



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2015

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:

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

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

Дорогие коллеги!

Зависимость здоровья от моральных качеств человека известна давно. Люди с высокой нравственностью живут дольше и легче переносят болезни, а там, где во имя тщеславия и вожделиний человек губит дух, превращая тело в полигон испытаний, никогда не будет хорошего здоровья. Самодовольство и раздражительность, мнительность и уныние, чревоугодие и любострастие — мощные союзники различных недугов. К сожалению, из понятия «здоровый образ жизни» все больше вытесняется моральная составляющая, а из причин болезней — их нравственная обусловленность.

Влияние нравственности на индивидуальное и социальное здоровье особенно наглядно на примере изменения сексуальных отношений в обществе. Сексуальность в отличие от других функций организма человека тесно связана с моралью. Более того, от нее зависит не только нравственное, психическое и физическое здоровье человека, но и благополучие культуры в целом. З. Фрейд полагал, что «общество не знает более страшной угрозы для своей культуры, чем высвобождение сексуальных влечений». Мораль всегда стояла на страже этого освобождения, выполняя здравоохранительную функцию.

Европейская цивилизация пережила два этапа переоценки сексуального поведения человека. Первый относится к эпохе распада Римской империи, который характеризовался крайней степенью половой распущенности. Многие римляне содержали целые колонии детей для сексуальных развлечений, а целомудрие женщин считалось доказательством их неполноценности. Греческий историк Полибий во «Всеобщей истории» свидетельствовал: «Люди впадали в великий блуд и любостражание и роскошь и не женились, а если и женились, то не желали воспитывать родившихся детей». «Quae fuerant vitia, mores sunt» (что было пороками, то теперь нравы) — писал римский философ-стоик Сенека. Гибель Древнего Рима и его культуры тесно связана с нравственным вырождением, которое не в последнюю очередь определялось типом сексуальных отношений.

Характеризуя это время, Г. К. Честертон утверждал, что «христианство явилось в мир, чтобы исцелить его». Церковь, изменив смысл человеческой сексуальности, много сделала для упорядочивания половой жизни и оздоровления общества. Христианская мораль утвердила принцип моногамии, одухотворенность отношений между мужчиной и женщиной, благословение деторождения, понимание любви как самоотдачи и служения, утверждение аскетизма как формы духовной свободы человека.

Второй этап переоценки сексуального поведения человека («сексуальная революция») начался с середины XX века. Символическое начало этого периода — 1953 год, когда в свет вышел порнографический журнал «Плейбой». Последствия этой революции — раннее начало половой жизни, рост числа половых партнеров и разводов, распространение венерических болезней и нарастающая эпидемия СПИДа, утрата нравственных идеалов и растущая бездуховность.

Медицина не осталась в стороне от морально-мировоззренческих тенденций европейской культуры. Пороки общества стали называть новыми менее резкими терминами. В МКБ 9-го пересмотра (1975) существовало понятие «половые извращения» (гомосексуализм, фетишизм, трансвестизм, эротомания и др.), отражавшее морально-правовой негативизм, который был исторической нормой вплоть до 80-х гг. XX века. В МКБ 10-го пересмотра (1993) это понятие уже отсутствует, вместо него появились термины «сексуальная ориентация» и «половое предпочтение». Переориентация «нормативных моделей» упрочила «новые свободы» в общественном сознании — извращения стали провозглашаться нормой (легализация гомосексуализма, однополые браки, гей-парады). То, к чему веками относились с презрением и брезгливостью, выдается за утонченный вкус и изысканные манеры элит. Порок становится духовным фактором внутриличностных конфликтов, вредных привычек, психических травм и заболеваний (И. В. Силуянова, 2012).

Недостаточная осведомленность в логике развития цивилизационных процессов и гуманитарная неподготовленность медиков являются препятствием для эффективного выполнения важнейшей социальной задачи — уменьшения масштабов рискованного сексуального поведения. Можно восхищаться достижениями медицины, гордиться новыми лечебными технологиями, но это не решает глобальную проблему улучшения здоровья нации. Повышение нравственных устоев общества принесет гораздо больше пользы, чем самое совершенное лечение износившихся и искореженных аморальным поведением человеческих тел.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Старец Е. А., Трухальская В. В.** Генетические аспекты гастроэзофагеального рефлюкса у детей раннего возраста 4
- Ярмолик Е. С., Зинчук В. В., Хворик Д. Ф.** Свободнорадикальное окисление липидов и L-аргинин-NO-система у пациентов с папулопустулезной формой розацеа 8

Оригинальные исследования

- Сорока Н. Ф., Тушина А. К., Юдина О. А.** Поражение почек при ревматоидном артрите (по материалам патологоанатомического исследования) 13

Дискуссии

- Малов Ю. С.** Взгляд клинициста на проблему здоровья и болезней человека 18
- Крылов Ю. В., Крылов А. Ю.** Новые подходы к проведению клинико-анатомических конференций 27

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Тернов В. И.** Пути оптимизации системы радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения Республики Беларусь 30
- Барановская Т. В., Першай Л. К.** Здоровье работающего: обязательные медицинские осмотры и диагностика профессиональных заболеваний 34

Лекции и обзоры

- Кевра М. К., Сиденко В. М.** Противовирусные лекарственные средства. Часть 1 39
- Мохорт Т. В.** Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников 51

Обмен опытом

- Михайлов А. Н., Малевич Э. Е., Жарнова В. В., Жарнова О. А.** Влияние локального кифоза на состояние позвоночно-двигательных сегментов при шейном остеохондрозе 57
- Белецкий А. В., Пустовойтенко В. Т., Сомова И. Н., Асанович В. Я.** Взаимосвязь сагиттальных диаметров канала поясничных позвонков и длины поясничного отдела позвоночника при остеохондрозе 61

Срочные публикации

- Рябова Н. В., Лавинский Х. Х., Светлицкая О. И.** Метаболическая коррекция статуса питания у пациентов с хроническим панкреатитом 65

История медицины

- Улащик В. С.** Великие имена в истории физиотерапии. Сообщение 20. Академик К. М. Быков: исследования в области курортологии и физиотерапии 71

Некролог

- Памяти Петра Марковича Кузюковича 76

Медицина Беларуси в лицах

- Сысоева В. Л.** Иван Устинович Зданович (1864—1915) 77

Clinical Medicine

- Starets E. A., Trukhalskaya V. V.** Genetic aspects of gastroesophageal reflux in younger children

- Yarmolik E. S., Zinchuk V. V., Khvorik D. F.** Free radical oxidation of lipids and L-arginine — NO system in patients with rosacea papulo-pustule form

Original Investigations

- Soroka N. F., Tushina A. K., Yudina O. A.** Renal irritation in patients with rheumatoid arthritis (by autopsy data)

Discussions

- Malov Yu. S.** Clinician's opinion of problem of human health and diseases
- Krylov Yu. V., Krylov A. Yu.** New approaches to holding clinic-anatomic conferences

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Ternov V. I.** Ways for optimizing system of radiation control and human environment of Belarus population monitoring

