на то, что кто-то занимается «профилактикой наркомании» лучше бы сняты хотя бы для того, чтобы подростки и их родители знали — они предоставлены самим себе и должны сами о себе позаботиться» [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. В Беларуси число наркоманов за последние 10 лет увеличилось в 7 раз.— Режим доступа: <http://news.tut.by/society/386197>.— Дата доступа: 11.02.2014.
2. Bourne P. G. // *J. Psychodolig Drugs*.— 1974.— Vol. 6, № 2.— P. 285—289.
3. Национальный правовой Интернет-портал РБ.— Режим доступа: zakon.by/webnra/text.asp?RN=C20801634.— Дата доступа: 05.04.2014.
4. Воробей М. Почему спайсы можно купить в два клика?— Режим доступа: <http://news.tut.by/society/391793>.— Дата доступа: 05.04.2014.
5. МВД РБ.— Режим доступа: <http://mvd.gov.by/main.aspx?guid=2111>.— Дата доступа: 04.04.2014.
6. Плоткин Ф. Б. Методические рекомендации Минздрава БССР.— Минск, 1987.
7. Плоткин Ф. Б. // *Наркология*.— 2010.— № 9.— С. 89—98.
8. Плоткин Ф. Б. // *Наркология*.— 2010.— № 11.— С. 80—90.
9. Селиверстов С. Э. // *Наркология*.— 2007.— № 2.— С. 63—69.
10. Селиверстов С. Э. // *Наркология*.— 2007.— № 3.— С. 42—53.
11. Линг Дж. // *Импакт*.— 1985.— № 1.— С. 90—101.
12. Аксючиц И. В. Психологические проблемы наркозависимости.— Брест, 2004.
13. Плоткин Ф. Б., Шманай В. В. // *Психиатрия*.— 2010.— № 1.— С. 59—72.
14. Плоткин Ф. Б., Шманай В. В. // *Психиатрия*.— 2010.— № 2.— С. 91—98.
15. Плоткин Ф. Б., Шманай В. В. // *Психиатрия, психотерапия и клинич. психология*.— 2011.— № 1.— С. 48—58.
16. Плоткин Ф. Б. // *Наркология*.— 2012.— № 12.— С. 76—79.
17. Карпец В. В., Карпец А. В., Махров И. Е. // *Философия. Социология. Культурология*.— 2009.— Вып. 12.— С. 163—168.
18. Профилактика наркомании, пути снижения спроса на наркотики: Материалы заседания круглого стола.— *НаркоНет*.— 2011.— № 11.— Режим доступа: <http://www.narkotiki.ru>.— Дата доступа: 23.11.2012.
19. Безносюк Е. В., Князева М. Л. // *Рос. психиатрич. журн.*— 2003.— № 5.— С. 4—14.
20. Галкин В. А. // *Психотерапия*.— 2006.— № 4.— С. 42—46.
21. Carlan C. *Principles of preventive psychiatry*.— N-Y., 1964.
22. Лисецкий К. С., Литягина Е. В. *Психология и профилактика наркотической зависимости*.— М., 2008.
23. Нетипичная семья: образ жизни и положение в российском обществе / Под ред. Е. Ф. Ачильдиевой.— М., 1997.— С. 119—130.
24. Брюн Е. А. // *Москов. здравоохранение*.— 2003.— № 1.— С. 36—39.
25. Руководство по аддиктологии / Под ред. В. Д. Менделевича.— СПб., 2007.
26. Новикова Л. Г., Голубкова Н. Я., Левицкая И. В. // *Социология*.— 2001.— № 4.— С. 68—75.
27. Исакова О. П. *Психологические основы профилактики наркозависимости*.— СПб., 2004.
28. Мацкевич М. Г. // *Наркотизм. Наркомания. Наркополитика* / Под ред. А. Г. Софронова.— СПб., 2006.— С. 29—66.
29. Плоткин Ф. Б., Яковенко Г. В. // *Социально-педагогическая работа*.— 2000.— № 1.— С. 69—78.
30. Плоткин Ф. Б., Яковенко Г. В. // *Социально-педагогическая работа*.— 2000.— № 3.— С. 70—75.
31. Хорн Г. // *Психотерапия*.— 2006.— № 11.— С. 12—21.
32. Плоткин Ф. Б. // *Психиатрия*.— 2009.— № 1.— С. 104—118.
33. Плоткин Ф. Б. *Организация и методика лекционной пропаганды, направленной на профилактику наркомании и токсикомании: Методич. рекомендации*.— Минск, 1997.
34. Сидоров П. И. // *Наркология*.— 2003.— № 5.— С. 2—14.
35. Голубев С. А. *Информационно-методические основы первичной профилактики нарко- и токсикомании у студенческой молодежи: Учеб.-методич. материалы для кураторов студенческих групп*.— Витебск, 2005.
36. Ульянова А. // *АиФ*.— 2012.— № 10.
37. Надеждин А. В., Колгашкин А. Ю. // *Журн. неврол. и психиатрии*.— 2012.— № 5.— С. 66—72.
38. Березин С. В. *Психология зависимости: Хрестоматия / Сост. К. В. Сельченко*.— Минск, 2004.— С. 73—87.

Поступила 10.06.14.

DRUG ADDICTION URGENT PROPHYLAXIS: CAN BE SUCCESSFUL MANAGEMENT EXPECTED?

F. B. Plotkin

Tragic outcomes of consuming by young people so-called smoking blends have found a remarkable resonance in the society. The article characterizes the current situation concerning drugs addiction. Statistical data evidencing about aggravating of the problem associated with the psychoactive agents illegal consumption, the own studies results are presented in the publication. The adolescent's character specific features predisposing to psychoactive agent consumption are summarized. The prophylaxis essence is revealed and advantages of prophylaxis among adolescents are substantiated. The drug-free programs failures have been analyzed.

Key words: drug addiction, addictive behavior, smoking blends, spices, education institutions, adolescence, parents, sanitary education, prophylaxis.



А. В. ВОРОБЕЙ, Ю. А. СЕМЁНОВА

ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОБОДОЧНОЙ КИШКЕ И ФОРМИРОВАНИИ НИЗКИХ РЕКТОАНАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минская областная клиническая больница, Республиканский центр реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии

Цель исследования. Улучшить непосредственные результаты симультанных и реконструктивных операций на ободочной кишке при формировании низких ректального и анального анастомозов с использованием программы хирургии ускоренного выздоровления.

Материал и методы. Изучены результаты лечения 14 пациентов, перенесших операции с формированием низких колоректальных анастомозов, симультанные и операции с формированием резервуарно-анальных анастомозов. Оценивали начало жидкого энтерального питания, начало потребления нормальной пищи, сроки восстановления кишечного пассажа (появление газов, стула), наличие послеоперационной рвоты, послеоперационные осложнения, летальность, а также содержание в сыворотке крови общего С-реактивного белка на 5-е сутки после операции.

Результаты. Энтеральное потребление жидкости начинали через $21,8 \pm 6,1$ ч после операции, пациенты переходили на обычное питание через $82,8 \pm 19,8$ ч. Отхождение газов наблюдалось через $49,0 \pm 18,6$ ч, появление первого самостоятельного стула после операции — через $73,6 \pm 21,5$ ч. У 85,7% пациентов не было послеоперационной рвоты. Послеоперационные осложнения отмечены у 1 (7,1%) пациента — инфицированная гематома правого бокового канала, фибринозно-гнояный перитонит. За время пребывания в стационаре ни один пациент не умер. Уровень С-реактивного белка у пациентов до 60 лет составил $47 [6; 140]$ мг/л, у лиц старше 61 года — $50,5 [7; 95]$ мг/л.

Заключение. Применение принципов программы ускоренного выздоровления возможно при симультанных операциях на нескольких анатомических областях брюшной полости, при операциях с формированием тазовых тонкокишечных резервуаров после колопроктэктомии и низких колоректальных анастомозов. Использование данной программы не приводит к отрицательным последствиям для здоровья пациентов, а способствует снижению метаболического стрессового ответа при столь обширных вмешательствах и скорейшему выздоровлению.

Ключевые слова: программа хирургии ускоренного выздоровления, симультанные операции, низкий колоректальный и анальный анастомозы, реконструктивные операции на ободочной кишке.

Программа хирургии ускоренного выздоровления была предложена датским анестезиологом Н. Kehlet. Он первым предположил, что причиной длительного послеоперационного пареза кишечника, серьезных осложнений является недостаточное обезболивание,

поздние сроки активизации пациента и начала энтерального питания после операции. В 1995 г. он ввел термин «fast track surgery» (хирургия быстрого выздоровления). Эта программа предназначена для минимизации метаболического стрессового ответа на хирургическое вмешательство, уменьшения органной дисфункции, снижения уровня послеоперационных осложнений, летальности и длительности пребывания в стационаре. Ее принцип основан на многокомпонентной системе периоперационного ведения, включающей предоперационное информирование пациента, ограничение голодания перед операцией, интенсивную послеоперационную реабилитацию с осуществлением ранних сроков активизации и энтерального питания, уменьшение числа внутривенных инфузий [1, 2]. Внедрение в практику программы ускоренного выздоровления продемонстрировало ее эффективность и безопасность. Она позволяет не только снизить уровень послеоперационных осложнений и длительность пребывания в стационаре, но и значительно повышает доверительное отношение к врачу, что способствует установлению беспрепятственного контакта между врачом, пациентом и его родственниками. Все это снижает тревогу и беспокойство, оказывает благоприятное психоэмоциональное влияние на пациента, играющее не последнюю роль на пути к выздоровлению [3].

Свое развитие программа ускоренного выздоровления получила в колоректальной хирургии и применяется при резекциях ободочной и прямой кишки различных объемов. Поскольку такие вмешательства сопровождаются обширной травматизацией тканей, продолжительны и сопряжены с интенсивной метаболической реакцией на стресс, то использование этой программы весьма оправданно [4]. Однако в ряде случаев выполняются комбинированные операции, которые сопровождаются большей нагрузкой на адаптивные механизмы пациента и усиливают метаболический стрессовый ответ. Особенно это касается онкологических операций [5—8]. Отдельной группой стоят низкие ректальные и анальные анастомозы, формирование которых сопровождается определенными техническими трудностями и высоким риском несостоятельности швов анастомоза.

Вмешательства при онкопатологии в ряде случаев несут большую нагрузку на пациента, обусловленную обширностью операции и его ослабленным состоянием. Ввиду того, что большую часть пациентов с онкологией составляют люди пожилого и старческого возраста и у многих опухоль толстой кишки сопровождается хронической толстокишечной непроходимостью, реабилитационные возможности организма снижены и высока вероятность возникновения послеоперационных осложнений и летальности [9]. Длительное голодание, как перед операцией, так и после, постельный режим, внутривенные инфузии в течение нескольких дней после операции, использо-

вание назогастральных зондов, хирургических дренажей, длительное дренирование мочевого пузыря по традиционной методике могут увеличивать риск развития осложнений.

Применение и внедрение программы хирургии ускоренного выздоровления при таких операциях помогает избежать неудовлетворительных результатов, способствует уменьшению риска послеоперационных осложнений, увеличивает реабилитационные возможности организма естественным путем [10—12].

Цель исследования — улучшить непосредственные результаты симультанных и реконструктивных операций на ободочной кишке при формировании низких ректальных и анального анастомозов с использованием программы хирургии ускоренного выздоровления.

Материал и методы

С сентября 2012 г. по июнь 2014 г. в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе Минской областной клинической больницы выполнено 14 вмешательств: 8 (57,1%) — симультанные операции, 4 (28,6%) и 2 (14,3%) — с формированием низких колоректальных и резервуарно-анальных анастомозов соответственно. По поводу злокачественных заболеваний проведено 12 операций (85,7%). Средний возраст пациентов составил 53,8 года.

Пациентам перед операцией была предложена система реабилитации на основании принципов хирургии ускоренного выздоровления. Эта система включала: информированное согласие пациента перед операцией, отказ от предоперационного голодания и механической подготовки кишечника, ограничение постановки хирургических дренажей, установку назогастрального зонда только по показаниям, активизацию в день операции, энтеральное потребление

жидкости в первые сутки после операции, затем жидкое энтеральное питание (стол типа ПП), ограничение объема внутривенных инфузий, раннее удаление мочевых катетеров и хирургических дренажей, медикаментозную профилактику тошноты и рвоты. Элементы программы ускоренного выздоровления представлены в табл. 1.

Оценивали начало жидкого энтерального питания и потребления обычной пищи (стол Б), сроки восстановления кишечного пассажа (появление газов, стула), наличие послеоперационной рвоты, сроки удаления мочевого катетера, количество дренажей и места их постановки, послеоперационные осложнения, летальность, длительность пребывания в стационаре после операции. Также проанализировано содержание в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) на 5-е сутки после операции.

Анализ данных выполнен с помощью прикладных программ STATISTICA 8.0. Рассчитаны средние значения величин и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Показатель СРБ представлен в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%].

Результаты и обсуждение

Программа хирургии ускоренного выздоровления успешно применена нами при таких сложных операциях на толстой кишке, как симультанные операции, при формировании тазовых тонкокишечных резервуаров после колопроктэктомий и после формирования низких ректальных анастомозов, где вероятность послеоперационных осложнений достаточно велика (15—20%) [13].

Энтеральное потребление жидкости начинали через $21,8 \pm 6,1$ ч после операции. Это оказывало стимулирующее действие на восстановление перистальтики. Пациенты переходили на обычное питание через $82,8 \pm 19,8$ ч. Отмечено раннее восстановление кишеч-

Таблица 1

Программа ускоренного выздоровления

Элементы программы	Пояснения
	До операции
Информированное согласие пациентов	Объяснение пациенту необходимости использования жевательной резинки, ранней активизации и энтерального питания
Ограничение продолжительного голодания до операции	Пациент завтракает, но не обедает и не ужинает, прекращает пить жидкость за 2 ч до операции
Отказ от механической подготовки кишечника	Клизмы не выполнялись, фортранс и дюфалак не применялись
	Интраоперационно
Ограничение постановки хирургических дренажей	Отсутствие дренирования брюшной полости, при необходимости — 1—2 дренажа и их раннее удаление
Согревание внутривенно вводимых жидкостей	До 37°C
	После операции
Ранняя активизация	Подъем с постели и ходьба по палате не менее 50 м в день операции
Использование жевательной резинки	Через 2—4 ч после операции 4—5 раз в сутки
Раннее энтеральное питание	Жидкое питание в 1—2-е сутки после операции в объеме не менее 1000 мл в зависимости от индивидуальной переносимости
Медикаментозная профилактика тошноты и рвоты	Гидрохлорид метоклопрамида 10 мг 3 раза в сутки внутримышечно при наличии тошноты
Ограничение внутривенных инфузий	1500—2000 мл в зависимости от объема операции и кровопотери с последующим уменьшением объема
Раннее удаление мочевого катетера	В 1-е сутки после операции
Использование назогастральных зондов	Только при наличии рвоты

ного пассажа: отхождение газов наблюдалось через $49,0 \pm 18,6$ ч, появление первого самостоятельного стула после операции — через $73,6 \pm 21,5$ ч. У пациентов, у которых была сформирована превентивная петлевая илеостома, функционирование последней начиналось через $24,5 \pm 3,1$ ч после операции. Мочевой катетер 11 пациентам удаляли в 1-е послеоперационные сутки, что не приводило к негативным последствиям [14]. У 2 пациентов с формированием тазового тонкокишечного резервуара и у одного лица с низким ректальным анастомозом мочевого катетер удаляли на 2-е сутки после операции, что также не сопровождалось дизурическими реакциями. У 12 пациентов отсутствовала послеоперационная рвота. У 2 оперированных в 1-е и 3-и сутки после операции отмечалась рвота, которая прошла самостоятельно. Одному пациенту назогастральный зонд установили однократно на 3-и сутки для эвакуации желудочного содержимого. У 4 пациентов дренирование брюшной полости не проводили, 1 дренаж выполнен у 6 пациентов, 2 — у 4 оперированных. Типы операций, количество дренажей и места их постановки представлены в табл. 2. Избирательная постановка 1—2 хирургических дренажей (к зоне симультанной операции или в малый таз к низкому ректальному или резервуарноанальному соустью) и их раннее (3-и — 4-е сутки) извлечение не вызывали негативных последствий в послеоперационный период, а способствовали выздоровлению. Пациенты, у которых проводится раннее удаление дренажей, легче переносят послеоперационный период в психологическом отношении, активно передвигаются без опасения повредить или случайно извлечь дренаж. Снижается риск развития инфекционных осложнений и формирования свищей в результате нахождения инородного тела в брюшной полости. Наличие дренажей оправданно в ранний послеоперационный период для эвакуации избыточного серозного отделяемого.

У 1 пациента отмечены послеоперационные осложнения в виде гематомы правого бокового канала с нагноением, вызвавшей фибринозно-гнойный

перитонит. У него выполнена правосторонняя гемиколэктомия и субтотальная резекция желудка по поводу рака поперечной ободочной кишки с прорастанием в мезоколон, тело желудка и поджелудочную железу.

За время пребывания в стационаре не умер ни один пациент.

Показатели содержания СРБ широко варьировали. Так, у лиц в возрасте до 60 лет его уровень на 5-е сутки после операции составил $47 [6; 140]$ мг/л, у пациентов старше 60 лет — $50,5 [7; 95]$ мг/л. Эта разница, вероятно, обусловлена наличием сопутствующей патологии и индивидуальной реактивностью организма пациентов. Отмечено, что содержание СРБ изменяется в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и может увеличиваться в 100 раз и более. Повышение начинается через 4 ч после операции и достигает максимума через 24—72 ч, затем быстро снижается, если нет инфекционных осложнений. Значительное увеличение концентрации СРБ наблюдается при онкологических заболеваниях. На нее также влияют повышенное содержание гормонов, в частности эстрогенов, и прием гормональных контрацептивов. Использование СРБ в качестве показателя инфекционных осложнений, несостоятельности швов анастомоза является некорректным ввиду его неспецифичности: в данном исследовании его значительное повышение наблюдалось у пациентов без гнойно-септических осложнений, у которых послеоперационный период протекал гладко и содержание лейкоцитов в крови было в пределах нормальных значений [15].

Таким образом, применение программы ускоренного выздоровления возможно не только при резекциях ободочной кишки, но и при симультанных операциях на нескольких анатомических областях брюшной полости и при операциях с формированием тазовых тонкокишечных резервуаров после колопроктэктомий. Формирование низких колоректальных анастомозов после передних резекций прямой кишки не является противопоказанием для раннего энтераль-

Таблица 2

Дренирование брюшной полости

Тип операции	Количество дренажей	Место постановки дренажей
Колэктомия, иссечение кисты правого яичника	0	—
Колэктомия, ректопексия	0	—
Резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки, холецистэктомия	0	—
Передняя резекция прямой кишки с низким сигморектоанастомозом	0	—
Правосторонняя гемиколэктомия, резекция желудка	1	Малый таз
Резекция подвздошной кишки, резекция прямой кишки	1	Малый таз
Колопроктэктомия, j-образный илеоанальный резервуар, петлевая илеостома	1	Малый таз
Передняя резекция прямой кишки с сигморектоанастомозом, петлевая илеостома	1	Малый таз
Резекция сигмовидной, передняя резекция прямой кишки	1	Малый таз
Левосторонняя гемиколэктомия, пластика вентральной грыжи	1	Малый таз
Правосторонняя гемиколэктомия, холецистэктомия	2	Под печень, малый таз
Передняя резекция прямой кишки с колоректоанастомозом, петлевая илеостома	2	Под печень, малый таз
Субтотальная колэктомия, пластика вентральной грыжи	2	Правый боковой канал, малый таз
Колопроктэктомия, S-образный илеоанальный резервуар, петлевая илеостома	2	Левый боковой канал, малый таз

ного питания и не приводит к развитию несостоятельности швов соустья. Пациенты с такими типами анастомозов могут начинать энтеральное питание, как и пациенты с анастомозами, сформированными при сегментарной резекции ободочной кишки и внутрибрюшными илео- и колоректоанастомозами. Программа хирургии ускоренного выздоровления при симультанных операциях играет важную роль в стимуляции перистальтики, профилактике тромбоэмболических и легочных осложнений, особенно у пациентов с онкопатологией. Использование данной программы не приводит к отрицательным последствиям для здоровья пациентов, а способствует снижению риска послеоперационных осложнений при столь обширных вмешательствах и скорейшему выздоровлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramirez J. M., Blasco J. A., Roig J. V., et al. // *BMC Surg.*— 2011.— Vol. 14, № 11.— P. 9.
2. Zhou J. J., Li J., Ying X.-J., et al. // *BMC Cancer.*— 2011.— № 11.— P. 494—503.
3. Kiecolt-Glaser J. K., Page G. G., Marucha P. T., et al. // *Am. Psychologist.*— 1998.— Vol. 53, № 11.— P. 1209—1218.
4. Vetter Th. R., Goeddel L. A., Boudreaux A. M., et al. // *BMC Anesthesiology.*— 2013.— Vol. 13.— P. 6—17.
5. Audisio R. A., Setti-Carraro P., Segala M., et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 1996.— Vol. 3, № 4.— P. 349—357.
6. Gustafsson U. O., Hausel J., Thorell A., et al. // *Arch. Surg.*— 2011.— Vol. 146, № 5.— P. 571—577.
7. Ren L., Zhu D., Wei Y., et al. // *World J. Surg.*— 2012.— Vol. 36, № 2.— P. 407—414.
8. Kehlet H. // *Ugeskr. Laeger.*— 2005.— Vol. 167, № 44.— P. 4185—4186.
9. Verheijen P. M., Vd Ven A. W., Davids P. H., et al. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2012.— Vol. 27, № 4.— P. 507—511.
10. Kim M., Reibetanz J., Steinkirchner S., et al. // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 2011.— Bd 136, № 19.— S. 997—1002.
11. Baird G., Maxson P., Wroblewski D., Luna B. S. // *Clin. Nurse Specialist.*— 2010.— Vol. 4, № 4.— P. 202—208.
12. Sipos P., Ondrejka P. // *Orv. Hetil.*— 2007.— Vol. 148, № 21.— P. 963—969.
13. Gouvas N., Tan E., Windsor A., et al. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2009.— Vol. 24, № 10.— P. 1119—1131.
14. Benoist S., Panis Y., Denet C., et al. // *Surgery.*— 1999.— Vol. 125, № 2.— P. 135—141.
15. Pedersen T., Roikjaer O., Jess P. // *Dan. Med. J.*— 2012.— Vol. 59, № 12.— P. 4552—4555.