- Baranovskaya T. V., Pershay L. K.** Health of people in work: obligatory medical examinations and diagnosis of occupational diseases

Lectures and Reviews

- Kevra M. K., Sidzenka V. M.** Antiviral medicinal agents. Part 1
- Mokhort T. V.** Not classic form of adrenal cortex congenital dysfunction

Sharing Experience

- Mikhailov A. N., Malevich E. E., Zharnova W. W., Zharnova O. A.** Local kyphosis influence on functional condition of vertebra-impellent segments in cervical spine

- Beletsky A. V., Pustovoitenko V. T., Somova I. N., Asanovich V. Ya.** Association between canal sagittal diameter of lumbar vertebrae and lumbar spine length under osteochondrosis

Urgent Publications

- Ryabova N. V., Lavinsky Kh. Kh., Svetkitskaya O. I.** Metabolic correction of nutrition status in patients suffering from chronic pancreatitis

History of Medicine

- Ulashchyk V. S.** Great names in history of physiotherapy. Report 20. Academician K. M. Bykov: Researches in balneology and physiotherapy

Obituary

- In commemoration of Pyotr Kuzyukovich

Belarus Medicine in Portraits

- Sysoyeva V. L.** Ivan Zdanovich (1864—1915)



Е. А. СТАРЕЦ, В. В. ТРУХАЛЬСКАЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования. Изучить диагностическую ценность генетического исследования гена коллагена А3 для прогнозирования тяжести течения патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей раннего возраста.

Материал и методы. Наблюдали 172 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в Детской городской больнице № 3 и Университетской клинике № 1 Одессы в период с июня 2012 г. по февраль 2014 г. Все дети поступили на обследование и лечение по поводу различных соматических заболеваний. Из них для проведения молекулярно-генетического обследования отобрано 64 ребенка. Для скринингового обследования детей применяли рефлюкс-опросник. В качестве материала для генотипирования использовали ДНК, извлеченную из клеток слизистой оболочки полости рта.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft Excel 2010 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

Результаты. Первым этапом исследования являлось анкетирование матерей детей основной и контрольной групп с помощью рефлюкс-опросника. На втором этапе была сформирована группа, в которой проводилось молекулярно-генетическое исследование для определения мутаций гена коллагена III типа. У 33 детей выявлены мутации гена коллагена А3.

Выводы. У детей, имеющих мутации гена коллагена А3 в гомозиготном состоянии, наблюдается более тяжелое течение заболевания, чем у лиц с мутациями данного гена в гетерозиготном состоянии. Кроме того, частота встречаемости экстрапищеводных осложнений выше у первых. Генетическое обследование детей с симптомами патологического ГЭР, а также имеющих в семейном анамнезе заболевания пищевода, пролапс митрального клапана у родителей, представляет высокую диагностическую ценность, так как появляется возможность ранней профилактики возникновения экстрапищеводных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальный рефлюкс, молекулярно-генетическое исследование.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

являются широко распространенной патологией уже в детском возрасте [1, 6, 8]. Знание особенностей клинического течения этого заболевания у детей в разных возрастных группах, а также своевременная этапная диагностика позволяют в ранние сроки назначить адекватную терапию и предотвратить развитие осложнений, таких как стриктуры пищевода, пищевод Барретта и др. [3, 10].

Под ГЭР понимают непроизвольное забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод вследствие постоянного или преходящего снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера. При этом происходит физиологическое перемещение пищевого комка, сопровождающееся поступлением в пищевод несвойственного ему содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение его слизистой оболочки. Различают физиологический ГЭР, не вызывающий развитие рефлюкс-эзофагита, и патологический ГЭР, наличие которого ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода с формированием рефлюкс-эзофагита и связанных с ним осложнений [4, 10, 11].

В этиопатогенезе ГЭР играют роль множество факторов. Физиологический ГЭР чаще всего развивается у детей раннего возраста. Возникновение ГЭР может быть связано с эпизодами транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, задержкой опорожнения желудка и повышением внутрижелудочного давления, нарушением вегетативной регуляции деятельности пищевода, врожденной грыжей пищеводного отдела диафрагмы, повреждением шейного отдела позвоночника (в связи с родовой травмой) и т. д. [3, 7]. Также важную роль в развитии этого заболевания играет генетический компонент. При морфологическом исследовании измененных тканей пищевода было выделено несколько видов коллагена, образование которых регулируется разными белками. Так, III тип коллагена, который кодируется геном коллагена А3, содержится в тканях пищевода, коже, легких, сосудах. Вместе с I типом коллаген III типа отвечает за прочность и гибкость тканей органов. Кроме того, он играет важную роль в формировании

первичной раневой реакции, и его выработка повышается на ранних этапах заживления. Предполагают, что изменения в генах коллагена III типа приводят к нарушению прочности структур пищевода, а также замедлению заживления ран на его слизистой оболочке при воздействии соляной кислоты во время заброса желудочного содержимого [2, 4, 5, 9], что объясняет их связь с патологическим ГЭР. Таким образом, изучение наличия мутаций гена коллагена III типа у детей с патологическим ГЭР и отягощенной наследственностью является актуальной задачей, направленной на оптимизацию ведения детей раннего возраста с патологическим ГЭР.

Материал и методы

Наблюдали 172 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в детской городской больнице № 3 и университетской клинике № 1 Одессы в период с июня 2012 г. по февраль 2014 г. Все дети поступили на обследование и лечение по поводу различных соматических заболеваний. Из них для проведения молекулярно-генетического обследования отобрано 64 ребенка.

Контрольную группу составил 31 практически здоровый ребенок в возрасте от 3 недель до 3 лет без жалоб со стороны пищеварительного тракта.

Статистически значимых различий по полу и возрасту в основной и контрольной группах не было.

Для скринингового обследования детей использовали рефлюкс-опросник, включавший 11 вопросов, на которые отвечали родители, проводя субъективную оценку состояния своего ребенка. Вопросы касались частоты и объема срыгиваний, поведения ребенка после еды и других аспектов, имеющих отношение к патологическому ГЭР. За ответ на каждый вопрос начислялось определенное количество баллов. Интерпретация показателей осуществлялась следующим образом: у пациентов, набравших 9 баллов и более с высокой вероятностью диагностировали ГЭР, 7 баллов — возможное развитие данного заболевания, 6 баллов и менее — отсутствие ГЭР.

В качестве материала для генотипирования использовали ДНК, извлеченную из клеток слизистой оболочки полости рта. Выделение бук-

кального эпителия проводили с помощью одноразовых стерильных зондов. Первым этапом было выделение и очистка ДНК из буффальных клеток по методу Деллапорта. Вторым этапом являлось генотипирование ДНК методом амплификации. На следующем этапе для идентификации аллелей гена коллагена A3 проводили рестрикцию продуктов амплификации с помощью эндонуклеазы.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft Excel 2010 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Анализ качественных признаков проводили методом двупольных таблиц с определением отношения шансов (ОШ), критерия Пирсона (χ^2), коэффициента Крамера (ϕ) и определением атрибутивного риска (AR) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Значимость факторов риска определяли методом Feature Selection and Variable Filtering модуля интеллектуального анализа данных (Data mining).

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования являлось анкетирование матерей детей основной и контрольной групп с помощью рефлюкс-опросника. Пациентам, набравшим 7 баллов и более по результатам оценки рекомендовали дальнейшее обследование органов пищеварения, которое включало общеклинические и биохимические исследования, эндоскопическое обследование пищевода и желудка, рН-метрию пищевода.

На втором этапе сформирована группа, в которую вошли 64 ребенка с суммой баллов по рефлюкс-анкете 7 и более, недоношенные, а также дети, имеющие в семейном анамнезе заболевания пищевода, пролапс митрального клапана у родителей. У детей данной группы проводили молекулярно-генетическое исследование клеток эпителия слизистой оболочки ротовой полости для определения мутаций гена коллагена III типа.

У 33 детей при молекулярно-генетическом обследовании выявлены мутации гена коллагена A3. На третьем этапе дети с мутациями были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 10 детей (30,3%; 95% ДИ 0,14—0,45) с мутациями гена коллагена A3 в гомозиготном состоянии. Во 2-ю включены пациенты с гетерозиготным

Сравнительная характеристика наличия клинических симптомов у детей с мутациями гена коллагена А3

Симптом	1-я группа		2-я группа		ОШ	95% ДИ	χ^2	P	φ
	абс.	%	абс.	%					
Тяжесть состояния	8	80,00	1	4,34	88,00	5,40—3492,34	16,47	0,0006	0,78
Регургитация	7	70,00	6	26,08	6,61	1,01—48,84	3,94	0,04	0,41
Симптом «мокрой подушки»	7	70,00	3	13,04	15,55	1,95—159,89	8,17	0,005	0,57
Отрыжка	8	80,00	5	21,74	14,40	1,82—146,12	7,61	0,006	0,55
Икота	6	60,00	3	13,04	10,00	1,34—89,56	5,56	0,01	0,48
Плоская весовая кривая	9	90,00	4	17,39	42,75	3,46—1209,00	12,49	0,001	0,61
Слюнотечение	5	50,00	4	17,39	4,75	0,71—34,87	2,27	0,13	0,33
Беспокойство после приема пищи	5	50,00	3	13,04	6,66	0,91—55,99	3,36	0,06	0,40
Дисфония	3	30,00	1	4,34	9,42	0,66—278,49	2,23	0,13	0,36
Кашель	7	70,00	5	21,74	8,40	1,24—66,24	5,08	0,02	0,46
Рецидивирующие отиты	3	30,00	1	4,34	9,42	0,66—278,49	2,23	0,13	0,36
Пневмония	4	40,00	3	13,04	4,44	0,58—37,01	1,63	0,20	0,30
Нарушение сердечного ритма	1	10,00	1	4,34	2,44	0,05—103,24	0,0005	1,005	0,11

носителем мутаций гена коллагена А3 — 23 ребенка (69,7%; 95% ДИ 0,53—0,84).

При сравнении детей 1-й и 2-й групп получены следующие данные: течение заболевания было тяжелым у 80% (95% ДИ 12,00—28,16) детей 1-й группы и у 4,34% (95% ДИ 0,07—0,08) 2-й, плоская весовая кривая отмечалась у 90% (95% ДИ 6,32—2610,00) обследованных 1-й группы и у 17,39% (95% ДИ 0,30—12,11) 2-й группы. Симптом «мокрой подушки» наблюдали у 70% (95% ДИ 2,25—134,41) детей с мутациями гена коллагена А3 в гомозиготном состоянии и у 13,4% (95% ДИ 0,15—6,26) в гетерозиготном состоянии; регургитацию — у 70% (95% ДИ 3,65—447,00) и 26,08% (95% ДИ 0,78—41,79) обследованных соответственно. Отрыжка имела место у 80% (95% ДИ 5,37—1074,78) пациентов 1-й группы и у 21,74% (95% ДИ 0,59—33,90) 2-й, икота — у 60% (95% ДИ 2,51—248,65) и 13,04% (95% ДИ 0,25—20,85) соответственно. Слюнотечение и беспокойство после приема пищи наблюдали у 50% (95% ДИ 1,70—155,97) детей 1-й группы и у 13,04% (95% ДИ 0,25—20,85) обследованных 2-й группы; кашель — у 70% (95% ДИ 2,25—134,41) и у 21,74% (95% ДИ 0,36—9,90) детей соответственно. Остальные экстрапищеводные симптомы патологического ГЭР и ГЭРБ, такие как дисфония, отит, пневмония и нарушение сердечного ритма, в обеих группах не являлись статистически значимыми. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Выводы

1. У детей, имеющих мутации гена коллагена А3 в гомозиготном состоянии, наблюдалось более тяжелое течение заболевания, чем у обследованных с мутациями данного гена в гетерозиготном состоянии. Кроме того, частота встречаемости экстрапищеводных осложнений была выше у детей 1-й группы.

2. Генетическое обследование детей с симптомами патологического ГЭР, а также имеющих в семейном анамнезе заболевания пищевода, пролапс митрального клапана у родителей, представляет высокую диагностическую ценность, так как появляется возможность ранней профилактики возникновения экстрапищеводных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. // *Здоров'я України.*— 2007.— № 5.— С. 24—25.
2. Белоусов Ю. В. *Гастроэнтерология дитячого віку.*— Киев, 2007.
3. Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Алексеев Е. П., Юрнев Г. Л. // *Клинич. перспективи гастроэнтерології, гепатології.*— 2007.— № 1.— С. 35—42.
4. Волосовець О. П., Криволюстов С. П., Карулина Ю. В. // *Здоровье ребенка.*— 2007.— № 5 (114).— С. 7—9.
5. Ивашкин В. Т. *Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В. Т. Ивашкина.*— М., 2008.
6. Завикторина Т. Г., Стрига Е. В., Соколова Ю. Б. // *Лечащий врач.*— 2008.— № 7.— С. 88—89.
7. *Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей: на-*

каз МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.moz.gov.ua>.

8. Циммерман Я. С., Вологжанина Л. Г. // *Клинич. медицина*.— 2007.— № 1.— С. 16—24.

9. Щербаков П. Л. // *Болезни органов пищеварения*.— 2007.— Т. 9, № 2.— С. 42—47.

10. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., et al. // *Gastroenterology*.— 2006.— Vol. 130, № 5.— P. 1527—1537.

11. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1900—1920.

Поступила 06.05.15.

GENETIC ASPECTS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN YOUNGER CHILDREN

E. A. Starets, V. V. Trukhalskaya

Objective. Determination of the collagen A3 genetic study value for predicting the pathological GER and GERD course severity in younger children and infants was the objective of the work.

Materials and methods. One hundred and seventy two younger children and infants aged 3 months to 3 years treated out-of-hospital and in-hospital at Odessa Municipal Hospital for Children № 3 and University Hospital № 1 from June 2012 to February 2014 were followed up. The children were admitted for examination and management for various somatic diseases. Sixty four patients were selected for molecular-genetic investigations. The children were screened using the Reflux Questionnaire.