Поступила 10.11.14.

ACCELERATED RECOVERY PROGRAMME IN SIMULTANEOUS AND RECONSTRUCTIVE SURGERY ON COLON WITH FORMATION OF LOW RECTAL AND ANAL ANASTOMOSES

A. V. Vorobey, J. A. Siamionova

Objective. Improvement of the immediate results of simultaneous and reconstructive surgery on the colon in formation of low rectal and anal anastomoses surgery using the accelerated recovery programme was the aim of the study.

Materials and methods. The treatment outcomes in 14 patients underwent surgery with low colorectal anastomoses formation, simultaneous surgeries, and surgeries with formation of reservoir-anal anastomoses were studied. The liquid enteral consumption and normal diet feeding starting, the bowel restoration terms (flatus and stool appearance), the postoperative vomiting occurrence, the postoperative complications and mortality were evaluated. The total protein, the serum albumin concentration on Day 2 and Day 5 after the surgery, and the C-reactive protein concentration on Day 5 were evaluated.

Results. Enteral liquid consumption had been started in 21.8±6.1 hours after the surgery, the patients were able to eat normal diet in 82.8±19.8 hours. Flatus had occurred in 49.0±18.6 hours, the first self-defecation had been observed in 73.6±21.5 hours after the surgery. There was no postoperative vomiting in 85.7% patients. Postoperative complications – an infected hematoma of the right lateral channel and fibrinopurulent peritonitis – were noted in 7.1% (1 case) of patients. No patient died during his stay at hospital. The total protein on Day 2 after the surgery was 56.9±6.3 g/l and on Day 5 — 58.4±5.0 g/l. The albumin values on Day 2 and Day 5 were 32.5±5.2 g/l and 32.1±5.9 g/l, respectively. The C-reactive protein in patients under 60 years of age was 37.0±47.5 mg/l and in those older 61 — 42.4±23.0 mg/l.

Conclusion. Application of the programme for accelerated recovery is possible after simultaneous operations on multiple anatomical regions of the abdominal cavity, pelvic operations with the formation of the enteric pelvic reservoirs after coloproctectomies and creation of low colorectal anastomoses. This programme using does not lead to negative consequences for the patients' health reducing the metabolic stress response observed in such extensive interventions and promoting a faster recovery.

Key words: accelerated recovery programme, simultaneous operations, low colorectal and anal anastomoses, reconstructive surgeries on the colon.

Адрес для корреспонденции:

Воробей Александр Владимирович.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.

223040, Минский р-н, а/г Лесной-1; сл. тел. (8-017) 265-22-13.

М. В. ОЛИЗАРОВИЧ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ГРЫЖАХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ НА УРОВНЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Гомельский государственный
медицинский университет,
Гомельская областная клиническая больница

Цель исследования. Определить варианты формирования множественных грыж поясничных межпозвонковых дисков (МПД), особенности сопутствующей им патологии позвоночника и оценить типы хирургических доступов при многоуровневой секвестрэктомии.

Материал и методы. Проведено обследование и хирургическое лечение 62 пациентов с различными видами множественной неопухолевой компрессии поясничных корешков. Оценены гендерные особенности группы, вид и величина грыжи межпозвонкового диска, наличие сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника и варианты проведенного хирургического вмешательства.

Результаты. На трех позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) оперированы 4 (6,5%) пациента, на двух ПДС — 58 (93,5%). У большинства обследованных как на верхнем оперированном сегменте, так и на нижнем величина грыжевого выпячивания составила 5—8 мм (соответственно 71,0% и 53,2%), при этом грыжу размером 9 мм и более (32,3%) чаще выявляли на нижнем уровне.

Из всех вариантов доступа при операциях на верхнем и нижнем ПДС преобладала фенестрация (соответственно 67,8% и 69,4%). Установлено наличие множественной сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника у 48 (77,4%) обследованных. Наиболее часто с выпадением грыж МПД определялись: остеофиты и спондилоартроз — 4 случая (6,5%); утолщение желтой связки со стенозом позвоночного канала и обызвествлением продольных связок — 2 (3,2%) пациента и спондилоартроз с обызвествлением продольных связок — 2 (3,2%).

Заключение. Установлено, что наиболее часто на верхнем и нижнем оперированных ПДС встречался срединно-боковой вариант выпадения грыжи межпозвонкового диска (соответственно 79,0% и 74,2%). Среди видов доступа при операциях на верхнем и нижнем ПДС преобладала фенестрация (соответственно 67,8% и 69,4%).

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового диска, множественная поясничная радикулопатия, секвестрэктомия.

Одной из распространенных причин поясничных болей вертеброгенного характера является остеохондроз поясничного отдела позвоночника, нередко сочетающийся со спондилоартрозом и спондилезом [1—3].

При остеохондрозе позвоночника происходит обезвоживание и нарушение обмена веществ в хряще пульпозного ядра. В результате межпозвонковый диск (МПД) теряет свою упругость, «усыхает», уменьшается в размерах и не может противодействовать физической нагрузке [4, 5]. Возникающие при этом неврологические проявления остеохондроза позвоночника составляют до 80% от всех заболеваний периферической нервной системы [1, 6].

Важное клиническое значение в настоящее время приобретает многоуровневая радикулопатия, вызванная протрузией или секвестрацией одновременно нескольких МПД. При этом компрессии могут подвергаться спинальные корешки как с одной, так и с двух сторон [2, 7].

Диагностика поясничных вертеброгенных синдромов основывается на клинической картине и данных дополнительных методов обследования, из которых наиболее информативными являются рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), что особенно актуально для уточнения зон компрессии при многоуровневом поражении [4, 8, 9].

Существует большое число вариантов расположения выпавшего пульпозного ядра, особенно при его секвестрации, поэтому планирование операции с предварительной оценкой данных томографии является необходимым [10].

Установление необходимого в каждом конкретном случае вида хирургического вмешательства при многоуровневых грыжах МПД на основе клинических данных и результатов томографии позволит улучшить исходы лечения пациентов данной группы.

Цель настоящего исследования — определить варианты формирования множественных грыж МПД поясничного отдела, особенностей сопутствующей им патологии позвоночника и оценить типы хирургических доступов при многоуровневой секвестрэктомии.

Материал и методы

Проведено обследование и хирургическое лечение 62 пациентов, среди которых было 48 (77,4%) мужчин и 14 (22,6%) женщин, с различными видами множественной неопухолевой компрессии поясничных корешков. Возраст обследованных составил 20—65 лет, средний возраст — 43,6±8,2 года. Преобладали лица трудоспособного возраста — 54 (87,1%) пациента, городских жителей было 48 (77,4%).

Пациентов оперировали в нейрохирургическом отделении Гомельской областной клинической больницы в 2007—2011 гг. При поступлении в отделение для хирургического лечения пациентам проводили ортопедо-неврологическое обследование, уточняли выраженность симптома натяжения (Ласега), определяли мышечную силу в нижних конечностях и глубокие рефлексы.

Обзорную спондилографию выполняли всем пациентам, при этом большинству поступивших для операции данное обследование выполнено на амбулаторном этапе. По данным снимков проводили первоначальную оценку состояния поясничного отдела позвоночника, выявляли наиболее пострадавший диск, определяли состояние межпозвонковых суставов, диагностировали спондилолистез, деформирующий спондилез и изменения тел позвонков.

Для достоверной диагностики заболеваний поясничного отдела позвоночника и, в частности, патологии МПД 38 (61,3%) пациентам провели КТ, 24 (38,1%) —

МРТ. Данные методы позволили визуализировать выпячивание или сформированную грыжу диска, что было необходимо для составления плана хирургического вмешательства, определения типа доступа и объема операции.

При решении вопроса о проведении оперативного вмешательства учитывали наличие таких патологических изменений в поясничном отделе позвоночника, как остеофит, гипертрофия желтой связки, артроз межпозвонковых суставов, спондилолистез, киста корешка.

При проведении исследования измеряли величину грыжевого выпячивания и определяли переднезадний размер позвоночного канала на уровне грыжи для каждого патологически измененного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС).

Проведен анализ вариантов хирургического вмешательства для данной группы пациентов.

При анализе полученных результатов для проверки статистических гипотез и расчета вероятностей ошибочного отклонения нулевой гипотезы P использовали специализированное программное обеспечение STATISTICA 11.0 с инструментом «Difference tests». Для целей данного исследования принят уровень статистической значимости $\alpha=0,05$. Учитывали также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты и обсуждение

Характеристика зоны дискордикулярного конфликта. На трех ПДС прооперированы 4 (6,5%) пациента, на двух — 58 (93,5%).

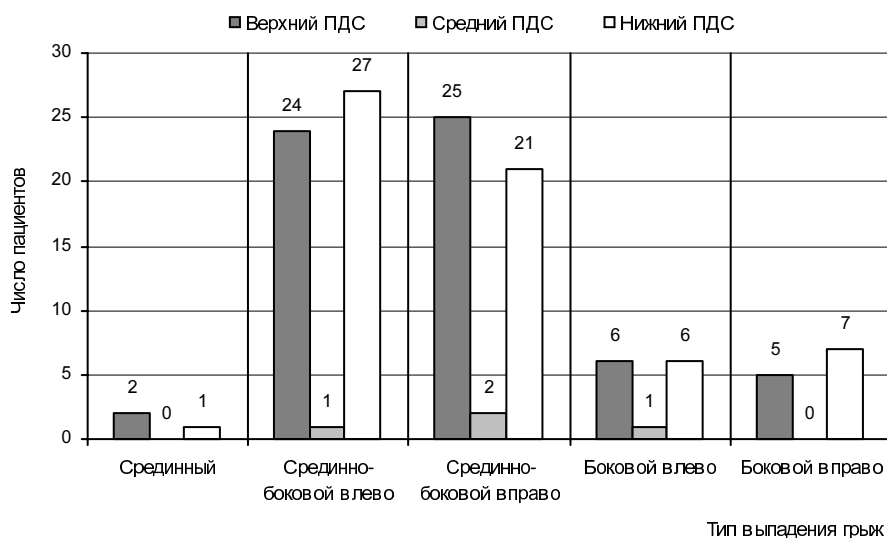


Рис. 1. Типы выпадений грыж МПД у оперированных

Типы выпадений грыж МПД на пояснично-крестцовом уровне представлены на рис. 1. Учитывая, что у 4 пациентов выявлены по 3 грыжи МПД, данные указаны по верхнему, среднему и нижнему уровням поражения.

Как следует из рис. 1, наиболее часто на верхнем и нижнем оперированных ПДС встречался срединно-боковой вариант выпадения грыжи МПД (соответственно 79,0% и 74,2%). Срединная грыжа МПД встречалась наиболее редко (3,2% на верхнем сегменте и 1,6% — на нижнем).

Сведения о размерах грыж МПД представлены в табл. 1.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что величина грыжевого выпячивания у большинства пациентов как на верхнем оперированном ПДС, так и на нижнем составляла 5—8 мм (соответственно 71,0%, $P<0,05$ и 53,2%, $P<0,05$), при этом грыжа диска размером 9 мм и более чаще выявлялась на нижнем ПДС (32,3% против 14,5% — на верхнем, $P<0,05$).

Объем выборки, имеющейся для случаев операции на среднем ПДС ($n=4$), недостаточен для применения статистических методов оценки различия, поэтому данные приводятся справочно.

Сведения о переднезаднем размере позвоночного канала на уровне грыжи диска представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что стеноз позвоночного канала определялся у части пациентов как на верхнем ПДС (22,6%), так и на нижнем (21,0%).

Сопутствующая патология позвоночника на поясничном уровне. Множественность патологического процесса у пациентов определялась в основном по результатам КТ или МРТ с учетом комплексной оценки жалоб и неврологического статуса. Выявлены виды сопутствующей патологии позвоночника на поясничном уровне, которые представлены в табл. 3.

Наличие множественной сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника установлено у 48 (77,4%) обследованных, это являлось дополнительной причиной жалоб и изменения ортопедо-неврологического статуса. У 4 (6,5%) пациентов

Таблица 1

Размеры грыжевого выпячивания у оперированных пациентов

Размер грыжевого выпячивания, мм	Верхний ПДС		Средний ПДС		Нижний ПДС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2—4	9	14,5	1	25,0	9	14,5
5—8	44	71,0	2	50,0	33	53,2
9 и более	9	14,5	1	25,0	20	32,3
Всего...	62	100	4	100	62	100

Таблица 2

Размеры позвоночного канала на уровне грыжи

Размер позвоночного канала, мм	Верхний ПДС		Средний ПДС		Нижний ПДС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 12	14	22,6	1	25,0	13	21,0
13—15	26	41,9	2	50,0	18	29,0
16—20	20	32,3	1	25,0	28	45,2
21 и более	2	3,2	0	0	3	4,8
Всего...	62	100	4	100	62	100

Таблица 3

Сопутствующая патология поясничного отдела позвоночника

Вид патологического процесса	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
Спондилез	30	62,5	9	64,3
Спондилоартроз	21	43,7	5	35,7
Рубцовые изменения	3	6,3	1	7,1
Утолщение желтой связки	4	8,3	1	7,1
Обызвествление продольных связок	9	18,8	4	28,6
Гемангиома	2	4,2	1	7,1
Spina bifida	3	6,3	1	7,1
Остеопороз	1	2,1	3	21,4

выявили 4 заболевания поясничного отдела позвоночника, у 7 (11,3%) — 3. Только у 14 (22,6%) пациентов установлено изолированное выпадение грыж МПД без сочетанной патологии позвоночника.

Способы хирургического лечения при множественных радикулопатиях. Разные уровни ПДС, подвергавшегося оперативному лечению, представлены в табл. 4.

Согласно полученным данным, наиболее часто оперировали ПДС $L_{IV}-L_V$ на верхнем уровне вмешательства (80,6%, $P<0,05$) и L_V-S_1 — на нижнем (90,3%, $P<0,05$). Наиболее редкой была секвестрэктомия на уровне L_V — 1 случай на нижнем уровне у пациента с люмбализацией S_1 . Выпадение диска $L_{III}-L_{IV}$ также было редким и составило на верхнем уровне 12 (19,4%) случаев.

Доступы, использованные при хирургическом лечении пациентов с многоуровневыми грыжами МПД, представлены в табл. 5.

Из всех видов доступа, как следует из табл. 5, при операциях на верхнем и нижнем ПДС преобладала фенестрация — соответственно 67,8% ($P<0,05$) и 69,4% ($P<0,05$).

Изучены типы хирургических доступов в позвоночный канал при различных сочетаниях многоуровневых компримирующих факторов, потребовавших изменения тактики хирурга, выявленных у 42 (67,7%) пациентов (табл. 6).

Согласно полученным данным, наиболее часто многоуровневые грыжи МПД сочетались со стенозом (35,5%, $P<0,05$). Частичная гемиламинэктомия превалировала у лиц со стенозом канала (63,6%, $P<0,05$),

Таблица 4

Уровни хирургического вмешательства у пациентов

Локализация процесса	Верхний уровень		Средний уровень		Нижний уровень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
$L_{III}-L_{IV}$	12	19,4	0	0	0	0
$L_{IV}-L_V$	50	80,6	4	100	5	8,1
L_V-S_1	0	0	0	0	56	90,3
L_V	0	0	0	0	1	1,6
Всего...	62	100	4	100	62	100

Таблица 5

Типы доступов при многоуровневых хирургических вмешательствах

Тип доступа	Верхний ПДС		Средний ПДС		Нижний ПДС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ляминэктомия	1	1,6	0	0	0	0
Гемиламинэктомия	2	3,2	0	0	2	3,2
Частичная гемиламинэктомия	17	27,4	1	25,0	15	24,2
Фенестрация	42	67,8	3	75,0	43	69,4
Интерламнарный доступ	0	0	0	0	2	3,2
Всего...	62	100	4	100	62	100

Таблица 6

Типы доступов при сочетанной патологии на поясничном уровне

Вид доступа	В сочетании со стенозом		В сочетании с остеофитом		В сочетании с варикозом вен канала		Рубцовый процесс		Три фактора компрессии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ляминэктомия	1	4,6	0	0	0	0	0	0	0	0
Гемиламинэктомия	2	9,1	0	0	0	0	0	0	2	100
Частичная гемиламинэктомия	14	63,6	4	36,4	1	50,0	3	60,0	0	0
Фенестрация	5	22,7	7	63,6	1	50,0	2	40,0	0	0
Всего...	22	100	11	100	2	100	5	100	2	100

фенестрация — у пациентов с остеофитом (63,6%, $P > 0,05$).

Клинический случай. Пациент С., 46 лет, карта стационарного пациента № 22/01, рабочий, поступил в нейрохирургическое отделение 02.01.13 с жалобами на сильную боль в поясничном отделе позвоночника, отдающую в обе нижние конечности. Боли постоянно беспокоили в течение 3 мес. При консервативном лечении у невролога купирования болей достичь не удалось.

Неврологический статус: сознание ясное, черепные нервы в норме, коленные рефлексы равновелики, отсутствует левый ахиллов рефлекс. Сила в мышцах ног достаточная. Определяется зона гипоалгезии

на левом бедре, голени (по задненаружной поверхности) и стопе, гипоалгезия тыла правой стопы. Симптом Ласега слева 30° , справа — 70° . Менингеальные знаки и стопные патологические симптомы не отмечались.

Пациенту выполнена КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Заключение: боковая грыжа МПД L_V-S_1 слева 8,0 мм. Сагиттальный размер позвоночного канала на этом уровне 16,3 мм. Боковая грыжа МПД $L_{IV}-L_V$ справа 4,9 мм, позвоночный канал на этом уровне 16,9 мм.

Томограмма пациента представлена на рис. 2.

Диагноз: боковая грыжа МПД $L_{IV}-L_V$ справа с радикулопатией L_V . Боковая грыжа МПД L_V-S_1 слева с радикулопатией S_1 слева. Стойкий выраженный болевой и рефлекторно-тонический синдром.

Хирургическое лечение: одновременное удаление 2 грыж МПД на смежных уровнях. Под эндотрахеальным наркозом выполнена микрохирургическая секвестрэктомия L_V-S_1 слева из интерламнарного доступа и секвестрэктомия $L_{IV}-L_V$ справа после фенестрации $L_{IV}-L_V$ справа.

На первом этапе хирургического вмешательства после разреза кожи минимально достаточной длины для доступа на уровне L_{IV} и L_V рассечен апоневроз много-

раздельной мышцы в проекции L_V-S_1 слева. При ревизии установлено, что величина промежутка достаточна для интерламнарного доступа (рис. 3). Проведена флавэктомия и секвестрэктомия L_V слева.

Следующим этапом явилось рассечение апоневроза многораздельной мышцы над промежутком $L_{IV}-L_V$ справа. При ревизии установлена необходимость выполнения фенестрации $L_{IV}-L_V$ справа (рис. 4) с последующим удалением грыжи МПД L_{IV} на этой стороне.

В послеоперационный период рана зажила первичным натяжением, боли в нижних конечностях купированы. Осложнений не отмечалось.

Таким образом, данная технология удаления 2 грыж МПД позволяет минимизировать операционную травму за счет одновременного вмешательства. При этом вид доступа не является стереотипным и выполняется по отдельным показаниям для каждого уровня вмешательства.

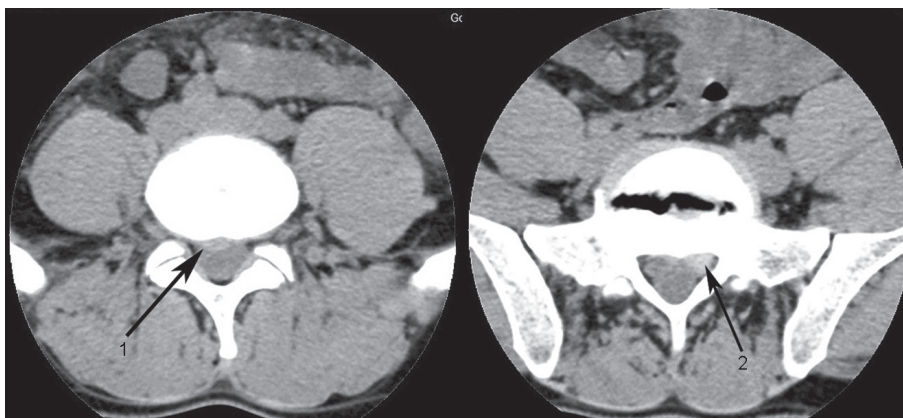


Рис. 2. КТ дисков L_{IV} и L_V : 1 — грыжа МПД $L_{IV}-L_V$ справа; 2 — грыжа МПД L_V-S_1

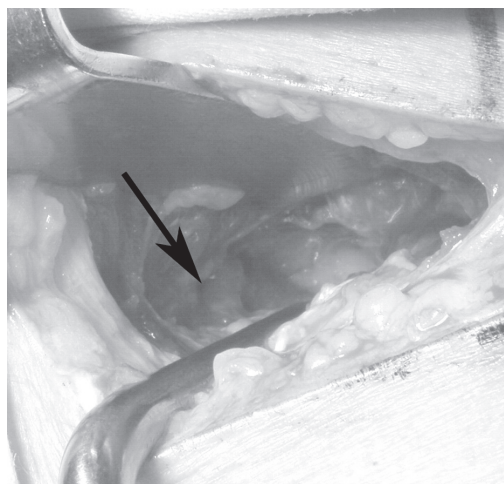


Рис. 3. Междужковый промежуток L_V-S_1 слева (указан стрелкой)

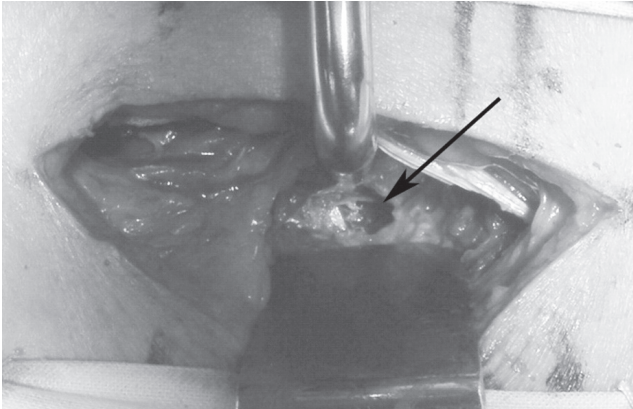


Рис. 4. Фенестрация L_{IV}—L_V справа (указана стрелкой)

В ы в о д ы

1. Среди пациентов, страдающих многоуровневой корешковой компрессией на поясничном уровне, преобладали лица трудоспособного возраста (87,1%), мужчины составили 77,4%.