The DNA derived from the oral mucosa cells was used as material for genotyping. The data statistical analysis was carried out using STATISTICA 7.0 and Microsoft Excel 2010 with the AtteStat 12.5 and Internet calculator SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) integration.

Results. Questioning of the basic and the control group children's mothers using the Reflux Questionnaire was the first stage of the study. At the second stage the group for the molecular-genetic investigations targeting at the collagen type III gene mutations identification was formed. The collagen type III gene was found to have mutated in 33 children.

Conclusions. Children having mutated collagen type III gene in the homozygous state demonstrated the disease more severe course than those having mutated collagen type III gene in the heterozygous state. Extraesophageal complications occurred more often in the children of the first group. Molecular-genetic investigation of children and infants manifesting symptoms of the pathological GER as well as of those with the esophagus disease and mitral valve prolapse family history is of a great diagnostic value as it makes possible early prevention of extraesophageal complications and improvement of the quality of the patient's life.

Key words: children, gastroesophageal reflux, molecular-genetic investigation.

Адрес для корреспонденции:

Старец Елена Викторовна.

Одесский национальный медицинский университет.

65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; сл. тел.: (8-048) 723-83-33.

Е. С. ЯРМОЛИК, В. В. ЗИНЧУК, Д. Ф. ХВОРИК

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И L-АРГИНИН-НО-СИСТЕМА У ПАЦИЕНТОВ С ПАПУЛОПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМОЙ РОЗАЦЕА

Гродненский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Изучить состояние перекисного окисления липидов и L-аргинин-НО-системы у пациентов с папулопустулезной формой розацеа.

Материал и методы. Обследованы 128 женщин с папулопустулезной формой розацеа. Согласно шкале диагностической оценки розацеа пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа (n=42) — с легкой, 2-я (n=49) — со средней, 3-я (n=37) — с тяжелой степенью заболевания. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию первичных (диеновые конъюгаты — ДК) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов пероксидации в эритроцитной массе и плазме крови спектрофотометрическим методом. Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови с помощью реакции Грисса. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Office Excel с использованием параметрических критериев.

Результаты. У пациентов 1-й группы содержание ДК и МДА не отличалось от таковых в контрольной. У пациентов 2-й и 3-й групп выявлено достоверное повышение уровня как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ. Кроме того, во всех группах отмечено увеличение содержания NO с максимальным приростом при тяжелой степени исследуемой патологии, что отражает развитие не только окислительного, но и нитразитивного стресса, реализуемого через NO-зависимые механизмы.

Заключение. С утяжелением клинической картины папулопустулезной формы розацеа выявлены повышение активности процессов ПОЛ и увеличение концентрации NO. Это отражает участие L-аргинин-НО-системы в отмечаемых изменениях и является важной частью патогенеза дерматоза, что необходимо учитывать при проведении дифференцированной терапии.

Ключевые слова: розацеа, папулопустулезная форма, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, оксид азота.

В настоящее время розацеа является распространенным заболеванием. Так, по данным некоторых авторов, частота встречаемости дерматоза варьирует от 5 до 10%, причем женщины болеют в 3 раза чаще, чем мужчины [1—4]. Высокая распространенность патологии, реализация по мультифакториальному, генетически детерминиро-

ванному механизму развития, хроническое, часто рецидивирующее течение, соматическая отягощенность пациентов, особенности локализации с развитием стойкого косметического дефекта на лице, психоэмоциональные нарушения, а также резистентность к общепринятым методам терапии позволяют относить розацеа к наиболее актуальным заболеваниям в современной дерматологии и косметологии [1—3, 5—7].

Несмотря на возросший в последнее время интерес исследователей к данному дерматозу, этиопатогенетические аспекты розацеа до конца не выяснены и часто противоречивы. Многообразием возможных причин и механизмов развития объясняется большое количество методов и средств лечения, которые не всегда дают положительный результат, стойкий эффект, часто плохо переносятся пациентами из-за множества побочных реакций, а иногда и утяжеляют процесс, делая его торпидным к дальнейшей терапии.

Среди факторов, участвующих в развитии дерматоза, выделяют экзогенные (тепловые процедуры, некоторые пищевые продукты, лекарственные препараты, косметические средства, продукты жизнедеятельности биоты кожи и желудочно-кишечного тракта) и эндогенные (гормональный дисбаланс, иммунные нарушения, патология сосудов, психоэмоциональные расстройства) [2, 7—10]. Ряд авторов важную роль в развитии розацеа отводят нарушениям прооксидантно-антиоксидантного равновесия [4, 10, 11].

По мнению В. Е. Темникова, свободные радикалы, токсичные продукты реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) меняют первоначальную структуру и нормальную функциональную активность клеточных и субклеточных мембран, что способствует выходу протеолитических ферментов в цитоплазму клеток, а затем в кровяное русло и изменяет метаболизм клеточных систем, стимулируя образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, лимфокинов. Вследствие этого происходят воспалительные изменения в пораженной коже, что клинически проявляется возникновением основных признаков дерматоза — эритемы, телеангиэктазий, папулезных и пустулезных элементов, отека и инфильтрации. Кроме того, нарушения ПОЛ способствуют изменениям пролиферативной активности лимфоидных клеток и «запуску» иммунопатологических механизмов воспалительных реакций [12].

В последнее время в патогенезе розацеа большое внимание уделяется роли факторов, стимули-

рующих расширение сосудов и ангиогенез, к которым относится в том числе и NO, постоянно образующийся в эндотелии сосудов из L-аргинина при участии NO-синтазы [10]. Увеличение синтеза оксида азота происходит при застое крови, гипоксии, повреждении стенок сосудов физическими и химическими агентами, под влиянием экзо- и эндотоксинов, среди которых главную роль играют бактериальные эндотоксины, иммунные комплексы, антиэндотелиальные и антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), а также клеточные и плазменные протеазы (эластаза, трипсин, тромбин и др.). Гиперпродукция оксида азота является причиной развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к длительной дилатации сосудов с последующей активацией неоангиогенеза.

В этой связи актуальным является изучение состояния свободнорадикальных процессов и L-аргинин-NO-системы у пациентов с папулопустулезной формой розацеа, что позволит расширить представления о механизмах развития дерматоза и усовершенствовать методы лечения и профилактики рецидивов.

Цель настоящего исследования — изучить состояние перекисного окисления липидов и L-аргинин-NO-системы у пациентов с папулопустулезной формой розацеа.

Материал и методы

Обследованы 128 женщин с папулопустулезной формой розацеа, обратившихся за медицинской помощью в поликлиническое и стационарное отделения Гродненского областного кожно-венерологического диспансера, а также на кафедру дерматовенерологии Гродненского государственного медицинского университета. Контрольную группу составила 41 практически здоровая женщина.

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие информированного согласия пациента на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; способность пациента, по мнению исследователя, выполнять рекомендации; женский пол; возраст старше 18 лет; папулопустулезная форма розацеа (L71); прогрессирующая стадия заболевания; отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии; отрицательный тест на беременность.