2. Множественная сопутствующая патология поясничного отдела позвоночника установлена у 77,4% оперированных.

3. Наиболее часто на верхнем и нижнем оперированных позвоночно-двигательных сегментах встречался срединно-боковой вариант выпадения грыжи межпозвонкового диска (соответственно 79,0% и 74,2%).

4. У большинства пациентов как на верхнем оперированном позвоночно-двигательном сегменте, так и на нижнем величина грыжевого выпячивания составила 5—8 мм (соответственно 71,0% и 53,2%).

5. Среди видов доступа при операциях на верхнем и нижнем позвоночно-двигательных сегментах преобладала фенестрация (соответственно 67,8% и 69,4%).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Рачин А. П., Анисимова С. Ю. // Рус. мед. журн.— 2012.— № 19.— С. 964—967.
2. Хабиров Ф. А. Клиническая неврология позвоночника.— Казань, 2002.
3. Луцук А. А. // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 3 (25).— С. 17—19.
4. Парфенов В. А. // Рос. мед. журн.— 2007.— № 4.— С. 17—21.
5. Цымбалюк В. И. Нейрохирургия: Учебник / Под ред. В. И. Цымбалюка.— Киев, 2008.

6. Садох К. А. // ARS medica. Искусство медицины.— 2011.— № 14.— С. 366—367.

7. Вейн М. В. Болевые синдромы в неврологической практике / Под общ. ред. М. В. Вейна.— М., 1999.— С. 93—108.

8. Шатрова В. П., Аганесов А. Г., Жарова Т. А. // Паллиативная медицина и реабилитация.— 2011.— № 1.— С. 5—10.

9. Арестов С. О., Гуца А. О., Кащеев А. А. // Рус. мед. журн.— 2012.— № 31.— С. 1540—1542.

10. Krappel F., Harland U. // Orthopade.— 2001.— Bd 30.— S. 502—513.

Поступила 11.06.14.

SURGICAL TREATMENT OF MULTIPLE HERNIATED DISKS OF LUMBAR SPINE

M. V. Olizarovich

Objective. Setting options for formation of multiple hernias in lumbar intervertebral disc, analyzing of the concomitant pathology in vertebrae, and assessing surgical approaches in multilevel sequestrectomy were the objectives of the study.

Materials and methods. Sixty two patients with various types of multiple nontumoral compression of lumbar roots were examined and treated surgically. The gender-specific characteristics of the group, the type, and the herniated disc size, concomitant pathologies of the lumbar spine and options for surgical intervention were assessed.

Results. Among the patients studied, four (6.5%) persons were operated on three vertebrate segments, 58 (93.5%) subjects were operated on two segments. In the majority of patients operated on both the top segment and the lower segment herniations were within 58 mm (71.0% and 53.2% respectively) while 9 mm hernias or larger ones were found at the lower level more often (32.3% vs 14.5%). Of all the available accesses fenestration dominated when patients were operated on the upper and lower segments (67.8% and 69.4% respectively). Multiple comorbidities of the lumbar spine were identified in 48 (77.4%) patients. Most often were identified the following concomitant diseases of the lumbar spine: osteophytes and spondylarthrosis (4 cases or 6.5%); thickening of the yellow ligament with spinal stenosis and longitudinal ligaments calcification (2 persons or 3.2%), and spondylarthrosis with longitudinal ligaments calcification (2 cases or 3.2%).

Conclusion. The paramedian variant of the herniated disc was found most frequently in the upper and lower vertebrate segments operated on (79.0% and 74.2% respectively). Of all the available accesses fenestration dominated when patients were operated on the upper and lower segments (67.8% and 69.4% respectively).

Key words: disc herniation, multiple lumbar radiculopathy, sequestrectomy.

Адрес для корреспонденции:

Олизарович Михаил Владимирович.
Гомельский государственный медицинский университет.
246016, г. Гомель, ул. Ильича, 288; сл. тел. (8-0232) 37-74-55.

А. В. СОЛНЦЕВА

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕМЕЙНОГО ВОСПИТАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Оценить особенности типа семейного воспитания у детей с алиментарным ожирением с выделением диагностически значимых показателей социального статуса и антропометрических характеристик их родителей.

Материал и методы. Оценка типа семейного воспитания с использованием опросника «Анализ семейных взаимоотношений» Э. Г. Эйдемиллера проведена у матерей («обязательный» родитель) 109 детей в возрасте от 9,0 до 17,9 года (средний возраст $12,1 \pm 0,5$ года): 88 — с алиментарным ожирением и 21 — с нормальной массой тела. Проанализированы показатели, потенциально влияющие на тип семейного воспитания: социальный статус семей, уровень образования родителей, возраст матери при рождении ребенка, индекс массы тела (ИМТ) родителей.

Результаты. Установлена связь между показателями ИМТ матери и следующими шкалами: потворствование ($P=0,02$); недостаточность обязанностей у ребенка, наиболее выраженная в отношении девочек ($P=0,032$); минимальность санкций к девочкам ($P=0,052$); воспитательная неуверенность ($P=0,03$); фобия потери ребенка, более сильная по отношению к мальчикам ($P=0,01$). Выявлено влияние значимый ИМТ отца на шкалы гиперпротекции ($P=0,057$); недостаточности обязанностей у ребенка ($P=0,045$); недостаточности требований-запретов к девочкам ($P=0,035$); неустойчивости стиля воспитания ($P=0,022$).

У детей с ожирением определена зависимость между уровнем образования родителей и гиперпротекцией в воспитании ($P=0,01$). Установлена связь между составом семьи у детей с ожирением и шкалами неустойчивости стиля воспитания по отношению к мальчикам ($P=0,03$) и расширения сферы родительских чувств к девочкам ($P=0,003$).

Заключение. Результаты анкетирования свидетельствовали о патологизирующем типе воспитания в виде «потворствующей гиперпротекции» с элементами воспитательной неуверенности в семьях детей с ожирением.

Ключевые слова: дети, ожирение, методика Эйдемиллера, тип семейного воспитания.

По данным ВОЗ и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO), у 155 млн детей в мире выявлена избыточная масса тела, 40 млн страдают ожирением [1—3]. Наблюдается смещение манифестации детского ожирения в более ранние возрастные периоды. Стереотип питания и пищевого поведения в семье, сформированный в детстве, закрепляется и доминирует на протяжении последующей жизни [4]. Доказано, что у детей с отягощенным анамнезом по семейному ожирению больше вероятность развития заболевания [5]. Эти семейные модели подтверждают генетическую предрасположенность к избыточной массе тела. С другой стороны, увеличение частоты встречаемости ожирения в детской популяции указывает на важность средового влияния. Таким образом, ожирение является результатом совокупного воздействия

генетических факторов и семейных традиций питания и стиля жизни (родительские стереотипы пищевого поведения и физической активности).

В настоящее время многие аспекты возникновения и формирования избыточной массы тела у детей, включая социальные детерминанты, психосоциальное влияние и изменение пищевого поведения, изучены недостаточно. Не полностью определена связь личностной самооценки ребенка и развития ожирения. Многие авторы указывают на частое сочетание ожирения и эмоциональных расстройств у детей, включая депрессивные симптомы [6—11]. Восприятие окружающего подростками с ожирением имеет более выраженную негативную окраску с развитием эмоциональных нарушений и депрессии по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела или ее дефицитом [12, 13]. Психологические и эмоциональные проблемы у детей с ожирением часто являются следствием социальной изоляции [6—11].

Некоторые авторы рассматривают особенности семейного воспитания и психологических взаимоотношений ребенка с родителями, а также наличие эмоциональных нарушений в качестве факторов риска формирования ожирения в детском возрасте [6, 7, 14, 15]. Низкий уровень взаимоотношений с ровесниками при отсутствии понимания и поддержки со стороны семьи усиливает депрессивные симптомы у подростков с ожирением [16]. Указанные психосоциальные влияния могут служить маркерами краткосрочных и долгосрочных рисков эмоциональных нарушений, таких как низкая самооценка, неприятие собственного тела, низкое качество жизни, высокий уровень депрессий и суицидальных попыток у детей с ожирением.

Цель настоящего исследования — оценить особенности типов семейного воспитания у детей с алиментарным ожирением с выделением диагностически значимых показателей социального статуса, антропометрических характеристик их родителей.

Материал и методы

Основную группу составили 88 детей (42 мальчика и 46 девочек) в возрасте от 9,0 до 17,9 года (средний возраст $12,1 \pm 0,5$ года) с алиментарным ожирением (ИМТ более 97-й перцентили для возраста и пола), амбулаторно обследованных в городском детском эндокринологическом центре Минска в 2010—2013 гг. [17]. Группу контроля, сравнимую по возрасту ($P=0,6$), составил 21 условно здоровый ребенок (10 мальчиков и 11 девочек) с нормальной массой тела (ИМТ менее 85-й перцентили для возраста и пола), наблюдавшийся на педиатрическом участке 8-й городской детской поликлиники Минска в 2012—2013 гг. Оценка типов семейного воспитания с использованием опросника «Анализ семейных взаимоотношений» Э. Г. Эйдемиллера (методика АСВ) проведена у матерей («обязательный» родитель) обследованных детей, давших согласие на участие в анкетировании [18].

Опросник Э. Г. Эйдемиллера включает 130 утверждений и помогает определить тип воспитания ребен-

ка в семье. Устойчивые сочетания различных характеристик воспитательного процесса: уровень протекции (гиперпротекция, гипопротекция), степень удовлетворения потребностей ребенка (потворствование, игнорирование), количество и качество требований в семье (чрезмерность, недостаточность, санкции), неустойчивость стилей воспитания — представляют тип патологизирующего семейного воспитания.

Выделяют 5 типов патологизирующего воспитания:

— потворствующая гиперпротекция (ребенок в центре внимания семьи, которая стремится к максимальному удовлетворению его пищевых пожеланий);

— доминирующая гиперпротекция (ребенок в центре семьи, лишен самостоятельности, многочисленны запреты);

— повышенная моральная ответственность (высокие требования к ребенку с пониженным вниманием к его потребностям);

— эмоциональная отверженность (отождествление ребенка с какими-либо отрицательными моментами в собственной жизни родителей);

— гипопротекция (родители не интересуются ребенком и не контролируют его).

Тест Эйдмиллера позволяет выявить причины негармоничного воспитания, личностные проблемы родителей, решаемые за счет ребенка, с помощью следующих критериев: расширение сферы родительских чувств, предпочтение в ребенке детских качеств, воспитательная неуверенность родителя, фобия утраты, неразвитость родительских чувств, проекция на ребенка собственных нежелательных качеств, вынесение конфликта родителей в сферу воспитания.

У обследованных детей оценивали показатели, потенциально влияющие на тип семейного воспитания: социальный статус членов семьи, уровень образования и ИМТ родителей, возраст матери при рождении ребенка.

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета SPSS 16.0 с предваритель-

ной проверкой соответствия рассматриваемых переменных по критерию Колмогорова—Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $P > 0,05$. В зависимости от вида распределения результаты представлены в виде среднего значения ($M \pm$ стандартное отклонение (SD)), 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ—UQ]. Для количественных значений с нормальным распределением применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). Количественную оценку степени связанности номинальных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 и критерия Крамера (V). Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона при нормальном распределении и Спирмена при распределении, отличном от нормального. С помощью коэффициента альфа Кронбаха (α_{st}) проанализирована надежность типа внутренней согласованности теста Эйдмиллера. Достоверность различий (ДР) считали при $P < 0,05$ [19].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что доля неполных семей была достоверно большей в группе детей с ожирением, чем в контроле (табл. 1). Не выявлены различия по уровню образования родителей в группах детей с ожирением и нормальной массой тела (табл. 2).

При анализе показателей ИМТ родителей выявлено отсутствие статистической разницы по данному критерию у отцов детей основной и контрольной групп ($28,34 \pm 3,99$ [3,44—4,56] и $26,59 \pm 4,37$ [3,78—5,02] кг/м² соответственно; $P = 0,08$) при наличии достоверных различий значений данного индекса у матерей ($28,04 \pm 4,99$ [4,30—5,70] и $23,69 \pm 3,80$ [3,27—4,33] кг/м² соответственно; $P = 0,0001$). Не обнаружены различия по показателям возраста матери при рождении ребенка в группах ожирения и контроля (соответственно $25,4 \pm 5,4$ [4,6—6,2] года и $26,6 \pm 5,0$ [4,3—5,7] года; $P = 0,4$).

Результаты анкетирования матерей детей с ожирением свидетельствовали о наличии патологизирующего типа семейного воспитания в виде «потворствующей гиперпротекции» с элементами воспитательной неуверенности, для которой характерны следующие черты: гиперпротекция, потворствование, недостаточность требований, недостаточность запретов, недостаточность санкций (табл. 3, 4).

Таблица 1

Распределение обследуемых детей в зависимости от состава семьи

Группа	Состав семьи			
	неполная		полная	
	абс.	%	абс.	%
Дети с ожирением	22	25	66	75
Дети с нормальной массой тела	0	0	21	100
ДР	$\chi^2 = 6,58$; $P = 0,01$			

Таблица 2

Распределение родителей обследуемых детей по уровню образования

Родители	Образование					
	среднее		средне-специальное		высшее/незаконченное высшее	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Матери детей с ожирением	16	18,2	26	29,5	46	52,3
Матери детей с нормальной массой тела	0	0	7	33,3	14	66,7
ДР	$\chi^2 = 4,54$; $P = 0,1$					
Отцы детей с ожирением	23	26,1	30	34,1	35	39,8
Отцы детей с нормальной массой тела	1	4,8	7	33,3	13	61,9
ДР	$\chi^2 = 5,41$; $P = 0,07$					

Таблица 3

Результаты анкетирования матерей детей с ожирением и нормальной массой тела по показателям шкал стилей семейного воспитания (опросник Эйдемиллера)

Шкалы	Основная группа		Контрольная группа		ДР
	абс.	%	абс.	%	
Гиперпротекция (Г+)	30	31,9	5	23,8	$\chi^2=0,53$; P=0,46
Гипопротекция (Г-)	1	1,1	0	0	$\chi^2=0,23$; P=0,63
Потворствование (У+)	8	8,5	0	0	$\chi^2=1,9$; P=0,16
Игнорирование потребностей (У-)	4	4,3	0	0	$\chi^2=0,92$; P=0,33
Чрезмерность требований (Т+)	0	0	1	4,8	$\chi^2=4,5$; P=0,034
Недостаточность обязанностей (Т-)	14	14,9	4	19	$\chi^2=0,22$; P=0,63
Чрезмерность требований-запретов (доминирование) (З+)	9	9,6	0	0	$\chi^2=2,2$; P=0,66
Недостаточность требований-запретов к ребенку (З-)	22	23,4	4	19	$\chi^2=0,18$; P=0,33
Чрезмерность санкций (жестокый стиль воспитания) (С+)	6	6,4	2	9,5	$\chi^2=0,15$; P=0,69
Минимальность санкций (С-)	31	33	6	28,6	$\chi^2=0,15$; P=0,69
Неустойчивость стиля воспитания (Н)	11	11,7	0	0	$\chi^2=2,7$; P=0,09

Таблица 4

Результаты анкетирования матерей детей с ожирением и нормальной массой тела по показателям шкал структурно-ролевого аспекта и взаимных влияний в семье, семейной интеграции (опросник Эйдемиллера)

Шкалы	Основная группа		Контрольная группа		ДР
	абс.	%	абс.	%	
Расширение сферы родительских чувств (РРЧ)	3	3,2	1	4,8	$\chi^2=1,3$; P=0,7
Предпочтение детских качеств (ГДК)	5	5,3	1	4,8	$\chi^2=0,01$; P=0,9
Воспитательная неуверенность (ВН)	7	7,4	0	0	$\chi^2=1,7$; P=0,2
Фобия потери ребенка (ФУ)	11	11,7	0	0	$\chi^2=2,7$; P=0,09
Неразвитость родительских чувств (НРЧ)	4	4,3	0	0	$\chi^2=0,9$; P=0,3
Проекция нежелательных качеств (ПНК)	6	6,4	1	4,8	$\chi^2=0,08$; P=0,7
Вынесение конфликта на ребенка (ВК)	0	0	0	0	—
Проекция мужских качеств (ПМК)	20	21,3	3	14,3	$\chi^2=0,52$; P=0,47
Проекция женских качеств (ПЖК)	1	1,1	2	9,5	$\chi^2=4,8$; P=0,028

Требования, предъявляемые к ребенку, являются неотъемлемой частью воспитательного процесса. Они проявляются в виде наличия обязанностей у ребенка, в заданиях, которые он выполняет и требованиях-запретах, устанавливающих границы поведения. невыполнение требований может повлечь применение санкций со стороны родителей от мягкого осуждения до суровых наказаний. Можно предположить, что матери детей с алиментарным ожирением имеют неустойчивость стилей воспитания и испытывают затруднения между необходимостью контроля и предоставлением автономии ребенку. Это проявляется предъявлением чрезмерных требований к ребенку, проекцией на него нежелательных качеств, что приводит к нарушению пищевого поведения и формированию избыточной массы тела.

С помощью теста χ^2 и критерия Крамера проведена количественная оценка степени связанности номинальных переменных (характеристики социального статуса, показатели ИМТ родителей и возраста матери при рождении ребенка) с результатами анкетирования (по 130 утверждениям 20 шкал опросника Эйдемиллера) у матерей детей с ожирением. Наиболее значимые результаты представлены в табл. 5.

Выявлена значимая связь показателей переменных ИМТ матери и следующих шкал опросника Эйдемиллера: потворствование (P=0,02); недостаточ-

ность обязанностей ребенка, наиболее выраженная в отношении девочек (P=0,032); минимальность санкций к девочкам (P=0,052); воспитательная неуверенность (P=0,03); фобия потери ребенка, более сильная по отношению к мальчикам (P=0,01). Зарегистрировано достоверное влияние ИМТ отца на критерии гиперпротекции (P=0,057), недостаточности обязанностей у ребенка (P=0,045), недостаточности требований-запретов к девочкам (P=0,035), неустойчивости стиля воспитания (P=0,022).

У детей с ожирением установлена достоверная связь между уровнем образования родителей и проявлением гиперпротекции в воспитании (P=0,01). Обнаружена статистически значимая связь между переменной «образование матери» и следующими пунктами опросника: недостаточность обязанностей у ребенка, наиболее сильно выраженная в отношении девочек с ожирением (P=0,018); чрезмерность требований-запретов к мальчикам (P=0,021) при одновременной их недостаточности по отношению к девочкам (P=0,036); неустойчивость стиля воспитания (P=0,033) и воспитательная неуверенность (P=0,037); неразвитость родительских чувств, более выраженная по отношению к девочкам (P=0,002); проекция на ребенка собственных нежелательных качеств (P=0,02) и предпочтение женских качеств у девочек (P=0,033). Выявлена достоверная связь между уровнем образова-

Таблица 5

Связь показателей социального статуса, ИМТ родителей, возраста матери при рождении ребенка с результатами анкетирования методом ABC матерей детей с ожирением

Номинальные переменные	Группа с ожирением		
	дети	девочки	мальчики
	χ^2 (P) V (P)	χ^2 (P) V (P)	χ^2 (P) V (P)
Гиперпротекция — образование матери	9,140 (0,01) 0,312 (0,01)	НД	7,548 (0,023) 0,381 (0,023)
Гиперпротекция — образование отца	15,385 (0,0) 0,404 (0,01)	5,853 (0,045) 0,373 (0,054)	9,536 (0,008) 0,428 (0,008)
Гиперпротекция — ИМТ отца	3,627 (0,057) 0,196 (0,057)	НД	НД
Потворствование — ИМТ матери	5,427 (0,02) 0,240 (0,02)	НД	НД
Недостаточность обязанностей ребенка — образование матери	6,015 (0,044) 0,253 (0,044)	8,022 (0,018) 0,437 (0,018)	НД
Недостаточность обязанностей ребенка — ИМТ матери	4,014 (0,045) 0,207 (0,045)	4,582 (0,032) 0,33 (0,032)	НД
Недостаточность обязанностей ребенка — ИМТ отца	4,033 (0,045) 0,207 (0,045)	НД	НД
Чрезмерность требований-запретов (доминирование) — образование матери	11,231 (0,004) 0,346 (0,004)	НД	7,718 (0,021) 0,385 (0,021)
Чрезмерность требований-запретов (доминирование) — образование отца	5,728 (0,057) 0,247 (0,057)	НД	8,503 (0,014) 0,404 (0,014)
Недостаточность требований-запретов к ребенку — образование матери	НД	6,655 (0,036) 0,398 (0,036)	НД
Недостаточность требований-запретов к ребенку — ИМТ отца	НД	4,430 (0,035) 0,325 (0,035)	НД
Чрезмерность санкций (жесткий стиль воспитания) — образование отца	6,907 (0,032) 0,271 (0,032)	НД	8,541 (0,013) 0,408 (0,013)
Минимальность санкций — ИМТ матери	НД	3,780 (0,052) 0,300 (0,052)	НД
Неустойчивость стиля воспитания — образование матери	6,663 (0,036) 0,266 (0,033)	НД	НД
Неустойчивость стиля воспитания — состав семьи	НД	НД	4,727 (0,03) 0,300 (0,03)
Неустойчивость стиля воспитания — ИМТ отца	5,285 (0,022) 0,237 (0,022)	НД	НД
Расширение сферы родительских чувств — образование матери	5,637 (0,059) 0,246 (0,059)	НД	НД
Расширение сферы родительских чувств — образование отца	9,036 (0,011) 0,310 (0,011)	6,72 (0,035) 0,400 (0,035)	НД
Расширение сферы родительских чувств — состав семьи	9,566 (0,002) 0,319 (0,002)	8,925 (0,003) 0,481 (0,003)	НД
Предпочтение в ребенке детских качеств — образование матери	5,773 (0,056) 0,248 (0,056)	НД	НД
Воспитательная неуверенность родителей — образование матери	6,576 (0,037) 0,264 (0,037)	НД	НД
Воспитательная неуверенность родителей — ИМТ матери	4,694 (0,03) 0,233 (0,03)	НД	НД
Фобия потери ребенка — состав семьи	НД	4,751 (0,029) 0,336 (0,029)	НД
Фобия потери ребенка — ИМТ матери	6,249 (0,012) 0,256 (0,012)	НД	6,504 (0,011) 0,354 (0,011)
Фобия потери ребенка — возраст матери при рождении ребенка	4,348 (0,037) 0,215 (0,037)	НД	НД
Неразвитость родительских чувств — образование матери	9,317 (0,009) 0,315 (0,009)	12,600 (0,002) 0,548 (0,002)	НД
Проекция на ребенка собственных нежелательных качеств — образование матери	7,830 (0,02) 0,289 (0,02)	НД	НД
Проекция на ребенка собственных нежелательных качеств — образование отца	НД	НД	6,423 (0,094) 0,351 (0,04)
Предпочтение женских качеств — образование матери	НД	6,811 (0,033) 0,403 (0,033)	НД

Примечание. НД — нет достоверной связи переменных, $P > 0,05$.