Диагностику заболевания проводили согласно действующим протоколам (стандарты) об-

следования и лечения дерматовенерологических больных, утвержденным приказом Минздрава Республики Беларусь № 142 от 25.02.2008.

Для определения клинической формы заболевания использовали международную классификацию, разработанную экспертным комитетом Национального общества по изучению розацеа, с выделением эритематозно-телеангиэктатической, папулопустулезной, фиматозной (гипертрофическая) и офтальморозацеа [13].

Согласно шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР) [14], включающей качественную оценку выраженности основных признаков заболевания, пациенты разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести: 1-я (n=42) группа — легкая, 2-я (n=49) — средняя, 3-я (n=37) — тяжелая.

Возраст пациентов с папулопустулезной формой розацеа составил 18—68 лет, средний возраст — $40,1 \pm 0,99$ года. При этом доминировали пациенты в возрасте 31—40 лет — 49 (38,3%) человек, в возрасте 41—50 лет было 33 (25,8%) женщины, 18—30 лет — 23 (18,0%), 51—60 лет — 14 (10,9%), старше 60 лет — 9 (7,0%). Средняя степень тяжести доминировала у пациентов практически всех возрастов за исключением возрастной группы 31—40 лет, где преобладающей являлась тяжелая (в 14,1% случаев).

Длительность заболевания была от 1 мес до 10 лет и в среднем составила $44,5 \pm 2,5$ мес. Доля пациентов с длительностью заболевания до 1 года была 14,1%, 1—5 лет — 60,2%, 5—10 лет — 25,8%. Наибольшее количество пациентов было в группе с длительностью заболевания 1—5 лет. У пациентов с длительностью заболевания до 1 года преобладала легкая степень тяжести дерматоза (8,6%), 1—5 лет и 5—10 лет — средняя (21,9% и 12,5% соответственно). Максимальная продолжительность дерматоза отмечена у пациентов в возрасте 51—60 лет. У обследованных до 60 лет выявлена следующая закономерность: чем старше пациент, тем длительнее течение дерматоза.

При оценке субъективных ощущений установлено, что у пациентов с папулопустулезной формой розацеа в 61,0% случаев имел место зуд кожи, в 45,3% — жжение в области высыпаний, в 33,6% — приливы жара, в 28,9% — стягивание кожи, в 21,1% — болезненность в области высыпаний. Лишь в 10,9% случаев субъективные ощущения отсутствовали.

У всех пациентов клиническая картина характеризовалась наличием папул и пустул на фоне

стойкой эритемы, а также телеангиэктазий. Распространенность эритемы была различная: у 123 (96,1%) пациентов она занимала область щек, у 115 (89,8%) — подбородок, у 99 (77,3%) — лоб, у 37 (28,9%) — нос, у 16 (12,5%) — периоральную область, у 3 (2,3%) — веки, у 1 (0,8%) — шею. На фоне эритемы визуально и дерматоскопически верифицировалась сеть древовидно разветвленных сосудов. Множественные папулезные и пустулезные элементы у 83 (67,5%) пациентов располагались на коже щек, у 39 (30,5%) — на коже подбородка, у 24 (18,6%) — лба, у 23 (18,0%) — носа, у 3 (2,3) — периорально. Размер папул и пустул варьировал от 1 до 4 мм в диаметре.

Активность различных стадий свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных (диеновые конъюгаты — ДК) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов ПОЛ в эритроцитной массе и плазме крови. Уровень ДК определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232—234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [15]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Содержание МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [15]. Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически на аппарате Solar PV1251С при длине волны 540 нм для эритроцитной массы и 535 нм для плазмы по отношению к контролю.

Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови. Для оценки уровня общих нитритов плазму крови депротеинизировали NaOH с сульфатом цинка с последующим восстановлением нитратов до нитритов гранулами кадмия. Измерение уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм с реактивом Грисса [16, 17].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Для описания полученных результатов рассчитывали показатели частоты изучаемых явлений (P) со статистической ошибкой (Sp), среднее арифметическое (M) и ошибку среднего арифметического (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$ [18].

Результаты и обсуждение

Для изучения активности процессов ПОЛ у пациентов с папулопустулезной формой розацеа проводили оценку содержания ДК (рис. 1) и МДА (таблица) в гемолизате эритроцитов и плазме крови.

Как видно из рис. 1 и таблицы, при оценке содержания первичных и вторичных продуктов перекисидации липидов в гемолизате эритроцитов и плазме крови у пациентов с легкой степенью тяжести папулопустулезной формы розацеа достоверные различия с аналогичными показателями контрольной группы не установлены ($P > 0,05$).

В гемолизате эритроцитов у пациентов со средней степенью тяжести по сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное увеличение показателей как первичных ($11,6 \pm 0,33$ ЕД/мл и $10,3 \pm 0,35$ ЕД/мл соответственно, $P < 0,01$), так и вторичных ($10,5 \pm 0,28$ мкмоль/л и $9,6 \pm 0,25$ мкмоль/л соответственно, $P < 0,05$) продуктов ПОЛ. В отношении плазмы крови достоверные различия в содержании ДК и МДА не выявлены ($P > 0,05$).

При оценке аналогичных показателей у пациентов с тяжелой степенью заболевания установлено достоверное повышение в 1,2 раза концентрации ДК ($12,8 \pm 0,53$ ЕД/мл и $10,30,35$ ЕД/мл соответственно, $P < 0,001$) и МДА ($11,5 \pm 0,41$ мкмоль/л и $9,6 \pm 0,25$ мкмоль/л соответственно, $P < 0,001$) в гемолизате эритроцитов у пациентов 3-й группы по сравнению с контрольной, что, возможно, обусловлено дальнейшей активацией и накоплением свободных радикалов (см. таблицу). В плазме крови у пациентов данной группы выявлено достоверное повышение концентрации МДА

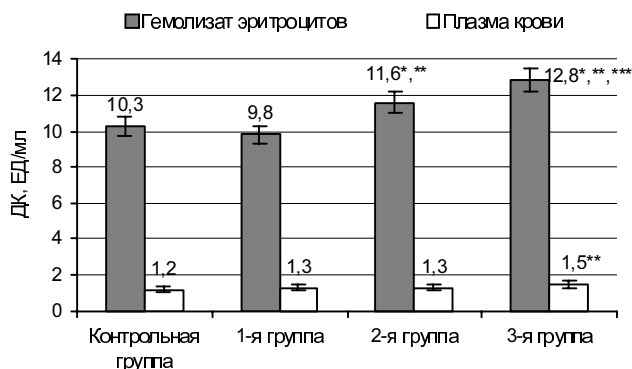


Рис. 1. Концентрация ДК в гемолизате эритроцитов и плазме крови у обследованных женщин.

Примечание. Здесь, в таблице и на рис. 2: *достоверность различий между показателями контрольной и 1-й групп, контрольной и 2-й групп; контрольной и 3-й групп; **достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп, 1-й и 3-й групп; ***достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп

Содержание МДА (мкмоль/л) в гемолизате эритроцитов и плазме крови у обследованных женщин

Образцы крови	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Гемолизат эритроцитов	9,6±0,25	9,5±0,25	10,5±0,28*	11,5±0,41*,***
Плазма крови	1,5±0,08	1,6±0,07	1,7±0,05	1,9±0,14*

(1,9±0,14 мкмоль/л и 1,5±0,08 мкмоль/л соответственно, $P<0,05$) по сравнению с контрольной.