ния отца и шкалами чрезмерности требований-запретов и жесткого стиля воспитания, наиболее значимого в отношении мальчиков ($P=0,014$ и $P=0,018$ соответственно), проекции на мальчиков собственных нежелательных качеств ($P=0,04$), расширения сферы родительских чувств к девочкам ($P=0,035$).

По результатам анкетирования отмечена зависимость между составом семьи в группе детей с ожирением и шкалами неустойчивости стиля воспитания у мальчиков ($P=0,03$), расширения сферы родительских чувств к девочкам ($P=0,003$).

С помощью коэффициента α_{st} проанализирована надежность типа внутренней согласованности теста Эйдмиллера по результатам анкетирования матерей. Выявлена достаточная надежность использования метода ABC ($\alpha_{st}=0,65$). Показатели рассчитанного для каждой из шкал коэффициента α_{st} находились в диапазоне от 0,61 до 0,66 (табл. 6) и подтверждали надежность выполненного измерения.

Установлены достоверные положительные корреляции средней степени между следующими шкалами опросника: гипопротекция — потворствование; недостаточность обязанностей — игнорирование потребностей; доминирование требований-запретов — игнорирование потребностей; чрезмерность санкций — игнорирование потребностей; чрезмерность санкций — недостаточность обязанностей; чрезмер-

Таблица 6

Показатели надежности теста ABC по результатам анкетирования матерей ($n=109$)

Параметр	Корреляция с суммарным баллом	α_{st}
Гиперпротекция	0,351	0,62
Гипопротекция	0,096	0,65
Потворствование	0,319	0,63
Игнорирование потребностей	0,501	0,62
Чрезмерность требований	-0,043	0,65
Недостаточность обязанностей	0,498	0,61
Чрезмерность требований-запретов	0,342	0,62
Недостаточность требований-запретов	0,283	0,63
Чрезмерность санкций (жесткий стиль воспитания)	0,375	0,62
Минимальность санкций	0,088	0,67
Неустойчивость стиля воспитания	0,419	0,61
Расширение сферы родительских чувств	0,250	0,64
Предпочтение детских качеств	0,212	0,64
Воспитательная неуверенность родителей	0,126	0,65
Фобия утраты ребенка	0,146	0,65
Неразвитость родительских чувств	0,324	0,63
Проекция на ребенка нежелательных качеств	0,336	0,63
Вынесение родительского конфликта на сферу воспитания	0,0001	0,65
Предпочтение женских качеств	0,123	0,66
Предпочтение мужских качеств	-0,074	0,66

Таблица 7

Показатели корреляции Спирмена между шкалами опросника Эйдмиллера по результатам анкетирования матерей ($n=109$)

	G+	G-	Y+	Y-	T+	T-	Z+	Z-	C+	C-	H	PPЧ	ПДК	ВН	ФУ	НРЧ	ПНК	ПЖК
G-	0,14 0,13	1,0																
Y+	0,12 0,22	0,34 0,001	1,0															
Y-	0,29 0,01	-0,02 0,85	0,13 0,15	1,0														
T+	-0,06 0,51	-0,01 0,93	-0,03 0,79	-0,02 0,85	1,0													
T-	0,29 0,01	0,22 0,02	0,26 0,01	0,44 0,001	-0,04 0,67	1,0												
Z+	0,23 0,01	-0,03 0,77	0,17 0,06	0,47 0,001	-0,03 0,77	0,14 0,13	1,0											
Z-	0,09 0,31	-0,05 0,59	0,26 0,00	0,01 0,91	-0,05 0,59	0,22 0,02	0,15 0,10	1,0										
C+	0,27 0,01	-0,03 0,79	0,06 0,53	0,69 0,00	-0,03 0,79	0,35 0,001	0,43 0,001	0,02 0,87	1,0									
C-	0,03 0,75	-0,04 0,66	-0,04 0,66	-0,03 0,76	-0,06 0,49	0,11 0,23	-0,06 0,51	0,12 0,21	0,03 0,74	1,0								
H	0,11 0,26	-0,03 0,75	0,49 0,001	0,26 0,001	-0,03 0,75	0,27 0,001	0,35 0,001	-0,18 -0,06	0,26 0,01	0,09 0,33	1,0							
PPЧ	0,18 0,05	-0,02 0,85	0,13 0,15	0,22 0,02	-0,02 0,85	0,05 0,60	0,12 0,20	0,12 0,19	0,13 0,15	-0,13 0,16	0,10 0,29	1,0						
ПДК	0,02 0,88	-0,02 0,82	-0,06 0,50	0,17 0,07	-0,02 0,82	0,33 0,001	0,08 0,41	0,15 0,10	0,09 0,34	0,17 0,06	0,06 0,55	-0,04 0,64	1,0					
ВН	-0,01 0,91	-0,02 0,80	0,07 0,44	-0,05 0,61	-0,02 0,80	0,29 0,001	-0,07 0,43	0,12 0,19	-0,07 0,46	0,14 0,15	0,16 0,08	-0,05 0,61	0,27 0,001	1,0				
ФУ	0,24 0,01	-0,03 0,75	0,03 0,77	-0,06 0,51	-0,03 0,75	0,02 0,81	-0,09 0,31	0,11 0,26	-0,09 0,34	0,09 0,33	0,10 0,31	0,26 0,001	-0,08 0,42	0,04 0,66	1,0			
НРЧ	0,18 0,05	-0,02 0,85	0,32 0,001	0,22 0,02	-0,02 0,85	0,18 0,05	0,12 0,20	0,24 0,01	0,13 0,15	-0,13 0,16	0,26 0,001	0,48 0,001	-0,04 0,64	-0,05 0,61	0,26 0,001	1,0		
ПНК	0,15 0,12	-0,02 0,80	0,07 0,44	0,55 0,001	0,37 0,001	0,19 0,04	0,47 0,001	0,04 0,70	0,36 0,001	-0,10 0,30	0,29 0,001	0,15 0,11	0,10 0,27	0,09 0,35	0,04 0,66	0,15 0,11	1,0	
ПЖК	0,19 0,04	0,19 0,05	0,03 0,72	0,14 0,13	-0,05 0,62	0,08 0,37	0,02 0,86	0,09 0,32	0,03 0,72	0,12 0,20	-0,01 0,88	0,02 0,80	0,08 0,41	-0,13 0,18	-0,01 0,88	0,02 0,80	-0,04 0,70	1,0
ПМК	-0,11 0,25	-0,02 0,87	-0,04 0,63	-0,03 0,74	-0,02 0,87	-0,07 0,45	-0,05 0,61	-0,09 0,35	-0,04 0,63	0,001 0,97	-0,05 0,57	0,27 0,001	-0,04 0,68	-0,04 0,66	0,13 0,16	-0,03 0,74	-0,04 0,66	-0,08 0,38

Примечание. Полу жирным выделены достоверные корреляции между шкалами опросника, $P < 0,05$.

ность санкций — доминирование требований-запретов; неустойчивость стиля воспитания — потворствование; неустойчивость стиля воспитания — доминирование требований-запретов; предпочтение детских качеств — недостаточность требований; неразвитость родительских чувств — потворствование; неразвитость родительских чувств — расширение сферы родительских чувств; проекция нежелательных качеств на ребенка — игнорирование потребностей; проекция нежелательных качеств — чрезмерность требований; проекция нежелательных качеств — доминирование требований-запретов; проекция нежелательных качеств — чрезмерность санкций (табл. 7).

Таким образом, выявленный по результатам проведенного исследования патологизирующий тип семейного воспитания в виде «потворствующей гиперпротекции» можно рассматривать в качестве компенсации определенной несостоятельности детей с ожирением в ситуациях повышенной фрустрации, приводящей к нарушению пищевого поведения и прогрессирующему увеличению массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Obesity Task Force // Mode of access: <http://www.iotf.org/childhoodobesity.asp>.
2. World Health Organization // Mode of access: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html.
3. Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., et al. // JAMA.— 2006. — Vol. 295, № 13.— P. 1549—1555.
4. Ожирение и нарушения липидного обмена // Под ред. Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен.— М., 2010.
5. Zhao J., Grant S. F. // J. Obes.— 2011.— Vol. 20, № 11. doi:10.1155/2011/845148.
6. Diehl J. M. // Schweiz Med. Wochenschr.— 1999.— Bd 129, № 5.— S. 162—175.
7. Santos J. L., Ho-Urriola J. A., Gonzalez A., et al. // Nutr. J.— 2011.— Vol. 10, № 108. doi: 10.1186/1475-2891-10-108.
8. Wardle J. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol. 19, № 3. — P. 421—440.
9. Wardle J. // Int. J. Obes.— 2006.— Vol. 30, № 4.— P. 634—643.
10. Walpole B., Dettmer E., Morrongoiello B., et al. // Public Health.— 2011.— Vol. 11. doi: 10.1186/1471-2458-11-459.
11. Janssen I., Craig W. M., Boyce W. F., et al. // Pediatrics.— 2004.— Vol. 113, № 5.— P. 1187—1194.
12. Xie B., Liu C., Chou C. P., et al. // J. Adolesc. Health.— 2003.— Vol. 33, № 3.— P. 202—210.
13. Liu C., Xie B., Chou C. P., et al. // Physiol. Behav.— 2007.— Vol. 92, № 4.— P. 748—754.
14. Schuetzmann M., Richter-Appelt H., Schulte-Markwort M., et al. // J. Pediatr. Psychol.— 2008.— Vol. 33, № 7.— P. 772—782.
15. Svensson V., Lundborg L., Cao Y., et al. // Int. J. Behav. Nutr. Physic. Activity.— 2011.— Vol. 8, № 134. doi: 10.1186/1479-5868-8-134.
16. Faith M. S., Matz P. E., Jorge M. A. // J. Psychosom. Res.— 2002.— Vol. 53, № 4.— P. 935—942.
17. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: Инструкция по применению № 180-1208: утв. 10.04.2009 / Сост. С. А. Ляликов, А. В. Сукало, О. Е. Кузнецов.— Гродно, 2009.
18. Эйдемиллер Э. Г. Методы семейной диагностики и психотерапии.— М., 1996.— С. 6—19.
19. Наследов А. Д. SPSS 15: Профессиональный статистический анализ данных.— СПб., 2008.

Поступила 01.07.14.

IMPORTANCE OF FAMILY EDUCATION FOR CHILD OVERWEIGHT DEVELOPMENT

A. V. Solntseva

Objective. Assessment of specific features of family education of children suffering from alimentary obesity identifying diagnostically the parent's relevant social status characteristics and anthropometric parameters was the objective of the study.

Materials and methods. The family education types were assessed questioning mothers («the necessary» parent) of 109 children aged 9.0 to 17.9 yrs (mean age 12.1±0.5 yrs) including 88 children suffering from alimentary obesity and 21 children having normal body mass. The E. G. Eidemiller's questionnaire «Analysis of Family Relations» was used. The parameters impacting the family education type such as the family social status, the parents' educative level, the mother's age at the child birth, the parents' BMI were assessed.

Results. The mother's BMI value was found to associate with the following scales: the child's whims encourage ($p=0.02$); lack of child's responsibilities more evident in relation to girls ($p=0.032$); minimum sanctions towards girls ($p=0.052$); lack of education confidence ($p=0.03$); phobia to be bereaved of the child more evident in relation to boys ($p=0.01$). The father's BMI value was found to impact the excessive protection scale ($p=0.057$); lack of child's responsibilities ($p=0.045$); lack of requirements and restrictions for girls ($p=0.035$); an unsteady style of education ($p=0.022$). Obese children were revealed to be affected by the parents' educative level and the excessive protection while upbreeding the child ($p=0.01$). The obese children's family membership was found to be associated with the unsteady style of boys' education ($p=0.03$) and the parents' feelings extension in relation to girls ($p=0.003$).

Conclusion. The questioning results evidenced about the education pathological type shown by encouraging excessive protection combined with elements of lack of education confidence in the obese children's families.

Key words: children, obesity, Eidemiller's method, family education type.

Адрес для корреспонденции:

Солнцева Анжелика Викторовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
22016, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

Л. Ф. МОЖЕЙКО, И. А. ГУЗЕЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ДИСМЕНОРМ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ПОДРОСТКОВ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены данные обследования девочек-подростков с различными нарушениями менструального цикла, анализ причин их возникновения, возможности реабилитации у юных пациенток. Дана оценка клинической эффективности препарата «Дисменорм» для профилактики нарушений менструальной функции в подростковом возрасте.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, девочки-подростки.

Нарушения менструальной функции составляют от 21 до 63% в структуре гинекологических заболеваний у девочек-подростков, что обусловлено незрелостью функциональной системы нейроэндокринной регуляции менструальной функции и высокой чувствительностью к воздействию различных неблагоприятных факторов.

В последние годы особого внимания заслуживают аномальные маточные кровотечения (АМК). В отличие от взрослых, подростки тяжелее переносят кровопотерю, хуже адаптируются даже к незначительной анемии. Современные схемы гемостаза с использованием низкодозированных оральных контрацептивов часто сопровождаются рецидивами АМК, что диктует необходимость поиска новых средств реабилитации юных пациенток.

Целью работы явилась оценка клинической эффективности препарата «Дисменорм» для профилактики нарушений менструальной функции в подростковом возрасте.

Материал и методы

Обследование и лечение подростков проводили на базе гинекологического отделения 1-й городской клинической больницы Минска. Дальнейшее наблюдение осуществлял детский гинеколог по месту жительства подростков.

В процессе работы изучали анамнестические данные девочек и их матерей, соматический статус, гинекологическую патологию, включая оценку физического и полового развития. Становление менструальной функции и гормональную насыщенность организма оценивали на основании данных тестов функциональной диагностики, содержания в крови гонадотропных и половых гормонов, а также результатов ультразвукового исследования внутренних половых органов.

Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 68 девочек в возрасте 13—18 лет с различ-

ными видами нарушений менструальной функции. Основную группу составили 48 пациенток, которым проводили лечение растительным препаратом «Дисменорм», в состав которого входят: *Agnus castus*, *Pulsatilla pratensis*, *Rosmarinus officinalis*, *Apis mellifica*. Допамиnergическая активность *Agnus castus* обеспечивает снижение продукции пролактина и нормализацию соотношения гонадотропных гормонов. Ликвидация дисбаланса между эстрадиолом и прогестероном приводит к нормализации лютеиновой фазы менструального цикла. Негормональный состав дисменорма и отсутствие побочных эффектов при его использовании определили приоритет его назначения в подростковой гинекологии. Девочкам с нарушениями менструального цикла дисменорм назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки непрерывно в течение 3—4 мес.

Группу сравнения составили 20 пациенток, получавших общепринятое лечение (витаминотерапия, седативные препараты, адаптогены).

По характеру нарушений менструального цикла обследованные распределены на 2 подгруппы. В 1-ю вошли девочки с гиперменструальным синдромом (18 человек из основной и 10 — из контрольной группы), во 2-ю — пациентки с гипоменструальным синдромом (30 и 10 человек соответственно).

Критерием эффективности проводимой терапии принята нормализация менструальной функции.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных свидетельствует, что средний возраст менархе у матерей обследованных подростков составил $13,4 \pm 0,29$ года и $13,1 \pm 0,15$ года соответственно. На нарушения менструальной функции указали 16 женщин (64%), на нарушения функционирования репродуктивной системы (бесплодие, невынашивание) — 14 (56%). У большинства женщин беременность и роды протекали с осложнениями, сопровождавшимися внутриутробной гипоксией плода, — поздний гестоз, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), угроза невынашивания и др. (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что у 68% матерей девочек с гиперменструальным синдромом беременность протекала на фоне позднего гестоза. Однако легкая и средняя степень тяжести в большинстве случаев определили низкую частоту

Таблица 1

Особенности течения беременности и родов у матерей обследованных подростков

Вид акушерской патологии	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	абс.	%	абс.	%
Угроза невынашивания	6	21	17	43
Поздний гестоз	19	68	14	35
ФПН	1	4	19	48
Оперативное родоразрешение	1	4	1	3
Родовая травма	7	25	4	10
Гипоксия в родах	5	18	24	60

оперативного родоразрешения в этой группе. ФПН отмечена у 4% матерей обследованных девочек. У 12,5% женщин средний вес при рождении превышал 4000 г. На перенесенную родовую травму указали 25% матерей, на гипоксию — 18%.

Среди матерей пациенток с гипоменструальным синдромом достаточно высок удельный вес женщин с ФПН (48%). Также обращает на себя внимание высокая частота (60%) перенесенной в родах гипоксии по сравнению с девочками 1-й подгруппы.

Общеизвестно, что на становление менструальной функции влияет характер соматической патологии. Наши исследования подтверждают данные об ухудшении соматического здоровья современных школьников. Лишь у 4,2% обследованных отсутствовали сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Структура экстрагенитальной патологии у обследованных представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в структуре экстрагенитальной патологии у девочек с нарушением менструального цикла наибольший удельный вес имели: хронический тонзиллит (68% в 1-й группе и 48% — во 2-й), заболевания желудочно-кишечного тракта (61% и 55% соответственно), заболевания сердечно-сосудистой системы (46% и 35% соответственно), нарушения функции щитовидной железы (39% и 18% соответственно). В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладала дискинезия желчевыводящих путей. Довольно часто патологию менструального цикла сопровождала тонзиллогенная инфекция. Причем у девочек с гиперменструальным синдромом преобладали компенсированные формы хронического тонзиллита, а у подростков с гипоменструальным синдромом — декомпенсированные формы. Полученные нами данные совпадают с результатами других

исследований, указывающих на важную роль тонзиллогенной инфекции в генезе нарушений менструальной функции, в особенности на этапе ее становления. В результате влияния интоксикации на гипоталамическую область нарушается цирхоральный ритм секреции гонадолиберина и синтез лютеинизирующего гормона клетками гипофиза, что вызывает нарушение процессов фолликулогенеза в яичниках.

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой патологии наибольший удельный вес имели вегетососудистые расстройства, чаще всего по гипотоническому и смешанному типам. Данный факт свидетельствует о высокой частоте встречаемости вегетативных дисфункций в подростковом возрасте и их возможной роли в генезе нарушений менструальной функции. Тесная взаимосвязь тиреоидной и овариальной функций объясняет высокую частоту патологии щитовидной железы у девочек с нарушениями менструального цикла. Причем у пациенток 1-й подгруппы чаще отмечалось увеличение щитовидной железы I степени, 2-й подгруппы — II степени.

У девочек с гипоменструальным синдромом, особенно среди недоношенных детей, чаще отмечались нарушение осанки и патология зрения.

Кроме того, на повышенные умственные и физические перегрузки (занятия иностранными языками, музыкой, спортом) указывали 40% подростков, а на конфликтные ситуации в семье, в школе со сверстниками — 67% обследованных.

Оценку физического и полового развития девочек проводили по данным антропометрии с учетом возраста менархе и выраженности вторичных половых признаков (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что 13—15-летние девочки практически не отличались по росту и массе тела в обеих подгруппах. В группе 16—18-летних девочек с гипоменструальным синдромом показатели роста были несколько выше, чем у обследованных 1-й подгруппы и в группе здоровых девочек.

У девочек с гиперменструальным синдромом средний возраст менархе составил $13 \pm 0,2$ года, с гипоменструальным синдромом — $12,5 \pm 1,2$ года.

Анализ характера нарушений менструальной функции у подростков показал, что наиболее часто наблюдались различные проявления гипоменструального синдрома — 48%. При этом 33% обследованных девочек предъявляли жалобы на скудные и непродолжительные менструации, 14% — на редкие менструации.