Выраженность активизации процессов накопления свободных радикалов у пациентов возрастала с утяжелением клинической картины заболевания, что подтверждалось достоверным увеличением содержания продуктов ПОЛ от 1-й группы к 3-й. У пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й установлено достоверно более высокое содержание ДК (11,6±0,33 ЕД/мл и 9,8±0,46 ЕД/мл, $P<0,01$) и МДА (10,5±0,28 мкмоль/л и 9,5±0,25 мкмоль/л, $P<0,05$) в гемолизате эритроцитов. При сравнении полученных данных у пациентов со средней и тяжелой степенью обнаружено достоверное увеличение концентрации как ДК ($P<0,05$), так и МДА ($P<0,05$) в эритроцитарной массе у пациентов 3-й группы по сравнению со 2-й. Концентрация ДК в плазме крови ($P<0,001$) и гемолизате эритроцитов ($P<0,001$) была достоверно выше у пациентов с тяжелой степенью по сравнению с легкой.

При оценке содержания суммарных нитрат/нитритов в плазме крови установлено его увеличение у пациентов с утяжелением клинической картины заболевания (рис. 2). Так, у пациентов 1-й (11,3±0,6 мкмоль/л и 9,4±0,39 мкмоль/л соответственно, $P<0,01$), 2-й (13,0±0,6 мкмоль/л и 9,4±0,39 мкмоль/л соответственно, $P<0,01$) и 3-й (14,9±0,71 мкмоль/л и 9,4±0,39 мкмоль/л соответственно, $P<0,001$) групп было выявлено достоверное увеличение данного показателя по сравнению с контролем. При этом у обследо-

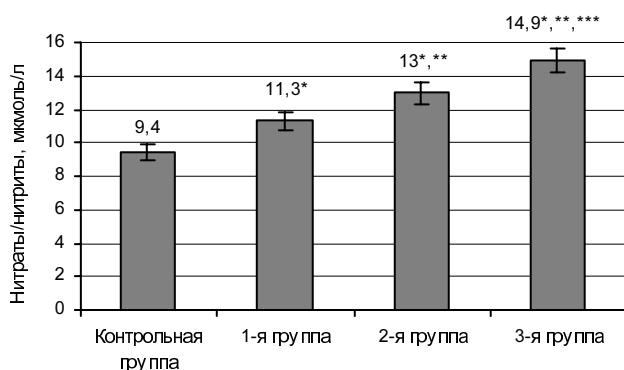


Рис. 2. Содержание суммарных нитрат/нитритов в плазме крови у женщин с папулопустулезной формой розацеа

ванных с тяжелой степенью уровень суммарных нитрат/нитритов был достоверно выше, чем у пациентов со средней и легкой степенью, а у пациентов со средней степенью тяжести — выше, чем у пациентов с легкой.

Концентрация монооксида азота в системном кровотоке может отражать не только уровень активности L-аргинин-NO-системы, но и напряженность других механизмов, возникающих при избытке NO, в частности усиление ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты организма; оксид азота можно характеризовать как один из медиаторов воспаления при розацеа [10].

Выявлено увеличение содержания нитрат/нитритов: максимальный прирост их отмечался при тяжелой степени патологии. Известно, что молекула NO выступает в роли эффектора, определяющего величину кровотока на уровне микроциркуляции. В то же время эта молекула, соединяясь с супероксиданионом, образует пероксинитрит, обладающий выраженной цитотоксической активностью и способный окислять липиды и белки мембраны клетки, оказывая тем самым повреждающий эффект [19].

В организме существует собственная антиоксидантная система, элиминирующая избыток активных радикалов, но при многих патологических состояниях она оказывается несостоятельной, вследствие чего происходит повреждение клеточных мембран, приводящее к дисфункции клеток и тканей, что вызывает окислительный стресс [20]. У пациентов с данной патологией отмечается развитие окислительного стресса, реализуемого через NO-зависимые механизмы. Действие монооксида азота опосредуется через его реактивные формы и осуществляется при участии чрезмерной экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы, благодаря которой образуется большое количество NO [21]. При этом развивается не только окислительный, но и нитрозитивный стресс, обусловленный избыточным образованием NO. Несомненно, увеличение активности свободнорадикального окисления липидов является важным фактором патогенеза, что необходимо учитывать при проведении терапии.

Выводы

1. У пациентов с папулопустулезной формой розацеа отмечается различный тип изменений активности процессов ПОЛ, характер которых зависит от тяжести патологии. У обследованных с легкой степенью папулопустулезной формы розацеа не было повышения активности ПОЛ, у пациентов со средней степенью отмечено увеличение содержания (ДК) и (МДА) в эритроцитной массе, в то время как при тяжелой степени выявлено увеличение концентрации ДК в эритроцитной массе и МДА в эритроцитной массе и плазме крови. Активность процессов свободнорадикального окисления возрастает с утяжелением клинической картины заболевания.

2. Выявленные нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса сопровождаются увеличением концентрации нитрат/нитритов, что отражает участие L-аргинин-NO-системы в отмечаемых изменениях. Очевидно, NO-зависимый характер возникающего окислительного стресса является важной частью патогенеза папулопустулезной формы розацеа у данных пациентов.

3. Изменения активации свободнорадикальных процессов необходимо учитывать при проведении дифференцированной терапии данной патологии. Оценка степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса во взаимосвязи с NO-образующей функцией организма может быть информативной для оценки степени тяжести данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые.— М., 2005.
2. Потекаев Н. Н. Розацеа.— М., 2000.
3. Барабанов Л. Г., Музыченко А. П. // ARS MEDICA.— 2010.— № 8.— С. 124—128.
4. Биткина О. А. Научное обоснование применения медицинской озono-кислородной смеси для лечения розовых и вульгарных угрей на основе динамики показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и окислительной модификации протенинов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Нижний Новгород, 2010.
5. Олисова О. Ю., Додина М. И. // Эксперим. и клинич. дерматокосметология.— 2010.— № 6.— С. 18—22.
6. Курдина М. И. // Эстетич. медицина.— 2004.— Т. 3, № 4.— С. 366—372.
7. Crawford G. N., Pelle M. T., James W. D. // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— Vol. 51, № 3.— P. 327—341.
8. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. // Эстетич. медицина.— 2009.— Т. 8, № 2.— С. 189—197.
9. Abram A. U., Silt H., Maaros H. I., Oona M. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.— 2010.— Vol. 24, № 5.— P. 565—571.
10. Сайдалиева В. Ш. // Лечеб. дело.— 2012.— № 2.— С. 88—92.

11. Trouba K. J., Hamaden H. K., Amin R. P., Germolic R. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2002.— Vol. 4, № 4.— P. 665—673.

12. Темников В. Е. Свободнорадикальное окисление липидов, монооксигеназная система печени, эндокринный статус при розовых угрях и совершенствование их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Ростов н/Д, 2000.

13. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 907—912.

14. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии.— М., 2004.

15. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.— Т. 1.— Минск, 2002.

16. Bryan N. S., Grisham M. B. // *Free Radic. Biol. Med.*— 2007.— Vol. 43, № 5.— P. 645—657.

17. Guevara I., Iwanejko J., Dembinska-Kiec A., et al. // *Clin. Chim. Acta.*— 1998.— Vol. 274, № 2.— P. 177—188.

18. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1998.

19. Лычкова А. Э. // *Успехи физиол. наук.*— 2013.— Т. 44, № 1.— С. 72—96.

20. Горажанская Э. Г. // *Клинич. диагностика.*— 2010.— № 6.— С. 28—44.

21. Lopes de Almeida J. P., Carvalho F. A., Silva-Herdade A. S., et al. // *Cell. Biol. Int.*— 2009.— Vol. 33, № 3.— P. 268—275.

Поступила 04.05.15.

FREE RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND L-ARGININE — NO SYSTEM IN PATIENTS WITH ROSACEA PAPULOPUSTULE FORM

E. S. Yarmolik, V. V. Zinchuk, D. F. Khvorik

Objective. Studying of the free radical oxidation of lipids and L-arginine — NO system in patients with rosacea papulo-pustule form was the aim of the research.

Materials and methods. One hundred and twenty eight women suffering from rosacea papulo-pustule form were examined. The patients were divided into three groups according to the scale for the rosacea diagnostic estimation: Group I (n=42) included women with mild symptoms, Group II (n=49) included women with moderate symptoms, Group III (n=37) included women with severe symptoms. The lipid peroxidation (LPO) activity was assessed by the peroxidation primary (diene conjugates — DC) and the secondary (malondialdehyde — MDA) levels in the erythrocyte mass and blood plasma spectrophotometrically. The nitrogen oxide (NO) production was determined by the blood plasma nitrates/nitrites (NO₃⁻/NO₂⁻) total content in Griss reaction. The data were processed statistically by STATISTICA 6.0, Microsoft Office Excel using the parametric criteria.

Results. The DC and MDA levels in Group I did not differ from those in the control group. The LPO both the primary and the secondary peroxidation products increased reliably in the patients of Group II and Group III. In addition, the NO levels were elevated in all the groups the maximal values registered in case of a severe pathology evidencing that besides an oxidative stress a nitric stress developed as well being realized via the NO dependent mechanisms.

Conclusion. The rosacea papulo-pustule form symptoms becoming more severe the LPO processes activity and the NO concentration were found to elevate. It confirmed that the L-arginine — NO system participated in those changes being an important part of the dermatosis pathogenesis. The latter fact should be considered while managing patients differentially.

Key words: rosacea, papulo-pustule form, lipid peroxidation, diene conjugates, malondialdehyde, nitrogen oxide.

Адрес для корреспонденции:

Ярмолик Елена Сергеевна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-152) 43-16-21.



Н. Ф. СОРОКА, А. К. ТУШИНА, О. А. ЮДИНА

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Белорусский государственный
медицинский университет

Рассматриваются возможные осложнения у пациентов с ревматоидным артритом и причины гибели больных. Приводятся результаты лабораторных исследований, а также анализа протоколов аутопсий, выполненных на базе Минского городского патолого-анатомического бюро за первые 10 лет XXI века.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение почек, амилоидоз, исследование, вскрытие.

Ревматоидный артрит (РА) является одной из важнейших проблем современной ревматологии. Несмотря на пристальное внимание к данному заболеванию, многие вопросы этой многогранной проблемы по-прежнему остаются в тени. Разработка современных эффективных средств базисной терапии системных заболеваний соединительной ткани привела к увеличению продолжительности жизни таких пациентов, что вывело на первый план предупреждение и лечение осложнений этих заболеваний. К таким осложнениям следует отнести, прежде всего, раннее развитие атеросклероза и, следовательно, высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. Именно они являются ведущей причиной гибели пациентов с данной патологией. На втором месте стоят интеркуррентные инфекции, связанные с нарушенной иммунореактивностью при РА и необходимостью длительного приема иммуносупрессивной терапии [2—4]. Значительное влияние на качество жизни больных РА оказывает системный остеопороз, развивающийся при длительном страдании артритом.

Невозможно недооценивать и роль почечной патологии при РА. Поражение почек не только влияет на качество жизни пациентов, но и способствует развитию сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Помимо «специфического» поражения почек, например амилои-

доза или гломерулонефрита, у пациентов с РА может развиваться независимая сопутствующая патология — пиелонефрит либо нефроангиосклероз. При жизни распознается не более 2/3 почечных осложнений РА.

У пациентов с РА могут возникнуть гломерулонефриты, чаще всего мембранозный, реже мембранопротрофиеративный. На третьем месте по частоте встречаемости стоит гломерулонефрит с минимальными изменениями (3—17%). По данным литературы, именно гломерулонефрит преобладает у пациентов с РА, при этом частота его достигает 60—65% [3]. Подобный вариант поражения почек при РА чаще имеет доброкачественное течение и, в отличие от амилоидоза, редко приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

Еще одним вариантом поражения почек при РА является развитие острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита, в большинстве случаев обусловленное длительным применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и анальгетиков (так называемая анальгетическая нефропатия). В развитии такого нефрита решающее значение имеют иммунологические факторы. В случае возникновения тубулоинтерстициального нефрита в роли антигена выступает лекарственный препарат. При продолжительном приеме обычных дозировок лекарственных средств может возникнуть нарушение функции почек, при систематическом употреблении в большом количестве — хронический интерстициальный нефрит с папиллярным некрозом. Некоторые базисные противовоспалительные препараты, применяемые для лечения РА, могут вызывать специфические изменения в почках [3].

В настоящее время отсутствуют точные данные о распространенности поражения почек у пациентов с РА. Сведения черпаются из анализа различных источников (свидетельства о смерти, данные аутопсии, клинических и лабораторных исследований, результаты пункционной биопсии почек), каждый из которых имеет свои ограничения. Наиболее неблагоприятным вариантом поражения почек при РА, зачастую определяющим течение и прогноз заболевания, является вторичный амилоидоз [6, 7].

Реальную длительность основного заболевания до развития амилоидоза удается установить не всегда, так как это осложнение часто распознается на поздней стадии, когда имеются обширные амилоидные депозиты. В целом с увеличением длительности РА частота развития вторичного амилоидоза повышается. В среднем амилоидоз развивается через 19 лет от момента возникновения РА, в то время как раньше он развивался в среднем через 16 лет [8]. Это связано с наличием лишь скрытой симптоматики (микроальбуминурия, минимальные изменения функции почек, поражение селезенки, неспецифические жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта) и более эффективным лечением РА.