Таблица 2

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных подростков

Вид патологии	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	абс.	%	абс.	%
Хронический тонзиллит	19	68	19	48
Патология щитовидной железы	11	39	7	18
Заболевания сердечно-сосудистой системы	13	46	14	35
Патология желудочно-кишечного тракта	17	61	22	55
Нарушение осанки, плоскостопие	4	14	10	25
Патология зрения	1	4	5	13

Таблица 3

Физическое и половое развитие обследованных подростков

Показатель	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	13—15 лет (n=15)	16—18 лет (n=13)	13—15 лет (n=28)	16—18 лет (n=12)
Рост, см	$162,42 \pm 1,8$	$161,5 \pm 1,6$	$160,1 \pm 1,6$	$166,6 \pm 4,1$
Масса тела, кг	$50,0 \pm 3,1$	$56,4 \pm 0,8$	$49,4 \pm 1,8$	$56,2 \pm 1,4$
Массоростовой коэффициент	$0,31 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,01$
Средний возраст менархе	$13 \pm 0,2$		$12,5 \pm 1,2$	
Средний балл полового развития	$6,0 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,8$	$6,5 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,5$

У подростков с гиперменструальным синдромом преобладали жалобы на обильные и продолжительные менструации (22%). Ювенильные маточные кровотечения в структуре нарушений менструального цикла у подростков составили 10%. Практически каждая вторая девочка из числа обследованных указывала на наличие различных по интенсивности болевых ощущений внизу живота во время менструации.

Оценивая становление менструальной функции, авторы отметили, что нарушения менструального цикла с менархе имели 9 девочек из 1-й подгруппы (32%) и 18 из 2-й (45%). Причем у подавляющего большинства обследованных (67%) наблюдался ановуляторный характер менструальной функции.

Анализ содержания гонадотропных и половых гормонов выявил снижение уровня прогестерона у девочек обеих подгрупп, а также тенденцию к гиперпролактинемии в группе девочек с гиперменструальным синдромом (табл. 4). Учитывая нестабильность уровней половых гормонов у подростков, показатели содержания гормонов соотносили с морфотипом и формулой полового созревания девочки, тестами функциональной диагностики, а также с данными ультразвукового исследования.

Таблица 4

Содержание гонадотропных и половых гормонов у обследованных подростков

Гормоны	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,92±0,19	1,87±0,16
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/л	5,52±0,8	3,49±0,29
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/л	6,07±1,1	4,64±0,22
Эстрадиол, пг/мл	75,79±18,3	41,2±8,5
Прогестерон, нмоль/л	4,69±1,96	12,9±2,51
Пролактин, мМЕ/л	513,4±17,3	319,2±18,5

В табл. 5 представлена характеристика менструальной функции у девочек основной и контрольной групп до и после лечения. Представленные данные свидетельствуют, что включение растительного препарата «Дисменорм» в комплексную терапию расстройств менструальной функции у подростков позволило добиться нормализации менструального цикла у 31 (46%) девочки. Гипоменструальный синдром сохранился у 13 (27%) девочек. Рецидивы ювенильных маточных кровотечений не наблюдались ни у одной из обследованных.

Таким образом, нарушение менструальной функции в период ее становления является следствием воздействия различных повреждающих факторов. Разнообразие клинических форм указанных нарушений требует дифференцированного подхода к выбору методов коррекции. Показания к назначению гормональных препаратов, длительность их приема в подростковом возрасте должны быть четко обоснованы. Включение в комплексную терапию препарата «Дисменорм» способствовало повышению эффективности проводимой лечебно-профилактической тера-

Таблица 5

Характеристика менструальной функции у девочек до и после лечения

Форма нарушения	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперполименорея, полименорея, пройоменорея	12	25	2	4,2	7	35	3	15
Ювенильные кровотечения	3	6,3	0	0	3	15	1	5
Олигоменорея, опсоменорея	22	45,8	13	27	8	40	5	25

пии, позволило избежать использования гормональных средств у большинства девочек с нарушением менструального цикла. Применение указанного препарата в практике подростковых гинекологов представляется достаточно перспективным и требует дальнейшего исследования.

Использованная литература

1. Болдырева Е. Н., Уварова Е. В. // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 7, № 4.— С. 48—52.
2. Гуркин Ю. А. // Журн. акушерства и женских болезней.— 2000.— Т. 69, № 3.— С. 55—58.
3. Кокolina В. Ф. Гинекология детского и подросткового возраста.— М., 2006.
4. Кудина О. Л. Современные методы коррекции нарушения менструального цикла у девочек-подростков: Методич. пособие.— Минск, 2010.
5. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. // Гинекология.— 2003.— Т. 5, № 4.— С. 1—6.
6. Савельева И. С., Белохвостова Ю. Б. // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов.— 1997.— № 4.— С. 111—116.
7. Тагиева Т. Т. // Гинекология.— 2005.— Т. 7, № 3.— С. 141—144.
8. Традиционные и нетрадиционные методы лечения: Справочник / Ю. Ю. Елисеев, Н. И. Зрячкин, О. И. Антипова и др.— М., 2004.
9. Корсун В. Ф., Кухарский П. С., Корсун С. В. Фитотерапия в гинекологии: Методич. пособие.— М., 2001.
10. Фитотерапия с основами клинической фармакологии: Справочник / Под ред. В. Г. Кукеса.— М., 1999.
11. Ярославский В. К., Кутушева Г. К., Гайдуков С. Н. и др. // Материалы пленума межвед. науч. совета по акуш. и гинец. РАМН и Всерос. научно-практ. конф.— М., 1995.— С. 118.

Поступила 03.12.14.

CLINICAL EFFICACY OF DYSMENORM IN ADOLESCENT COMPLEX MANAGEMENT FOR MENSTRUAL CYCLE DISORDERS

L. F. Mozheiko, I. A. Guzey

The article presents results of examinations of adolescent girls with various disorders of the menstrual cycle, an analysis of their causes, the possibilities for the young patients rehabilitation. The clinical efficacy of Dysmenorm in preventing the menstrual function disorders in adolescence has been assessed.

Key words: menstrual cycle disorders, adolescent girls.

Адрес для корреспонденции:

Можейко Людмила Федоровна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220013, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. (8-017) 331-69-26.



В. Н. МИНЕЕВ

DIAGNOSIS EX JUVANTIBUS — МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Usus efficacissimus rerum omnium magister (Практика — лучший наставник во всех делах).

Известный отечественный клиницист профессор С. А. Гиляревский в монографии «О диагностике» (1953) [9], описывая вкратце исторический путь развития этого учения, упоминал, что «когда-то медицина не являлась специальной отраслью знания, которой овладевали определенные люди; она была всеобщим достоянием. Известно, что у древних ассирийцев существовал обычай выводить заболевшего на дорогу; каждый проходящий мог исследовать больного и дать ему совет».

Даже трудно представить, как далеко ушла современная медицина и диагностика, которая уточняет диагноз на молекулярном уровне.

Тем не менее, хотя и меняется практически с каждым годом уровень медицины, улучшается подготовка врачей, внедряются в практику новые методы обследования, остается сама проблема диагностических ошибок, анализу которых посвящена большая литература. Анализируются как принципиальные логические причины ошибочных диагнозов [38], так и происхождение ошибок в конкретных областях медицинской практики (пульмонологии [8], неврологии [14] и т. п.) и конкретных случаях с неправильной оценкой данных обследования больных.

Известное латинское изречение «Qui bene diagnoscit, bene curat» как никогда актуально в современной медицине, ибо диагностические и лечебные возможности резко возросли.

Что касается диагностики, то академик М. В. Чернуцкий [46], касаясь хода диагностических построений по способу построения и обоснования диагноза, различал: *прямой диагноз*, *дифференциальный диагноз* (*diagnosis differentialis*), *диагноз путем наблюдения* (*diagnosis ex observatione*), а также *диагноз по лечебному эффекту* (*diagnosis ex juvantibus*).

Остановимся на диагнозе *ex juvantibus* (лат. *juvo* — помогать, облегчать, быть полезным). Этот способ диагностики в настоящее время считается утратившим в значительной мере свое значение прежде всего в связи с бурным совершенствованием диагностических методов. Однако анализ данных клинических наблюдений и опыта применения диагноза *ex juvantibus*, опубликованных в литературе, позволяет полагать, что и

на современном этапе развития клинической медицины есть совершенно четкое место для такого диагноза на основе эффективного лечения.

Если все же рассматривать любой диагноз, даже самый «точный» в качестве диагностической гипотезы, а это необходимо делать во всех случаях, то именно эффективность соответствующего лечения доказывает эту гипотезу как состоятельную и рационально обоснованную или опровергает ее. Согласно определению, *diagnosis ex juvantibus* — это диагноз заболевания, который устанавливается на основании безусловно благоприятного результата определенного, особенно специфического для данной патологии лечения [46].

Поэтому, исходя из формального подхода к определению диагноза *ex juvantibus*, любой диагноз с последующим соответствующим эффективным лечением можно было бы рассматривать в широком смысле как *diagnosis ex juvantibus*. Речь, конечно, идет о диагностике болезней, для которых разработано эффективное лечение.

Рассмотрим области применения *diagnosis ex juvantibus* в клинической практике. Заключение о диагнозе с помощью лечения — старейшая форма распознавания болезни. Интересно, что отношение к приему диагностики *ex juvantibus* варьирует в чрезвычайно высокой степени: от полного отрицания («порочный способ диагностики» [29]) до применения этого приема как «адекватного лечебно-диагностического мероприятия!» в труднейшей клинической ситуации [17].

Несомненно, как считают в подобных случаях, истина посередине. А точнее, это также несомненно: применение диагностического приема *diagnosis ex juvantibus* имеет свою диагностическую «нишу», свою область применения.

Рассмотрим наиболее характерные примеры применения *diagnosis ex juvantibus* в различных разделах медицины. При поиске в Интернете (PubMed) по ключевым словам: *diagnosis ex juvantibus* — на настоящий момент найдена 51 работа, где применяли этот метод диагностики. Любопытно, что большинство исследований выполнено в европейских клиниках (Германия, Италия, Россия, Франция), меньше работ из Японии. В этом списке работа 1988 г. группы американских исследователей — широко цитируемая в области изучения механизмов патогенеза и индивидуализации лечения артериальной гипертензии: «*Diagnosis ex juvantibus. Individual response patterns to drugs reveal hypertension mechanisms and simplify treatment*» (J. H. Laragh, B. Lamport, J. Sealey, M. H. Alderman, 1988) [53].

Тематика зарубежных работ (недоступных, кстати, для подробного анализа из-за отсутствия как резюме, так и самих работ в Интернете), где применялся метод *ex juvantibus*, практически ничем не отличалась от тематики работ отечественных ученых (дифференциальная диагностика системных заболеваний соединительной ткани, анемий, туберкулеза, инфекционных

заболеваний, применение глюкокортикоидов с целью диагностики *ex juvantibus* и т. п.).

Рассмотрение проблемы «*diagnosis ex juvantibus*» начнем с трактовок ее отечественными учеными. Так, в упомянутой работе И. Н. Осипова и П. В. Копнина «Основные вопросы теории диагноза» [29], написанной в 1951 г., диагностический процесс в целом рассматривается в свете его исторического развития. Это весьма полезная для врачей книга по теории диагноза, содержащая интересные размышления о ходе диагностического процесса, что сопровождается яркими клиническими примерами. В частности, отдельный раздел посвящен логическим ошибкам приема диагностики *ex juvantibus*. Одной из них является ошибка, которая возникает вследствие смешения причинной зависимости с временной, что в логике называется рассуждением по способу «*post hoc ergo propter hoc*» — «после того значит вследствие того». Тем не менее авторы [29] признаются, что «конечно, бывают отдельные случаи, когда врач, применяя метод *ex juvantibus*, ставит правильный диагноз, но это только отдельные случаи и притом нередко такие, когда фактически правильный диагноз был установлен врачом еще до назначения того или иного лечения». С этим утверждением можно согласиться, одновременно необходимо подчеркнуть, что авторы [29] рассматривают проблему лишь в общем теоретическом плане, что не позволяет учитывать целый ряд специфических клинических ситуаций. Именно в этих трудных для диагностики ситуациях (некоторые будут рассмотрены ниже) метод *ex juvantibus* может принести по терминологии авторов [29] «удачу лечения».

Не менее интересна и полезна монография С. А. Гиляревского «О диагностике», изданная в 1953 г. [9], где рассматриваются вопросы диагностики в плане исторического развития. По мнению автора [9], принцип *therapiae ex juvantibus* утрачивает свое значение, учитывая неспецифичность фармакологического действия применяемых в то время лекарств, хотя отмечает, что некоторые врачи еще пользуются этим принципом лечения для установления диагноза в неясных клинических ситуациях.

В том же 1953 г. вышел классический учебник академика М. В. Черноруцкого «Диагностика внутренних болезней» [46] — настоящее руководство, адресованное не только студентам, но и врачам. В этом руководстве М. В. Черноруцкий рассматривает *диагноз по лечебному эффекту (diagnosis ex juvantibus)* наряду с другими классическими способами построения диагноза современной клинической медицины (прямой, дифференциальный, *путь наблюдения*).

Важно, что почти через полвека в 2011 г. в монографии «Логика клинического диагноза» В. И. Одинок и В. В. Тыренко [28], обсуждая логику подтверждения предварительного диагноза, среди методов диагностики называют наравне с другими так называемый «*терапевтический*» (*diagnostica ex juvantibus*) метод. Под ним подразумевается, как отмечают авторы [28], наличие высокоэффективного и высокоспецифичного препарата для лечения конкрет-

ного заболевания, при назначении которого наблюдается быстрый и отчетливый лечебный эффект.

В этом отношении интересно, что одним из диагностических критериев ревматизма Киселя—Джонса—Нестерова (основных или больших), как хорошо известно, является эффективность терапии антиревматическими препаратами *ex juvantibus*, проводимой в течение 3—5 дней [16, 26].

Что касается ревматологии, то диагностический прием *ex juvantibus* применяется в этом разделе медицины достаточно широко, особенно в случаях ранних стадий заболеваний и неясных в диагностическом плане. Так, в частности, при анкилозирующем спондилоартрите (анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева) с успехом может применяться *diagnosis ex juvantibus* [32]. По данным профессорской клиники РГМУ им. Н. И. Пирогова [32], на ранних стадиях анкилозирующего спондилоартрита в диагностическом плане большое значение придается диагностике *ex juvantibus*. У этих больных среди множества нестероидных противовоспалительных средств наиболее эффективны производные индола и пиразолоновые производные. Отсутствие клинического эффекта на фоне даже недельного приема индометацина или бутадiona позволяет усомниться в диагнозе анкилозирующего спондилоартрита [32].

Принцип диагностики *ex juvantibus* использовался, например, при периартрите плечевого сустава — группе заболеваний околосуставного аппарата плечевого сустава, различных по этиопатогенетической и клинической картине [44]. Периартрит плечевого сустава встречается более чем у 10% больных, посещающих артролога или ревматолога. «Боль в плече — трудная для диагностики, трудная для лечения и трудная для объяснения места возникновения патология», — писал Е. А. Codman в 1934 г. (цит. по [44]). Следующая цитата взята из работы Н. А. Хитрова [44]: «Больной с длительно протекающим болевым синдромом в области плеча обходит всех специалистов и в итоге становится ... «беспризорным» П. А. Бадюл (1951)».

Таким образом, при подходе к лечению периартрита плечевого сустава следует вычленять среди обилия нозологических форм из них, в патогенезе которых «превалируют процессы иммуновоспалительного характера, что прекрасно многократно подтверждено *ex juvantibus* нестероидными противовоспалительными препаратами и локальной стероидной терапией» [45].

Как известно, диагноз ревматической полимиалгии — этой нередкой болезни — является трудным, необходима дифференциальная диагностика и прежде всего с опухолевыми процессами различной локализации [27]. Часты диагностические ошибки. Нередко онкологический поиск затягивается, сопровождается многочисленными, иногда обременительными для больного исследованиями (ФГС, ректороманоскопия, колоноскопия, КТ органов брюшной полости и т. д.) [39]. При этом отсутствие изменений внутренних органов при сохраняющейся, нередко нарастаю-

щей симптоматике негативно влияет на психику больного и его взаимоотношения с врачом.

В этой сложной ситуации приходится часто с диагностической целью прибегать к терапии преднизолоном *ex juvantibus*: если нет эффекта от глюкокортикоидов, то необходимо искать другое заболевание [39]. Отметим, что лечение ревматической полимиалгии осуществляется преднизолоном. Больные «оживают» уже на следующий день после приема небольших доз преднизолона, а через 2—4 нед наступает клинико-лабораторная ремиссия заболевания [27].

Вопрос о применении глюкокортикоидов в качестве лекарств для диагностики *ex juvantibus* должен решаться с максимальной осторожностью. Так, в лекции «Глюкокортикоиды в ревматологии» на Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, академик РАМН А. Б. Зборовский подчеркнул, что «глюкокортикоиды должны назначаться по строгим показаниям, диагноз конкретного заболевания не должен вызывать сомнения, недопустимо использовать глюкокортикоиды в качестве лечения *ex juvantibus*» [13]. В то же время, опыт Института ревматологии РАМН (В. А. Насонов, Я. А. Сигидин), по данным А. Б. Зборовского [13], свидетельствует о том, что в последние годы наблюдается тенденция к более смелому использованию небольших доз кортикостероидов. Это бывает необходимо в ситуации, когда, например, ревматоидный артрит начинается атипично, быстро прогрессирует, значительно ухудшается самочувствие больного и возникает необходимость в назначении глюкокортикоидов с самого начала [13].

К слову сказать, по мнению профессора-ревматолога Н. В. Чичасовой, много лет занимавшейся проблемами ревматологических заболеваний, терапия ревматоидного артрита — болезни с неизвестной этиологией, чрезвычайно сложным многокомпонентным патогенезом, — в течение многих лет осуществлялась по сути *ex juvantibus* [47].

В. Г. Барскова (известный специалист в области изучения подагры) и академик В. А. Насонова [5], обсуждая дифференциальную диагностику подагры и ревматоидного артрита, отмечали, что дополнительным критерием при недоступности анализа синовиальной жидкости (для проведения поляризационной микроскопии в целях поиска кристаллов и выявления ревматоидного фактора) может явиться критерий *ex juvantibus*: назначение НПВП или глюкокортикоидов внутрисуставно полностью купирует подагрический артрит (в отличие от ревматоидного). Кроме этого, как отмечают авторы [5], в начале болезни (подагра) ответ на противовоспалительную терапию может считаться признаком *ex juvantibus*.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее широко применяемой группой выбора, пришедшей на смену колхицину, в терапии острого приступа подагры. Ранее быстрый эффект от колхицина считался дополнительным диагностическим признаком, однако таковой

отмечается в случае назначения его в первые сутки и даже первые часы после развития приступа.

Любопытно, что терапевтический эффект колхицина (доказательство «*ex juvantibus*» [25] входит в состав дифференциально-диагностических признаков (Н. Brunner и соавт., 1983) периодической болезни (лихорадка до 38—39°C; абдоминалгии; плеврит; суставные проявления; эризипелоидная эритема; амилоидоз; отягощенный семейный анамнез; географическое происхождение; ненужные оперативные вмешательства; спленомегалия).

Кстати, Е. Ф. Махнырь [25] отмечает, что периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, совсем недавно считалась редкой патологией, которая в основном наблюдается у народов средиземноморского бассейна (армяне, евреи и арабы), однако в настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости и расширению географии распространения данного заболевания. В работе [25] приводится интересный клинический пример периодической болезни (больной М., 36 лет, болеющий с 8-летнего возраста, неоднократно консультирован хирургом по поводу пароксизмов болей в животе).

Диагноз периодической болезни был выставлен на основании анализа клинико-лабораторной картины заболевания, включая четкий положительный эффект колхицина *ex juvantibus*. Через 2 сут пациент жалоб не предъявлял и вернулся к обычной трудовой деятельности. При наблюдении больного в течение года не отмечено рецидивов заболевания [25].

По современным представлениям, периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, входит в группу так называемых аутовоспалительных заболеваний, которые достаточно редко встречаются и являются чрезвычайно сложными для диагностики и лечения ввиду выраженного полиморфизма проявлений и недостаточной информированности о них врачей различных специальностей.

Несколько слов об аутовоспалительных синдромах. Эта проблема освещена в интересной статье «Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии» в журнале «Педиатрия» за 2012 г. [33]. В статье приводится определение синдрома: аутовоспалительные заболевания/синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) — ABC/ HAIDS — гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [33]. Распознавание этих синдромов представляет большие диагностические трудности, с которыми могут в реальной клинической практике столкнуться педиатр, ревматолог и врачи других специальностей [33]. При этом своевременная верификация этих заболеваний крайне трудна.

Установлено, что заболевания, входящие в состав аутовоспалительных синдромов человека, чаще все-

го дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и являются поэтому педиатрической проблемой. В то же время эти заболевания могут начинаться и у взрослых или, дебютируя у детей, сопровождать больного на протяжении многих лет жизни [33].

Ведущий признак аутовоспалительных синдромов — рецидивирующий лихорадочный синдром, по выражению авторов [33], являющийся интригующей и загадочной проблемой, волнующей умы исследователей не одно поколение. Именно он представляет сложную дифференциально-диагностическую задачу даже для опытного клинициста и нередко для своего решения требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов различного профиля [33].

Если семейная средиземноморская лихорадка является самым распространенным из аутовоспалительных синдромов, то так называемый недифференцированный аутовоспалительный синдром встречается у детей сравнительно редко. Среди детей с аутовоспалительными синдромами встречаются больные с длительно сохраняющимися периодическими лихорадочными приступами, у которых, несмотря на проводимое в стационаре комплексное обследование, осуществляемое с использованием диагностического алгоритма, представляющего исключение большой группы заболеваний, в том числе инфекционных и сопровождающихся рецидивирующим типом лихорадки, а также туберкулеза, онкогематологических и ревматических заболеваний, верифицировать диагноз не представляется возможным даже для опытного клинициста [33].

Вопрос о целесообразности назначения терапии больным недифференцированным аутовоспалительным синдромом сложный, должен решаться индивидуально у каждого пациента, нередко с участием ряда специалистов. При общем удовлетворительном состоянии ребенка, когда у него уже исключен развернутый спектр заболеваний, таких как генерализованная инфекция, туберкулез, онкологический процесс и др., и его здоровью ничто не угрожает, от лечения временно можно воздержаться. У ряда больных целесообразным представляется назначение терапии *ex juvantibus* [33]. Использование отдельных групп препаратов оправдано у каждого конкретного больного. Так, при подозрении на ревматическую природу заболевания возможно в качестве терапии *ex juvantibus* [33] применить глюкокортикоиды в небольших дозах, коротким курсом. При подозрении на туберкулезную инфекцию по согласованию с фтизиатром назначается туберкулостатическое лечение. Характер ответа на ту или иную терапию (является ли ребенок ответчиком или нет) служит дополнительным признаком, приближающим к правильному диагнозу. При этом дальнейшее обследование и наблюдение должно быть продолжено [33].

Таким образом, применение метода диагностики *ex juvantibus*, как полагают, может помочь в установлении характера патологического процесса в трудной клинической ситуации у больных с аутовоспалительными синдромами, в частности с недифференцированным аутовоспалительным синдромом.

Представляет большой интерес интервью «Сепсис глазами врача-практика» с Л. А. Харченко, директором Украинского медицинского центра интенсивной терапии сепсиса, который рассказал о трудностях дифференциальной диагностики сепсиса, о наиболее часто встречающихся «клинических масках сепсиса, о которых должны помнить врачи, проводя дифференциальную диагностику [43], в частности с использованием методики *ex juvantibus*.

Наиболее часто встречающиеся «клинические маски» сепсиса — это прежде всего системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования и гематологические заболевания. При этом «львиную долю» в структуре причин лихорадки неинфекционного генеза, обуславливающих ошибочное установление диагноза «сепсис», занимают системные заболевания соединительной ткани [43]. Иногда таким больным вообще не удается установить точный диагноз даже после проведения практически всех возможных диагностических обследований и консультаций авторитетных специалистов. В таких ситуациях зачастую приходится назначать терапию глюкокортикостероидными гормонами *ex juvantibus* [43].

Автор вспоминает случай, когда после анализа всех выписок из истории болезни был сделан вывод о неинфекционной природе лихорадки и сразу же были отменены все антибиотики больному, непрерывно принимавшему их в течение 5 мес (!), впоследствии был получен прекрасный клинический эффект от назначения глюкокортикостероидов [43].

Еще один раздел медицины, где применяется метод *ex juvantibus*, — это туберкулезные поражения органов, в частности, поражение органов мочеполовой системы. Так, на основе диагностики *ex juvantibus* разработано изобретение для дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифического воспаления почек [22]. При изменении в анализах мочи проводится терапия *ex juvantibus* с применением флемоксина, цефобида в сочетании с фурадономом. При положительном эффекте диагностируют неспецифическое воспаление почек.

В методических рекомендациях, изданных в 2001 г. Минздравом России [20], описан способ поэтапной дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний почек. На первом этапе в результате 10 сеансов локальной низкоинтенсивной лазерной терапии осуществляется провокация обострения торпидного туберкулезного воспаления в почках. При появлении лейкоцитурии или эритроцитурии и уменьшении абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови на 18% и более диагностируется активный нефротуберкулез. При исходной лейкоцитурии или пиурии, а также сохранении мочевого синдрома без динамики после лазерного воздействия проводится терапия *ex juvantibus* 1- и 2-го типов [20].

Терапия *ex juvantibus* 1-го типа означает применение комплексной антибактериальной терапии: антибиотик пенициллинового ряда (флемоксин сольют) или цефалоспорины (цефобид, офрамекс) в сочетании

с фурадоном [20]. При неэффективности или плохой переносимости пенициллинотерапии показано применение ранкотрима. Перечисленные препараты оказывают бактерицидное действие на основные виды банальной микрофлоры, не тормозя в то же время рост микобактерии туберкулеза, и, следовательно, не влияют на бактериологическую диагностику [20]. Неоправданно широкое применение на первых этапах препаратов группы тетрациклина, фторхинолонов. По мнению авторов, они затушевывают клинические проявления мочевого туберкулеза и препятствуют своевременному его распознаванию.

Если же подкожная провокационная проба не позволяет достоверно диагностировать туберкулез, эффект от терапии *ex juvantibus* 1-го типа отсутствует, а клиничко-рентгенологические данные малоубедительны, больному показано проведение терапии *ex juvantibus* 2-го типа — назначение 2 противотуберкулезных препаратов узконаправленного действия — изониазида и этамбутола в обычных дозировках сроком на 2 мес. Получение отчетливой положительной динамики свидетельствует о туберкулезной этиологии процесса и требует изменения схемы лечения на стандартную и проведения всего комплекса этиопатогенетических мероприятий [20].

По данным авторов методических указаний [20], проведение лечения *ex juvantibus* позволяет дополнительно у 63,5% больных установить правильный диагноз, причем у больных, у которых иные диагностические подходы были исчерпаны. Чрезвычайная важность установления правильного диагноза латентного текущего нефротуберкулеза обусловлена тем, что, во-первых, в настоящее время заболеваемость всеми формами туберкулеза, в том числе туберкулезом почек, стремительно возросла. Во-вторых, среди впервые выявленных больных нефротуберкулезом преобладают (65—80%) лица с запущенными формами заболевания. Одной из причин этого является отсутствие патогномичных признаков нефротуберкулеза, что существенно затрудняет своевременную диагностику [20].

Сложную проблему составляет также диагностика туберкулеза кожи [48]. В первую очередь это касается ранней диагностики заболевания, еще не имеющего развернутой клинической картины. В случае поражения кожи до момента появления характерных клинических симптомов и лабораторных признаков могут проходить месяцы и годы [48]. Другую проблему представляют атипичные, стертые и сочетанные поражения кожи, трудно отличимые от неспецифических дерматозов. Все это приводит к тому, что необходимость назначения пробного лечения *ex juvantibus* во фтизиодерматологии возникает достаточно регулярно и является неизбежной [48].

В работе (весьма интересной и важной) авторы показали, что назначение пробной терапии позволяет в 18,5% случаев подтвердить этиологическую принадлежность нетипичных кожных высыпаний к туберкулезу на ранних стадиях патогенеза [48]. При этом авторами на основании собственного опыта и данных

литературы сформулированы основные требования к методике проведения диагностики *ex juvantibus* при подозрении на туберкулезные поражения различной локализации.

Вполне обосновано применение диагностики *ex juvantibus* в затруднительных случаях при дифференциации туберкулеза легких и пневмонии. По мнению А. И. Борохова и Л. Г. Дукова [8], терапии *ex juvantibus* в подобной ситуации отводится чуть ли не первостепенное место. Авторы приводят данные о том, что диагностика *ex juvantibus* целесообразна у каждого 3-го больного, а у каждого 4-го она сыграла решающую роль в разграничении туберкулеза легких и пневмонии. По их мнению [8], диагностика путем оценки результатов пробной терапии получила всеобщее признание, она доступна и безопасна. Ссылаясь на данные М. С. Греймер и соавт. [10], А. И. Борохов и Л. Г. Дуков отмечают, что за короткий срок подобная диагностика позволяет определить общую направленность процесса и облегчает диагностику у 1/2(!) больных туберкулезом и почти у 50% больных пневмониями.

Трудный клинический случай, связанный с диагностикой рецидивирующего диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации у женщины 37 лет, госпитализированной в терапевтическое отделение ЦНИИ туберкулеза [36]. При обследовании микобактерии туберкулеза в мокроте при многократном исследовании не были обнаружены. При ФБС обнаружены пигментные пятна и рубцовые изменения на слизистой I, II, III, VIII бронхов справа и IV, V, VI бронхов слева. Пациентке назначена терапия *ex juvantibus* четырьмя противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), которую пришлось прервать из-за развившегося лекарственно-индуцированного экзогенного аллергического альвеолита (пневмонита), что стало причиной сомнений в правильности диагноза. Через 6 мес больная при повторном ухудшении состояния вновь была госпитализирована. При микроскопии осадка бронхоальвеолярного лаважа и материала браш-биопсии слизистой оболочки бронха обнаружено множество микобактерий туберкулеза. Пациентке вновь назначена противотуберкулезная терапия, которая была успешной, что доказывало правильность выставленного диагноза диссеминированного туберкулеза и правильность предпринятого в самом начале лечения *ex juvantibus* противотуберкулезными препаратами [36].

Активными сторонниками важной роли диагностики *ex juvantibus* для распознавания туберкулеза легких являлись Б. П. Александровский и А. М. Баренбойм [4], представившие основные принципы дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний в интересной монографии «Дифференциальная диагностика в пульмонологии».

Касаясь пневмоний, необходимо отметить, что в практике врача могут встречаться пневмонии весьма редкого происхождения, в частности сифилитического.

В целом сифилис относится к заболеваниям, требующим от клинициста знания широкого круга различных дисциплин и особой осторожности. Иллюст-

рацией может служить крылатое выражение Ослера: «Кто знает сифилис, тот знает медицину» (цит. по [50]). Уже при ранних формах сифилиса сифилитическая инфекция может сопровождаться поражением различных органов и систем, особенно часто нервной системы, печени, желудка, почек.

Я. И. Бондаревский считает, что раннее поражение внутренних органов при сифилитической инфекции развивается чаще, чем диагностируется. Тем более, что клиническая картина заболеваний внутренних органов, пораженных сифилитической инфекцией, каких-либо специфических, свойственных только сифилису, симптомов практически не имеет. Это нередко становится причиной диагностических ошибок [6].

В литературе описан случай остро протекавшей сифилитической очаговой пневмонии с плевральным выпотом у больной Н., 30 лет [18]. Назначенная сразу же в диагностическом отделении противотуберкулезного диспансера антибактериальная терапия цефазолином и гентамицином была неэффективна, состояние больной ухудшалось. Лишь через 2 нед после госпитализации назначен пенициллин и только после получения результатов исследования крови на реакцию Вассермана (на 12-й день лечения). При повторном детальном осмотре кожных покровов на подошвах обнаружена папулезная сыпь — одно из типичнейших, почти патогномичных проявлений вторичного сифилиса. Пенициллинотерапия быстро привела к значительному улучшению состояния и уменьшению инфильтративных изменений в легких.

Больные с нераспознанным сифилисом легких чаще всего госпитализируются с диагнозом острой пневмонии или туберкулеза легких. В этой связи не утратил своего значения афоризм: «Лучший способ распознать сифилитические пневмонии — это помнить об их существовании» (цит. по [18]).

С. В. Корниенко и соавт. подчеркивают, что пробное лечение (*ex juvantibus*) может быть назначено при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, нервной системы, органов чувств, опорно-двигательного аппарата и т. п., когда не представляется возможным быстро подтвердить диагноз убедительными лабораторными данными, а клиническая картина не позволяет исключить наличие сифилитической инфекции [18].

Еще один клинический случай, связанный с поражением сифилисом внутренних органов, приводит Я. И. Бондаревский [6]. Автор описывает случай поражения сифилисом желудка у больной К., 19 лет, студентки. Она находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении и в связи со слабо положительной реакцией Вассермана направлена на обследование к венерологу. При обследовании больной клинических проявлений сифилиса на коже и видимых слизистых не отмечено. Начата терапия *ex juvantibus* по поводу предполагаемого раннего сифилиса с поражением желудка (гастросифилиса). Лечение оказалось эффективным: больная прибавила в массе 12 кг (61 кг), исчезли диспепсические жалобы, восстановились сон и аппетит. По наблюдениям Я. И. Бондаревского, у 6,5%

больных ранним скрытым сифилисом имеются поражения внутренних органов (желудок, печень, почки и т. д.). В этих случаях у ряда больных отмечены серонегативные формы сифилиса, поэтому роль терапии *ex juvantibus* в диагностике указанных форм сифилиса имеет большое значение [6].

Довольно часто к диагностике *ex juvantibus* прибегают в паразитологии, в частности при диагностике чесотки как у взрослых [35], так и у детей [37]. Трудно представить практического врача, не сталкивающегося в своей повседневной работе с чесоткой. Дерматологам приходится помнить о ней практически ежедневно, проводя дифференциальный диагноз между различными зудящими дерматозами [35]. Следует учитывать отсутствие улучшения при лечении кортикостероидными и антигистаминными препаратами, а также достаточного эффекта от традиционной противочесоточной и антимикробной терапии. В этом случае возможна постановка диагноза по положительному эффекту специфической акарицидной терапии [37]. Так, исчезновение зуда после 1-й обработки противочесоточными препаратами по установленной схеме и разрешение высыпаний к концу недели являются диагностическим критерием наличия у больного чесотки [35].

Диагностика *ex juvantibus* в паразитологии применяется также при дифференциальной диагностике мочевого трихомониаза [34], эхинококкоза, токсокароза, нейроцистицеркоза у детей [19].

Хорошо известно назначение хинина для диагностики малярии *ex juvantibus* в затруднительных случаях. С появлением штаммов возбудителей малярии, резистентных к хлорохину и другим химиотерапевтическим препаратам, хинин вернулся в качестве средства для лечения. Однако подчеркивается, что при использовании этого метода требуется большая осторожность [24]. Во-первых, применяя длительно и безрезультатно хинин, можно упустить время для иного лечения; во-вторых, хинин может ввести в заблуждение, оказывая временное облегчающее действие и при немалярийных состояниях [24].

Тем не менее, по утверждению Д. Дж. Плорда, Н. Дж. Уайта [31], отсутствие эффекта от лечения хинином является веским доводом против диагноза малярии.

Подход к диагностике с использованием приема *ex juvantibus* достаточно широко используется в кардиологии. Классическим примером адекватности этого приема является применение нитратов, прежде всего нитроглицерина, для диагностики ишемической болезни сердца.

В 1988 г. вышла публикация группы авторов (J. H. Laragh, B. Lampert, J. Sealey, M. H. Alderman) [53] в журнале «Hypertension», где была подчеркнута высокая гетерогенность больных с артериальной гипертензией как по механизмам патогенеза, так и по ответу на антигипертензивную терапию. Авторы предложили стратифицировать больных по группам в зависимости от ответа на ту или иную группу препаратов, что должно, по их мнению, отражать конкретные механизмы, лежащие в основе артериальной гипер-

тензии у конкретных больных. В определенном смысле, как отмечают авторы, подобный подход является своего рода установлением диагноза патогенетических механизмов с помощью метода *diagnosis ex juvantibus*.

Важно, что в литературе последних лет, посвященной диагностике механизмов и подбору индивидуального лечения при артериальной гипертензии, практически всегда цитируется указанный методический подход. Имеется, в том числе, ссылка на работу J. H. Laragh и соавт. и в исследовании M. J. Brown [51], опубликованном в журнале «Heart», с интересным названием: «Matching the right drug to the right patient in essential hypertension», что в свободном переводе может означать: «Правильное лекарство — правильному больному с эссенциальной гипертензией». В этой статье прослеживается идея: от эффективного лекарства к точному патогенетическому диагнозу.

Можно было бы назвать подобный подход аналогичным подходом к классификации бронхиальной астмы (весьма гетерогенному заболеванию) по клинико-патогенетическим вариантам, который разработан и развивается членом-корреспондентом РАМН профессором Г. Б. Федосеевым. Кстати, необходимо отметить, что в своей лекции для студентов и врачей по теории диагностического процесса Г. Б. Федосеев упоминает о *diagnosis ex juvantibus* как о диагностическом методе, который может помочь в трудной клинической ситуации. Хотя можно согласиться с Г. Б. Федосеевым и К. Н. Крякуновым, что все реже при современном уровне обследования применяется терапия *ex juvantibus* [41]. Тем не менее в клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Чернуцкого не раз приходилось прибегать к *diagnosis ex juvantibus* в неясных клинических ситуациях.

У больных с аллергическим механизмом патогенеза (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит и ряд других) нередко приходится прибегать к уточнению патогенетических механизмов, назначая антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток. Эффективность метода специфической иммунотерапии у ряда больных бронхиальной астмой достаточно прямо указывает на аллергический (атопический) генез заболевания.

В интересном обзоре S. Hunskaar и R. T. Fosse [52], посвященном профилактике, диагностике и лечению аллергии у лабораторных животных, подчеркивается значение *diagnosis ex juvantibus* в случаях, когда неубедительны результаты специальных тестов (prick-тест, RAST и др.).

Diagnosis ex juvantibus как метод применяется и в гастроэнтерологии. Несомненно, что этот метод используется при диагностике целиакии. Клиническая диагностика целиакии сама по себе достаточно сложна, что объясняется неспецифичностью клинических проявлений, наличием других заболеваний, имеющих сходную симптоматику, и крайне затруднена без дополнительных методов исследования [11].

На первом (клиническом) диагностическом этапе врачи должны осуществлять тщательный отбор пациентов из групп риска наличия целиакии.

Второй (лабораторный) диагностический этап базируется на иммуноферментном анализе ELISA с определением специфических серологических биомаркеров целиакии — антител к глиадину (только для тех регионов, в которых нет других диагностических возможностей!), тканевой трансглутаминазы и антител к дезаминированным пептидам глиадина.

Третий этап базируется на анализе состояния слизистой оболочки тонкой кишки у лиц с позитивными результатами серологического исследования. Для этого проводится верхняя эндоскопия с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в ее залуковичном отделе.

Таким образом, диагностика целиакии характеризуется каскадностью. Золотым стандартом был и остается комплексный анализ с выявлением диагностических титров специфических для целиакии антител в комбинации с характерными морфологическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, выявленными в биоптатах.

Тем не менее допускается возможность постановки диагноза, основанного на проведении какого-то одного из представленных диагностических этапов [11]. Так, для регионов, в которых проведение второго и третьего этапов исследования невозможно, допускается постановка предположительного диагноза целиакии с назначением пробного лечения и последующей оценкой клинической (лабораторной) динамики заболевания. В таких случаях врач, выставя предположительный диагноз целиакии, назначает больному пробную безглютеновую диету на 1—2 года с последующей оценкой клинической и/или лабораторной динамики. Важнейшим диагностическим критерием глютенной энтеропатии в таких случаях является обратное развитие клинических/лабораторных (серологических)/морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки с восстановлением ее структуры в ответ на специфическое лечение (строгая безглютеновая диета) в течение 1—2 лет [11].

Однако следует подчеркнуть, что даже при всей очевидности адекватности и эффективности диагностики целиакии с помощью *ex juvantibus* необходимо соблюдать осторожность, особенно у детей раннего возраста [30]. Так, необходимо помнить, что обследование ребенка при подозрении на целиакию как серологическое, так и морфологическое, должно быть обязательно проведено на фоне обычной диеты! Назначение безглютеновой диеты *ex juvantibus* недопустимо и сильно затрудняет, а порой делает невозможным дальнейшую верификацию диагноза и требует проведения провокационных проб в последующем.

Синдром раздраженного кишечника считается одним из распространенных заболеваний органов пищеварения. В настоящее время программа лечения синдрома раздраженного кишечника включает два этапа: первичный курс (диагностика *ex juvantibus*) и последующую базовую терапию [1]. Целью первичного курса лечения являются устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза, что исключает необходимость даль-

нейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. В этом случае продолжительность первичного курса лечения составляет не менее 6—8 нед, а базовая терапия проводится на протяжении 1—3 мес и более [1].

Нередко диагноз достаточно широко распространенной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) подтвердить не удается. Так, например, гастроэзофагеальный рефлюкс, по данным pH-мониторинга, не выявляется в 36,8% случаев, хотя определяющим фактором в выборе лечения является констатация присутствия этого рефлюкса [7]. Этот вопрос может быть решен терапией *ex juvantibus* — назначением антисекреторного препарата. Для решения данного вопроса представляют интерес альгинаты — препараты с ожидаемым быстрым действием. Разработан соответствующий тест, который обладает высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику этого широко распространенного заболевания [7].

Интересно, что современные антациды, наряду с рядом важных показаний (купирование симптомов язвенной болезни, ГЭРБ и т. д.), в настоящее время применяют в следующих ситуациях: как средство проведения дифференциального диагноза *ex juvantibus* между кардиальными и некардиальными загрудинными болями, а также как средство дифференциального диагноза *ex juvantibus* эпигастральных язвенных и билиарных болей [40].

Нельзя обойти вниманием такой раздел медицины, как онкология. Так, известно, что поражение лимфоузлов средостения встречается в случае как опухолевых (гемобластозы, метастазы других злокачественных новообразований), так и неопухолевых (туберкулез, саркоидоз и др.) заболеваний [17].

Отсутствие патогномичных признаков на ранних стадиях заболевания, сложность дифференциальной диагностики морфологической верификации диагноза являются основными причинами несвоевременности начала терапии, а при невозможности морфологической верификации — выбора нерациональной лечебной тактики [17].

В литературе мы встретили единственную работу [17], касающуюся проблемы диагностики *ex juvantibus* опухолевого поражения лимфоузлов средостения. В исследование были включены больные, у которых диагностика *ex juvantibus* проводилась на основании результатов лечения без морфологической верификации диагноза. Показаниями для подобного лечения были: крайне тяжелое состояние больного, невозможность оперативного вмешательства с диагностической целью в связи со сдавлением дыхательных путей, неинформативность гистологического исследования биоптата [17].

По данным, полученным в ходе исследования, сделан вывод о том, что диагностика *ex juvantibus* у больных с осложненным течением опухолевого поражения лимфоузлов средостения является адекватным лечебно-диагностическим мероприятием [17].

Последнее положение подтверждается уменьшением числа оперативных вмешательств, сопровождающихся большим числом осложнений и высокой послеоперационной летальностью, а также количеством больных (72,7%), которым правильный диагноз был поставлен на основании результатов лечения [17].

Приведем пример использования *diagnosis ex juvantibus* при редком наследственном заболевании — синдроме нарушения гликозилирования типа 1b (CDGS 1b), связанного с дефицитом фермента фосфоманнозизомеразы. Основные клинические проявления заболевания включают белоктерющую энтеропатию, хроническую диарею, нарушения функции печени, тромбообразование, кровотечения, гипогликемические состояния. Для лечения применяется D-манноза, которая корригирует нарушения гликирования гликопротеинов [2]. В этом случае эффективность терапии D-маннозой *ex juvantibus*, по мнению Ю. С. Акоева и соавт., подтверждает правильность диагноза. Это важно при дифференциальной диагностике у пациентов с необъяснимой хронической диареей, гипогликемией, патологией печени, тромбозами, кровотечениями.

Ярким примером эффективности применения метода *diagnosis ex juvantibus* является дифференциальная диагностика анемий, в частности пернициозной и железодефицитной. Стоит помнить, что одна инъекция цианокобаламина или его производных может полностью изменить морфологическую картину костного мозга, поэтому от введения лекарства до стерильной пункции необходимо воздержаться.

Также ярким примером *diagnosis ex juvantibus* является внутривенное введение глюкозы при дифференциации гипо- и гипергликемических состояний.

Оценить последствия легкой тиреоидной недостаточности для организма конкретного пациента довольно тяжело [23]. Иногда это удается сделать лишь ретроспективно, *ex juvantibus*, если выясняется, что заместительная терапия привела к нормализации липидного спектра крови, улучшению функции левого желудочка, общего самочувствия, показателей психометрических тестов и моторики органов пищеварения, в частности, к устранению изнуряющих запоров [23].

Диагностика *ex juvantibus* может быть осуществлена в форме лечебного нелекарственного воздействия, специфичного для конкретной клинической ситуации.

Примером такого *diagnosis ex juvantibus* может служить имплантация кардиостимулятора *ex juvantibus* при синдроме слабости синусового узла в случаях, когда отсутствует четкая связь клинических симптомов с наличием дисфункции синусового узла [12].

Недавно стала активно изучаться диагностическая ценность биоуправления, когда определяется возможность выявления патогенетических механизмов изменения управляемых и неуправляемых физиологических параметров в ходе процедуры [3]. При этом автор рассматривает процедуру биоуправления в качестве метода диагностики *ex juvantibus*, когда по нескольким параметрам при мультипараметрическом контроле оценивается результат проведенного тренинга.

По мнению Д. П. Аксенова, биоуправление в зависимости от вида тренинга может быть использовано в дифференциальной диагностике различных заболеваний и патологических состояний: пароксизмальных состояний, вегето-сосудистой дистонии, невротических и неврозоподобных расстройств, аритмий, артериальных гипертензий и гипотоний, хронических бронхолегочных заболеваний и многих иных расстройств. Эффективность данного подхода большей частью зависит от выбора типа БОС-тренинга и совокупности оцениваемых параметров. Диагностическая ценность, а не только лечебно-реабилитационная, метода биоуправления с биологической обратной связью может быть очень велика при правильном его применении, поскольку это позволяет анализировать патогенетическую сущность патологического процесса, что существенным образом отражается на качестве диагностики [3].

Заканчивая краткий обзор возможностей *diagnosis ex juvantibus* в различных областях медицины, приведем результаты использования весьма любопытного метода диагностики, где используются элементы метода диагностики пробным лечением — *ex juvantibus* — это метод пульсогемоиндикации [42]. Диагноз при этом подходе ставится на основании характера ответа организма на тестируемый препарат воздействия (около 9000 препаратов). Принцип диагностики, на основе которого строится *diagnosis ex juvantibus* методом пульсогемоиндикации, — это регистрация ответа организма на конкретное лекарство (около 9000 препаратов) на основе оценки двух компонентов ответа: сердечного (вариабельности ритма) и сосудистого (отклик вегетативной нервной системы). Полученные данные обрабатываются с помощью компьютерной программы. Сама процедура тестирования абсолютно необременительна для пациента [42]. Р. Н. Хайруллин [42] приводит пример подобной диагностики: если легкие положительно реагируют на тестируемый противотуберкулезный препарат, то врач может с большой долей вероятности утверждать, что пациент страдает легочной формой данного заболевания, а испытываемый препарат показан для приема в качестве лечебного.

По мнению автора, логика работы довольно проста. Если диагноз неизвестен, как при скрининговых обследованиях, то запускается поисковый диагностический режим, по завершении которого он укажет на скомпрометированные органы или системы. Приводится принципиальная схема диагностического процесса, куда включен *diagnosis ex juvantibus* (рисунок).

Метод применяется в травматологии, хирургии, гинекологии, проктологии, урологии, в лечении внутренних болезней — кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, при болезнях ЛОР-органов, в стоматологии, офтальмологии и др., причем как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами [42].

Стоит привести примечание редактора журнала «Казанский медицинский журнал», где опубликована рассматриваемая статья: «Для широкого внедрения метода пульсогемоиндикации в медицинскую прак-



Принципиальная схема диагностического поиска [42]

тику требуется дальнейшее изучение механизмов дистанционных эффектов биологически активных веществ на больного человека!».

Подытоживая обзор, необходимо сказать, что термин *diagnosis ex juvantibus* можно трактовать в двух смыслах: узком и широком. Нами рассмотрен этот термин с точки зрения узкосмыслового контекста. Исторически подход к диагностике *ex juvantibus* (старейшая форма диагностики) заключается в установлении неясного диагноза с помощью специфического для предполагаемого диагноза лечения. Иными словами, ставится клинический или фармакотерапевтический эксперимент с возможными неблагоприятными последствиями. Однако надо понимать, что и при прямом методе диагностики лишь эффективность лечения (конечно, в случаях, когда лечение разработано) доказывает диагностическую гипотезу или ее отвергает.

Профессор Е. П. Камышева в пособии «Ошибки диагностики и лечения внутренней патологии» пишет: «Эффективность лечения может служить и критерием правильной диагностики заболевания!» [15].

Diagnosis ex juvantibus, как показывает изучение литературы, является вполне адекватным и необходимым методом диагностики в особых клинических случаях в зависимости от формы нозологии и возможностей обследования у врача в конкретной клинической ситуации, обстоятельств оказания помощи и, конечно, в неясных клинических случаях, особенно в самом начале или в финале того или иного заболевания. Одним словом, *diagnosis ex juvantibus* — это этап диагностического процесса. При этом речь идет как о диагностике нозологической формы, так и об этиологических факторах и механизмах патогенеза.

Приходится признавать, что в практической медицине существует еще значительный эмпиризм с неизбежными при нем ошибками.

В связи с обсуждаемой проблемой необходимо отметить, что существует вариант пробной терапии в неясных клинических случаях — это *diagnosis ex nocentibus* (диагноз на основе повредивших средств), когда следствием пробной терапии оказывается

обострение патологического процесса. Этот метод нами в обзоре не рассматривается.

В качестве заключения: специально обратившись к современному изданию «Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней» (2007) (издание 4-е, дополненное и переработанное) [49], можно найти указания на применение *diagnosis ex juvantibus* при 3 различных клинических состояниях: дифференциальная диагностика при синдроме раздраженного кишечника, анемиях, острой почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Иванов А. Н. и др. // Фарматека.— 2011.— № 15.— С. 36—41.
2. Акоев Ю. С., Мигали А. В., Журкова Н. В. и др. // *Вопр. диагностики в педиатрии*.— 2009.— Том 1, № 1.— С. 76—77.
3. Аксенов Д. П. *Диагностическая значимость метода биоуправления* // http://www.reacor.ru/articlesdiagnoz_txt.htm.
4. Александровский Б. П., Баренбойм А. М. *Дифференциальная диагностика в пульмонологии*.— Киев, 1973.
5. Барскова В. Г., Насонова В. А. // *РМЖ. Ревматология*.— 2004.— № 6.— 399—404.
6. Бондаревский Я. И. // *Вестн. дерматологии и венерологии*.— 2002.— № 1.— С. 46—47.
7. Бордин Д. С., Фирсова Л. Д. // *РМЖ. Болезни органов пищеварения*.— 2012.— № 35.— С. 1689—1694.
8. Борохов А. И., Дуков Л. Г. *Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии*.— М., 1988.
9. Гиляревский С. А. *О диагностике*.— М., 1953.
10. Греймер М. С., Васильев А. В., Сабуренкова Е. Л. // *Пробл. туберкулеза*.— 1984.— № 8.— С. 22—25.
11. Губская Е. Ю. // *Внутренняя медицина*.— 2008.— № 3 (9).— С. 14—16.
12. Джанашия П. Х., Шевченко Н. М., Джанашия Н. Д. *Синдром слабости синусового узла* // <http://www.medicus.ru/cardiology/specialist/sindromslabosti-sinusovogo-uzla-22308.phtml>.
13. Зборовский А. Б. // *Материалы юбилейной конф., посвящ. 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН: Сб. / Под ред. А. Б. Зборовского*.— Вып. 18.— Волгоград, 2000.— С. 62—64.
14. Иерусалимский А. Л., Постнов В. Г., Митрохина Л. А. *Логический анализ ошибок в клинической неврологии*.— Новосибирск, 1986.
15. Камышева Е. Л. *Ошибки диагностики и лечения внутренней патологии: Уч.-метод. пособие*.— Горький, 1988.
16. Коваленко В. Н., Каминский А. Г. // *Укр. ревматол. журн.*— 2000.— № 1.— С. 3—8.
17. Комов Д. В., Поддубская Е. В., Роцин Е. М., Комаров И. Г. // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина*.— 1996.— Т. 7, № 4.— С. 34—37.
18. Корниенко С. В., Глумная Т. В., Здобникова С. Н. // *Мед. алфавит. Эпидемиология и санитария*.— 2010.— № 1.— С. 21—23.
19. Кочергина Е. А., Корюкина И. Л., Зубов Е. В. // *РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. Педиатрия*.— 2004.— № 13.— С. 815—819.
20. Краснов В. А., Кульчавеня Е. В. *Диагностика латентно текущего нефротуберкулеза: Методич. рекомендации № 2000/186. Утв. Минздравом РФ 10.04.2001*.
21. Кульчавеня Е. В. // *Пробл. туберкулеза*.— 2001.— № 2.— С. 29—31.
22. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А. *Способ дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифического воспаления почек. Патент на изобретение №2159440*.— Россия, 2000.
23. Макар Р. Д., Макар О. Р. // *Международ. эндокринологич. журн.*— 2007.— № 6 (12).— С. 40—43.
24. *Малярия*. БМЭ // http://bme.allo03.ru/H42NX_M_4.shtml.
25. Махнырь Е. Ф. // *Клиницист*.— 2008.— № 1.— С. 50—53.
26. Насонова В. А., Астапенко М. Г. *Клиническая ревматология: Руководство для врачей*.— М., 1989.
27. Овчаренко С. И., Морозова Н. В., Давыдова Е. М., Кейко О. И. // *Трудный пациент*.— 2008.— № 10.— С. 23—27.
28. Одинак В. И., Тыренко В. В. *Логика клинического диагноза*.— СПб., 2011.
29. Осипов И. Н., Копнин П. В. *Основные вопросы теории диагноза*.— М., 1951.
30. Ошова Т. М., Журавлева Н. С., Осипенко О. В. // *Леч. врач. Педиатрия. Симпозиум*.— 2013.— № 1.— С. 25—28.
31. Плорд Д. Дж., Уайт Н. Дж. / *Внутренние болезни. Часть 1. / Под ред. Е. Браунвальда*.— М., 1992—1997.— С. 1285—1297.
32. Профессорская клиника РГМУ им. Н. И. Пирогова: справочник болезней.— <http://professormed.ru/disease> Jeference.
33. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Федоров Е. С. // *Педиатрия*.— 2012.— Т. 91, № 5.— С. 120—132.
34. Северина Н. С., Файзуллина Г. М., Шахбазова Е. Н. *Роль терапии ex juvantibus в диагностике мочеполового трихомоназа* // [#](http://www.infospid.ru/index.php?cat=qa&filter(O) (type)=4&filter(0) (value)=1).
35. Соколова Т. // *Врач*.— 2006.— № 2.— С. 69.
36. Степанян И. Э. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*.— 2007.— № 1.— С. 48—50.
37. Суворова К. Н., Опарин Р. Б., Сысоева Т. А. и др. // *Вопр. практич. педиатрии*.— 2006.— Т. 1, № 4.— С. 117—123.
38. Тарасов К. Е., Великов В. К., Фролова А. И. *Логика и семиотика диагноза (методологические проблемы)*.— М., 1989.
39. Терещенко И. // *Мед. газета (электронная версия)*.— № 76.— 30 сентября 2005.
40. Ушкалова Е. А. // *Фарматека*.— 2006.— № 1 (126).— С. 123—125.
41. Федосеев Г. Б., Крякунов К. Н. // *В мире лекарств*.— 2000.— № 1.— С. 32—34.
42. Хайруллин Р. Н. // *Казан. мед. журн.*— 2008.— Т. 89, № 6.— С. 883—888.
43. Харченко Л. А. *Сепсис глазами врача-практика*.— <http://www.health-ua.org/archives/health/1616.html>.
44. Хитров Н. А. // *РМЖ. Ревматология*.— 2012.— № 7.— С. 366—373.
45. Хитров Н. А. *Периартрит плечевого сустава: варианты течения и лечение Артрофоном*. Докл. на II Всерос. конф. «Социальные аспекты ревматических заболеваний» 26.05.2006, Воронеж — <http://medi.ru/Doc/f612305.htm>.
46. Черноруцкий М. В. *Диагностика внутренних болезней*.— Л., 1953.
47. Чичасова Н. В. // *РМЖ. Ревматология*.— 2006.— № 25.— С. 1820—1824.
48. Чужов А. Л., Ариэль Б. М., Беллендир Э. Н., Белкова О. В. // *Туберкулез и болезни легких*.— 2008.— Т. 85, № 12.— С. 15—18.
49. Шулуток Б. И., Макаренко С. В. *Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней*.— СПб., 2007.
50. Юцковский А. Д. // *РМЖ. Дерматология*.— 2011.— № 21.— С. 1301—1304.
51. Brown M. J. // *Heart*.— 2001.— Vol. 86.— P. 113—120.
52. Hunskaar S., Fosse R. T. // *Lab. Anim.*— 1993.— Vol. 27.— P. 206—221.
53. Laragh J. H., Lampion B., Sealey J., Alderman M. H. // *Hypertension*.— 1988.— Vol. 12, № 3.— P. 223—226.



А. Е. БАРАНОВСКИЙ, В. В. ПОНОМАРЕВ,
А. С. ГОНЧАРИК, А. А. ТАТУР

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА МЕНЬЕРА

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

Представлен результат микроваскулярной декомпрессии у пациентки с синдромом Меньера с частыми вестибулярными приступами и отсутствием эффекта от длительной консервативной терапии. При синдроме Меньера нередко ошибочно диагностируют причину заболевания, в связи с чем при неэффективности консервативного лечения рекомендовано дообследование с последующим решением вопроса об оперативном вмешательстве.

Впервые в Республике Беларусь применен оперативный метод лечения этого заболевания. Достигнут хороший клинический эффект в послеоперационном периоде. При отсутствии эффекта от консервативной терапии у пациентов с синдромом Меньера рекомендовано после дообследования направлять их для оперативного лечения в нейрохирургическое отделение 5-й городской клинической больницы Минска.

Ключевые слова: синдром Меньера, микроваскулярная декомпрессия.

Вестибулярный синдром (синоним: синдром Меньера (СМ); G52.7, G52.8 по МКБ-10) является полиэтиологическим нарушением, распространенность которого в общей популяции составляет 7%. Распространенность СМ, увеличиваясь с возрастом, достигает 39% у пациентов старше 80 лет [1]. Синдром проявляется головокружением, нистагмом, снижением слуха, шумом в ухе, статодинамическими и вегетативными нарушениями, которые встречаются в различных комбинациях. Традиционно принято разделять СМ на периферический и центральный в зависимости от поражения центрального или периферического отдела вестибулярного анализатора. Несмотря на наличие схожих клинических симптомов, они различаются между собой по ряду объективных признаков. При периферическом СМ обычно наблюдают поражение лабиринта, вестибулярного ганглия и/или вестибулярного нерва. Его причинами чаще являются поражение лабиринта (болезнь Меньера, сосудистое, травматическое, токсическое, эндокринное), патология среднего уха, вестибулярный нейронит, компрессия вестибулярных структур в мостомозжечковом углу, герпетический ганглионит коленчатого узла, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (купулолитиаз). Центральный СМ развивается при поражении ядер ствола или связей вестибулярного анализатора с височной, лобной, теменной и затылочной долями головного мозга. Причинами развития синдрома чаще оказываются инфаркты мозга в вертебробазиллярной системе артерий, дис-

циркуляторная энцефалопатия, синдром позвоночной артерии, рассеянный склероз, отогенный гнойный менингит, опухоли головного мозга и др. [2].

Лечение СМ включает этиотропную и патогенетическую терапию основного заболевания. В клинической практике широко используют симптоматическое (медикаментозное и немедикаментозное) лечение, а при отсутствии эффекта — оперативное вмешательство.

Первые сообщения об эффективности микрососудистой декомпрессии слухового нерва при СМ появились в 1979 г., когда вначале японскими [5], а затем в 1980 г. немецкими [7] авторами были опубликованы результаты хирургического лечения пациентов с синдромом Меньера путем микроваскулярной декомпрессии вестибулокохлеарного нерва в мостомозжечковом углу. В дальнейшем после сообщения об эффективности микрососудистой декомпрессии для лечения позиционного головокружения стали появляться исследования, в которых микроваскулярная декомпрессия применялась при заболеваниях, связанных с ангионевральным конфликтом в области вестибулокохлеарного нерва [4, 9]. С этого времени корреляция между вестибулярными симптомами и поражением слухового нерва стала более очевидной. В последующих исследованиях установлено, что оценка стволовых вызванных потенциалов у пациентов с синдромом микроваскулярной компрессии показывает, что возможная патология вызвана компрессией вестибулярного нерва сосудами, располагающимися выше и ниже слухолицевого пучка.

Л. Уар и соавт. обследовали и прооперировали 207 пациентов, которым выполнено 254 операции [8]. Их средний возраст составил 53,4 года (37—67 лет); соотношение мужчин и женщин — 1:1,7; средняя длительность заболевания — 5,6 года (2—15 лет). Основными симптомами у пациентов были: звон в ушах (62,5%), головокружение (28,5%), головокружение и звон в ушах (8,5%). Прогрессирующее снижение слуха различной степени выраженности зарегистрировано у 88,5% пациентов, отсутствие нарушения слуха — у 11,5%. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 10 лет. Результаты микроваскулярной декомпрессии были следующие. У 85,5% пациентов наблюдалась унилатеральная симптоматика, из них 4,5% были исключены из-за предварительной операции по пересечению нерва, 3,4% не явились для повторного осмотра, у 73,0% отмечено отсутствие симптомов или значительное улучшение состояния. У 19,1% оперированных выраженность симптомов осталась на дооперационном уровне. У 14,5% пациентов наблюдалась билатеральная симптоматика, из них 4,0% исключены из-за предварительной операции по пересечению нерва, 10% не явились для повторного осмотра. У 66% пациентов наблюдалось отсутствие симптомов или значительное улучшение, у 20% выраженность симптомов осталась на дооперационном уровне.

В книге «Textbook of Tinnitus» ряд авторов приводят долговременные результаты хирургического лечения головокружения с помощью микроваскулярной декомпрессии [6]. У 63% пациентов из 60 прооперированных в отдаленном (от 1 до 8 лет) послеоперационном периоде головокружение не наблюдалось.

В обзорной статье А. Pirayesh Islamian и соавт. приведены собственные результаты, а также клинические наблюдения различных авторов. Представлены результаты лечения 283 пациентов [3]. Отличные результаты (отсутствие головокружения без потери слуха) наблюдались у 104 пациентов, удовлетворительные (отсутствие головокружения со снижением слуха) — у 92, отсутствие изменения состояния — у 84, ухудшение состояния (усилилась интенсивность головокружения со значительной потерей слуха) — у 3 пациентов. Период наблюдения составил от 0,5 года до 5 лет.

В Республике Беларусь подобные операции ранее не проводились. Приводим собственное наблюдение пациентки П. с успешным результатом хирургического лечения СМ.

П а ц и е н т к а П., 1961 г. рождения, поступила в нейрохирургическое отделение 5-й городской клинической больницы Минска (5-я ГКБ) 24.02.2014. Анамнез заболевания: со слов пациентки болеет с 2006 г., когда без видимой причины впервые появились приступы, которые сопровождались умеренно выраженным системным головокружением, тошнотой, нарушением равновесия. Первоначально эти приступы повторялись с частотой около 2 раз в месяц. Пациентка обратилась за помощью к неврологу в районную поликлинику, который поставил диагноз «болезнь Меньера» и назначил прием препарата «Бетасерк». В результате приема данного препарата пациентка отмечала, что приступы головокружения стали реже, протекали легче и быстрее заканчивались. Однако с 2007 г. на фоне повторяющихся головокружений она почувствовала снижение слуха на левое ухо. Поскольку приступы стали повторяться чаще и более выраженно, хуже купировались приемом препарата, пациентка обследована в Республиканском центре патологии слуха, голоса и речи (проведена аудиограмма, консультирована сурдологом), где диагноз был подтвержден. За 2 мес до поступления в стационар приступы участились до 2—3 раз в неделю, сопровождались сильным головокружением, тошнотой, рвотой, шаткой походкой, не купировались медикаментозными средствами. Пациентка направлена в нейрохирургическое отделение 5-й ГКБ для определения тактики возможного хирургического лечения. Из ранее перенесенных заболеваний отметила поликистоз почек, артериальную гипертензию.

При поступлении пациентка жаловалась на приступы головокружения, снижение слуха на левое ухо. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые без изменений. Костно-мышечная система без отклонений. Пульс 76 уд./мин, АД 140/80 мм рт. ст. Стул и диурез в норме. Неврологически: зрачки D=S, РЗС сохранена с

двух сторон, живая. Движения глазных яблок в полном объеме, спонтанного нистагма нет. Слух слева снижен. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Глотание и речь сохранены. Плечи симметричны. Парезов, параличей нет. Глубокие рефлексы: D=S. В позе Ромберга пошатывается. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительные нарушения не выявлены. Патологические рефлексy, менингеальные знаки — отрицательные. МРТ головного мозга (амбулаторно) — без патологии. Результаты исследований: общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови — без изменений. При СКТ головного мозга по программам: КТ костей и суставов, КТ-ангиография, MPR, MIP, MinIP, SSD, криволинейная реконструкция, объемное восстановление с цветным картированием — аневризм, АМВ, стенозов, патологических извитостей сосудов головного мозга не выявлено. Осмотрена врачом-оториноларингологом: нейросенсорная тугоухость II степени слева.

На основании анамнеза, данных общего осмотра, клинико-неврологического, оториноларингологического и инструментального обследования выставлен диагноз: «синдром Меньера слева с частыми вестибулярными пароксизмами, нейросенсорной тугоухостью слева». Учитывая возможность васкулярной компрессии слухолицевого пучка, принято решение о проведении оперативного вмешательства по его микроваскулярной декомпрессии.

Операция проведена 06.03.2014. Выполнена парамедианная трепанация задней черепной ямки слева (рис. 1). Крестообразный разрез твердой мозговой оболочки. После аспирации 50 мл ликвора из мостомозжечковой цистерны полушарие мозжечка отведено медиально. Обнажен слухолицевой пучок (рис. 2). Под

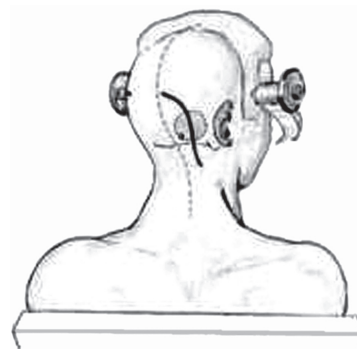


Рис. 1. Схема операционного доступа

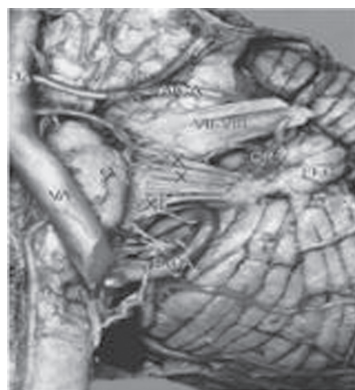


Рис. 2. Анатомические взаимоотношения сосудисто-нервных образований в мостомозжечковом углу

микроскопом с увеличением 8х при ревизии периневрального пространства выявлено, что две петли а. *auditivae internae* интимно прилежат и давят на слухолицевую пучок. Обе петли мобилизованы, между ними и на слухолицевую пучок помещен двухлепестковый тефлоновый протектор (рис. 3—5). Пройдемность артерий сохранена. Гемостаз при АД 130/70 мм рт. ст. Наложены швы на твердую мозговую оболочку, послойные швы на рану, которая обработана йодом.

В послеоперационный период наблюдалась положительная динамика. За время нахождения в стационаре (2 нед) не отмечен ни один эпизод приступа го-

ловокружения. Слух слева остался сниженным. Контраст через 3 мес: приступов головокружения нет, слух несколько улучшился.

Таким образом, представлен клинический случай синдрома Меньера, который длительное время неверно трактовался как болезнь Меньера, по поводу которого пациентка получала медикаментозное лечение. Несмотря на данные СКТ и МРТ головного мозга, заключения различных специалистов, окончательный диагноз достоверно установлен только во время операции. Анализ данного случая позволяет рекомендовать пациентам с СМ оперативное лечение.

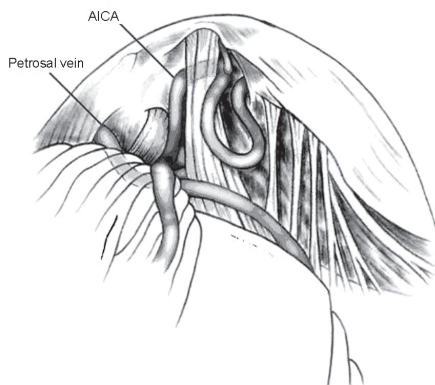


Рис. 3. Схема транспозиции протектора между петлями артерии и нервом

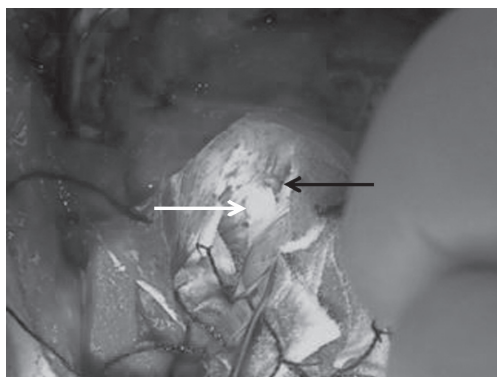
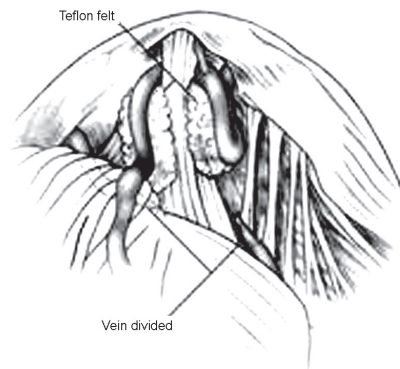


Рис. 4. Интраоперационная фотография. Белая стрелка — слухолицевая пучок; черная стрелка — ветви передней нижней мозжечковой артерии — а. *auditivae internae*

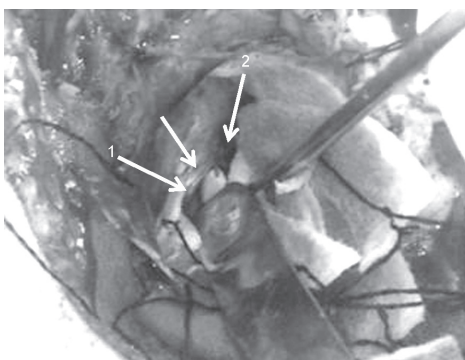


Рис. 5. Интраоперационная фотография. Жирная стрелка указывает на протектор, помещенный между петлями артерии (1 и 2) и VIII нервом

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В. А., Замерград М. В., Мельников О. А // *Неврологич. журн.*— 2008.— № 3.— С. 42—50.
2. Фломин Ю. В., Гаерулие И. Р., Войнилович Л. В. // *Международ. неврол. журн.*— 2012.— № 5.— С. 223—235.
3. Pirayes Islamian A., Lutjens G., Krauss J. K. // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2014.— Vol. 117.— P. 102—106.
4. Guevara N., Deveze A., Buza V., et al. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2008.— Vol. 265.— P. 397—401.
5. Kondo A., Ishikawa J., Hiwatashi S., et al. // *Neurol. Surg.*— 1979.— Vol. 7.— P. 677—685.
6. *Textbook of Tinnitus* / Ed. A. R. Moller, B. Langguth, D. De Ridder, T. Kleinjung.— Springer Science, Business Media, 2011.
7. Martin R. G., Grant J. L., Peace D., et al. // *Neurosurgery.*— 1980.— Vol. 6.— P. 483—507.
8. Yap L., Pothula V. B., Lesser T. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2008.— Vol. 265.— P. 861—869.
9. Zhang L., Yu Y., Yuan Y., et al. // *Neurol. India.*— 2012.— Vol. 60.— P. 495—497.

Поступила 09.07.14.

SUCCESSFUL SURGICAL MANAGEMENT OF MENIERE'S SYNDROME

A. E. Baranovsky, V. V. Ponomarev, A. S. Goncharik, A. A. Tatur

The outcome achieved in the microvascular decompression performed in a patient suffering from Meniere's syndrome accompanied by frequent vestibular attacks and resistant to long-term conservative therapy is presented. The disease cause is used to be diagnosed improperly in case of Meniere's syndrome that's why when the conservative therapy fails a re-examination is required followed by making decision to perform a surgical interference. The disease has been managed surgically for the first time in the Republic of Belarus. A good clinical effect has been achieved in the postoperative period. When a patient suffering from Meniere's syndrome fails to be managed conservatively he/she is recommended to be referred to the Neurological Unit of Minsk Municipal Clinical Hospital No. 5 after he/she has been re-examined.
Key words: Meniere's syndrome, Meniere's disease, microvascular decompression.

Адрес для корреспонденции:

Барановский Александр Евгеньевич.
5-я городская клиническая больница Минска.
220026, г. Минск, ул. Филатова, 9; сл. тел. (8-017) 296-48-92.



ПАМЯТИ МИХАИЛА НИКОЛАЕВИЧА ЛОМАКО

Ушел из жизни выдающийся организатор здравоохранения, ученый, врач и педагог, заслуженный деятель науки БССР, доктор медицинских наук, профессор Михаил Николаевич Ломако.

М. Н. Ломако родился в 1929 г. в Минске в семье рабочего. В 1953 г. окончил лечебный факультет Минского государственного медицинского института (МГМИ). После окончания работал клиническим ординатором на кафедре туберкулеза МГМИ, затем — ст. инспектором Министерства здравоохранения БССР (1955—1957), ассистентом кафедры госпитальной терапии МГМИ (1957—1958), с 1959 г. по 1991 г. — директором Белорусского НИИ туберкулеза Минздрава БССР, в 1988 г. преобразованного в ГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии». Одновременно с 1972 г. он возглавлял кафедру туберкулеза, переименованную в кафедру фтизиопульмонологии МГМИ (2002), а с 1998 г. по 2007 г. работал профессором на этой кафедре. С 2008 г. находился на заслуженном отдыхе.

В 1957 г. М. Н. Ломако защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Функции поджелудочной железы у больных туберкулезом», в 1968 г. — докторскую диссертацию на тему «Эпидемиология, клиническое течение и исходы туберкулеза органов дыхания у инвалидов Великой Отечественной войны в Республике Беларусь», в 1969 г. ему присуждено ученое звание профессора, в 1975 г. — звание заслуженного деятеля науки БССР. Он опубликовал более 250 научных работ, издал 7 монографий, в том числе «Руководство по фтизиатрии», «Справочник участкового фтизиатра и пульмонолога». Под его руководством издано 20 сборников научных трудов института, выполнено 26 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Михаил Николаевич являлся автором 3 изобретений.

Основные научные исследования, проводившиеся в возглавляемом М. Н. Ломако институте и при его непосредственном участии, были направлены на изучение функциональной способности внутренних органов и систем у больных туберкулезом, методов диа-

гностики и лечения заболеваний органов дыхания; разработку организационных форм борьбы с туберкулезом и неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания. Комплекс исследований посвящен изучению метаболических, ферментативных и иммунологических процессов в организме при химиотерапии туберкулеза. Были разработаны оригинальные способы дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания, лечения саркоидоза методом разгрузочной диеты, диагностики атеросклероза у больных пневмониями. Большой вклад внесен лично Михаилом Николаевичем в разработку организационных форм диспансеризации как больных туберкулезом, так и лиц с нетуберкулезной легочной патологией; первичной и вторичной профилактики заболеваний органов дыхания в группах с высоким риском развития туберкулеза; методов дифференциальной диагностики на догоспитальном и клиническом уровнях.

Особенно ярко талант Михаила Николаевича как организатора здравоохранения проявился в период проведения в республике союзного эксперимента по интенсификации противотуберкулезной работы, когда Белоруссия входила в состав 8 экспериментальных баз Советского Союза (1970—1980). М. Н. Ломако совместно с министром здравоохранения, академиком АН БССР Н. Е. Савченко разработал новую модель организации противотуберкулезной помощи населению, благодаря которой туберкулез в Белоруссии стал управляемой инфекцией.

С 1960 г. М. Н. Ломако являлся главным внештатным фтизиатром Минздрава БССР, с 1987 г. — главным пульмонологом республики. Деятельность его была направлена на укрепление фтизиатрической и пульмонологической служб кадрами, подготовку последних, развитие материально-технической базы медицинских организаций и оснащение их современной медицинской аппаратурой.

За период руководства М. Н. Ломако фтизиатрической службой республики было достигнуто значительно снижение основных эпидемиологических показателей и временной и стойкой нетрудоспособности; увеличилась

показатели эффективности лечения и клинического выздоровления больных всеми формами туберкулеза. В 1978 г. Белорусский НИИ туберкулеза, руководимый М. Н. Ломако, удостоен высокой Государственной награды — ордена «Знак Почета».

М. Н. Ломако умело сочетал организационно-методическую, педагогическую и научно-исследовательскую работу с общественной деятельностью. Он являлся депутатом Минского городского Совета народных депутатов 13, 16, 19 и 20-го созывов, в течение многих лет — членом Президиума Белорусского республиканского комитета профсоюза медицинских работников, заместителем председателя Ученого медицинского Совета Минздрава БССР, членом редакционного Совета журнала «Проблемы туберкулеза», членом международного противотуберкулезного союза. С 1961 г. по 1992 г. М. Н. Ломако возглавлял Правление Белорусского научного общества фтизиатров.

За заслуги перед Отечеством Михаил Николаевич Ломако награжден орденами «Трудового Красного Знамени», «Знак Почета», юбилейной медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», Грамотами и Почетными грамотами Верховного Совета БССР. За работу по аргументированной наступательной пропаганде медицинских знаний отмечен Правлением Всесоюзного общества «Знание» знаком «За активную работу».

Михаила Николаевича всегда отличали такие качества, как высокое трудолюбие, требовательность к себе и руководимому коллективу, которые сочетались с доброжелательным отношением к людям. Его жизненный путь и многогранная деятельность являются образцом служения Родине и народу.

Светлая память о выдающемся организаторе здравоохранения, ученом, фтизиатре, педагоге навсегда сохранится в сердцах его коллег, учеников и последователей.

Коллектив ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», кафедра фтизиопульмонологии БГМУ, Правление РОО «Белорусское респираторное общество», фтизиатры Беларуси.



ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАЩИТА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Труд медицинских работников принадлежит к числу социально значимых, сложных и ответственных видов деятельности человека, связанных не только с высокой интеллектуальной и нервно-эмоциональной нагрузкой, но и с воздействием вредных факторов производственной среды. По риску развития профзаболеваний некоторые отрасли здравоохранения можно сравнить с ведущими отраслями промышленности. Наиболее актуальна эта проблема для работников инфекционных, противотуберкулезных, стоматологических, онкологических, хирургических, лечебно-профилактических учреждений, фармацевтических, патологоанатомических, дезинфекционных, судебно-медицинских подразделений, бактериологических и иммунологических лабораторий, станций скорой и неотложной медицинской помощи, бригад скорой помощи, медицины катастроф, токсико-терапевтических и инфекционных бригад.

Каковы причины увеличения профзаболеваемости?

Одной из главных причин наметившейся стойкой тенденции к увеличению профессиональной заболеваемости у медицинских работников является система индивидуальной защиты, не соответствующая специфическим условиям труда и факторам вредности.

В заболеваемости медработников значительную роль играет респираторный путь передачи инфекции: попадание в организм высокоактивных лекарственных препаратов (особенно антибиотики, транквилизаторы, аллергены), дезинфицирующих средств, постоянный личный контакт с пациентами и инфицированным материалом.

Известно, например, что при кашлевом движении в окружающую среду выделяется до 500 тыс. аэрозольных частиц, при чихании — до 2 млн, каждая может нести свои бактерии или вирусы, защищенные газовой оболочкой от высыхания (Соболев А. В. Значение микромицетов в патологии легких у человека // Проблема медицинской микологии.— 1999.— Т. 1, № 3.— С. 4—9).

Чем защищены медицинские работники?

В документе «Типовые отраслевые нормы бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам организаций здравоохранения и социальной защиты населения, медицинских научно-исследовательских организаций и учебных заведений, производств бактериальных и биологических препаратов, материалов, учебных наглядных пособий по заготовке, выращиванию и обработке медицинских пиявок», утвержденном Постановлением Минтруда Российской Федерации № 68 от 29.12.1997, для врачей, среднего и младшего медицинского персонала, об-

служивающих инфекционных, туберкулезных и лепрозных пациентов, в стационарах предусмотрен некий «респиратор марлевый» (п. 3). Что это? Ошибка составителей типовых отраслевых норм (защитные респираторы делаются не из марли, а из специальных фильтрующе-поглощающих материалов) или поддается все та же марлевая повязка? Возникшее непонимание вводит в заблуждение руководителей лечебно-профилактических учреждений. Тот же «респиратор марлевый» предусмотрен типовыми отраслевыми нормами для персонала противочумных учреждений (п. 48), отдельных профессий производства бактериальных и биологических препаратов (п. 69). Для специалистов, непосредственно работающих с возбудителями инфекционных заболеваний (п. 74), вообще не предусмотрена защита органов дыхания, впрочем, как и для представителей многих других медицинских профессий.

В настоящее время во многих медицинских учреждениях применяются различные хирургические маски. Они предназначены для защиты раневых поверхностей и самих пациентов от возможного воздушного контакта с медицинским персоналом, а также для уменьшения поступления микроорганизмов от заболевших людей в окружающую среду во время эпидемий. Но такие изделия ни в коем случае нельзя рассматривать как средство защиты органов дыхания медицинских работников. Данная концепция защиты вызывает серьезные опасения, поскольку марлевые повязки не поглощают вредные газообразные вещества, а эффективность защиты от аэрозолей составляет всего лишь 5%.

Исследования защитной эффективности медицинских масок, проведенные Испытательным центром СИЗ при ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» (протокол № 2/05 от 18.02.2005), показали, что проникновение аэрозолей под хирургическую маску составляет 34>2%, что не соответствует требованиям ни одного из классов защиты, предъявляемым государственным стандартом ГОСТ Р 12.4.191-99 (1-й класс — допускается проникновение аэрозолей 22%, 2-й класс — 8%, 3-й класс — 2%), в то время как для защиты от инфицированных аэрозолей необходимо наличие как минимум 2-го класса, при работе с особо опасными инфекциями — 3-го класса.

Марлевые повязки, равно как и медицинские маски, не имеют линии обтюрации, в лучшем случае могут лишь в какой-то степени защитить окружающих от брызг и дыхания. Загрязненный же воздух при вдохе попадает в органы дыхания, минуя фильтрующий корпус марлевой повязки или медицинской маски.

К сожалению, по сей день медицинские маски повсеместно используются для защиты медработников, хотя уже в 1999 г. ВОЗ заявила о неэффективности их использования: «... маски не предохраняют медработников и других пользователей от вдыхания воздуха, содержащего МВТ... Маски обычно облада-

ют ограниченной эффективностью фильтрации и неплотно прилегают к носу и рту, не предотвращая проникновение МВТ в виде аэрозоля. Другие приспособления, например, респираторы, действительно, обеспечивают должную защиту» (Профилактика туберкулеза в лечебно-практических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов: Методич. рекомендации.— Всемирная организация здравоохранения.— 1999.— С. 54).

Что делать?

Необходимо изменить концепцию защиты медицинских работников: для защиты органов дыхания вместо марлевых повязок и медицинских масок использовать современные высокоэффективные средства индивидуальной защиты органов дыхания, в частности, облегченные респираторы — фильтрующие полумаски, защищающие от всех видов аэрозолей, в том числе вирусов и бактерий.

В свете данной проблемы холдинг «Севзаппромэнерго», являющийся одним из ведущих разработчиков и производителей средств индивидуальной защиты органов дыхания, специально разработал высокоэффективное средство защиты органов дыхания — респиратор «АЛИНА»®. Серия медицинских респираторов «АЛИНА»® охватывает все классы защиты в соответствии с российскими и европейскими стандартами.

В 2009 г. в НИИ гриппа СЗО РАМН провели испытания протективной активности респираторов серии «АЛИНА»® в отношении вируса гриппа H₁N₁ A/Puerto Rico/8/34 (отчет о НИР от 15.10.2009 г.), в результате которых получено заключение, что респираторы данной серии классов FFP1, FFP2, FFP3 можно реко-

мендовать как эффективное средство индивидуальной защиты при работе в условиях повышенного риска инфицирования воздушно-капельными инфекциями.

Для работников медицинских учреждений в ФГУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена Росмедтехнологий» респираторы «АЛИНА»® успешно прошли микробиологические исследования с целью определения проницаемости для микроорганизмов.

Основное отличие респиратора «АЛИНА»® — надежная защита органов дыхания, достигаемая за счет плотного прилегания к лицу и применения высокоэффективных фильтрующих материалов.

Респиратор «АЛИНА»® имеет универсальный размер, малый вес, незначительное сопротивление дыханию и практически не сокращает обзор при работе. Респираторы «АЛИНА»® зарегистрированы как медицинское изделие, они прошли многочисленные исследования и уже много лет успешно используются в медицинских учреждениях. Широко применяются:

- в поликлиниках, больницах, госпиталях, медпунктах;
- в медицинской и фармацевтической промышленности;
- в научно-исследовательских институтах, лабораториях (при работе с микроорганизмами);
- среди населения — при возникновении инфекционных заболеваний, аллергии.

По вопросам приобретения обращаться:

ООО «Безопасность труда»,

г. Минск, ул. Шабаны, 11.

Тел.: (017) 345-51-45, тел/факс: (017) 345-51-65;

www.beztruda.by.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©«Здравоохранение»(Минск), № 2 2015 г.

Рецензируемый научно-практический журнал

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 28.01.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,6

Тираж 2001 экз. Зак. 193

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

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

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией "К сведению авторов" можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие

"Издательство "Белорусский Дом печати"

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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