Прогноз при амилоидозе во многом зависит от природы основного заболевания. При естественном течении у трети больных с амилоидозом через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается ХПН [9—11]. Считается, что ХПН развивается быстрее при отложении амилоида в тубулоинтерстициальной ткани и сосудах почек. Неблагоприятный прогноз при амилоидозе связан с тем, что установить диагноз до нарушения функции органа практически невозможно, а также с отсутствием достаточных мер по профилактике и лечению данного осложнения. Несвоевременная верификация вторичного амилоидоза и более позднее обращение пациента к нефрологу приводят к ухудшению прогноза относительно прогрессирования хронической болезни почек. Существуют данные, что 10-летняя выживаемость у пациентов с РА при АА-амилоидозе составляет 20%, при этом большинство смертей наступает в результате сердечно-сосудистых осложнений и инфекции [12]. В исследовании Y. Sasatomi и соавт. 2-летняя выживаемость обследованных составила 55%, 5-летняя — 30% [9]. N. Joss и соавт. при наблюдении 43 пациентов установили, что средняя выживаемость после подтверждения диагноза АА-амилоидоза

за при РА составила 52,9 мес. При этом 42% пациентов умерли от инфекционных осложнений, 12,5% — от развившейся ХПН. Факторами, коррелировавшими с развитием летального исхода, являлись гипоальбуминемия и величина суточной протеинурии. В данном исследовании 5-летняя выживаемость составила 43% [11].

Целью проведенного исследования явился анализ частоты встречаемости и характера почечной патологии у пациентов с РА по результатам аутопсий и прижизненной биопсии почек.

Материал и методы

Проведен подробный анализ протоколов аутопсий, выполненных на базе Минского городского патологоанатомического бюро за первое десятилетие нынешнего века (всего 21 814 протоколов). За 10-летний период вскрытию подверглись 110 пациентов, при жизни страдавших РА. Все они были разделены на три группы: в 1-ю вошли пациенты с РА без почечной патологии (35 человек), 2-ю составили 44 человека с вторичным амилоидозом почек, 3-ю — 31 пациент с РА, имевший иную патологию почек, за исключением амилоидоза (табл. 1). Пациенты всех трех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

За 10 лет количество умерших с диагнозом РА составило 110 человек — 91 женщина и 19 мужчин в возрасте 34—94 лет. Патология почек обнаружена у 75 (68,2%) человек. При этом у 44 (40%) из них при анализе результатов аутопсий выявлен амилоидоз почек, у 31 (28,2%) — иной вариант поражения почек.

При анализе данных катамнеза, результатов макро- и микроскопического исследований почек получены следующие результаты: амилоидоз почек — 44 (40%) случая; хронический гломерулонефрит (мезангиопролиферативный вариант) — 3 (2,7%) случая; нефроангиосклероз — 14 (12,8%) случаев; тубулоинтерстици-

Таблица 1

Распределение умерших пациентов с РА по полу и возрасту

Группа	Пол		Возраст, лет		
	жен, абс. (%)	муж, абс. (%)	Me [25—75]	Min	Max
1-я	28 (80)	7 (20)	69 [63—75]	48	94
2-я	39 (88,6)	5 (11,4)	68 [60—73]	34	82
3-я	24 (77,4)	7 (22,6)	68 [62—75]	44	91
Р	0,28		0,59		

альный нефрит — 2 (1,8%) случая; хронический пиелонефрит — 10 (9,1%) случаев; васкулит почечных сосудов — 2 (1,8%) случая.

Следует отметить, что до настоящего времени наиболее распространенным вариантом поражения почек при РА, по данным многих авторов, считался гломерулонефрит. Наши результаты этого не подтверждают. Проведенное исследование свидетельствует, что у пациентов с РА наиболее частым видом почечной патологии являлся вторичный амилоидоз. При жизни пациента данное осложнение распознается не всегда. Так, было установлено, что клинический диагноз амилоидоза почек в 5 (9,7%) случаях из 31 не был подтвержден при патологоанатомическом вскрытии (гипердиагностика). И, наоборот, при жизни амилоидоз почек был не распознан в 18 (58,1%) случаях (гиподиагностика).

Проведен анализ причин смерти пациентов с РА (табл. 2).

В танатогенезе РА при развитии вторичного амилоидоза достоверно более значимую роль предсказуемо играла ХПН, далее следовали желудочно-кишечные кровотечения. При наличии иного варианта поражения почек, как и при его отсутствии, ведущей причиной гибели пациентов являлись сердечно-сосудистые катастрофы, на втором месте стояли инфекционные осложнения.

У 32 (29,1%) умерших имело место нарушение азотывыделительной функции почек. Большая часть всех случаев ХПН приходилась на долю вторичного амилоидоза — 22 случая, в 19 (43,2%) из которых терминальная ХПН (уремия) явилась непосредственной причиной смерти больных.

Ниже приведены результаты некоторых лабораторных показателей у пациентов с РА,

умерших в последующем от осложнений данного заболевания (табл. 3). Так как не во всех протоколах вскрытия были указаны результаты лабораторных исследований, в табл. 3 приведено число выполненных исследований.

Как видно из табл. 3, во 2-й группе уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови был достоверно ниже, чем в других группах. Возможно, это обусловлено выраженным нарушением азотывыделительной функции почек с развитием симптоматической анемии.

Уровень протеинурии у умерших из 2-й группы составил 0,392 [0,08—2,1] г/л, в 3-й группе — 0,314 [0,06—1,47] г/л ($P=0,81$). Соответственно, количество общего белка в крови составило 53,3 [45,9—61,2] г/л у умерших с вторичным амилоидозом и 59 [51—73] г/л — с другой патологией почек, однако различие не достигло статистически значимого уровня ($P=0,14$).

В табл. 4 представлены показатели азотывыделительной функции почек у умерших пациентов.

Остальные показатели биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза) у всех умерших пациентов практически не различались.

Масса почек у всех умерших практически не различалась и составила 285 [230—320] г, 275 [230—320] г и 290 [260—330] г у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно ($P=0,55$).

Макроскопические изменения органов при амилоидозе зависят от степени отложения амилоидных масс. При аутопсии описывалось уплотнение ткани почек на разрезе, сальный блеск поверхности. Если отложения амилоида незначительны, внешний вид органа изменяется мало, и наличие амилоидоза определялось лишь при микроскопическом исследовании. В табл. 5 отражено вовлече-

Таблица 2

Основные причины смерти у пациентов с РА (1999—2009 гг.)

Причина смерти	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	3-я группа, абс. (%)	P
Сердечно-сосудистые катастрофы	18 (42,9)	14 (29,8)	17 (51,5)	$P_{1,2}=NS$ $P_{2,3}=0,04$
Желудочно-кишечные кровотечения	5 (11,9)	8 (17)	5 (16,1)	$P_{1,2,3}=NS$
Инфекционные осложнения	14 (33,3)	6 (12,8)	7 (21,2)	$P_{1,2}=0,008$ $P_{2,3}=NS$
ХПН	—	19 (43,2)	2 (6,5)	$P_{1,2}<0,0001$ $P_{2,3}=0,0003$
Заболевания системы крови	4 (9,5)	—	2 (6,5)	$P_{1,2}=0,03$ $P_{2,3}=NS$

Примечание. NS — not specified.

Таблица 3

Показатели общего анализа крови у пациентов с РА, умерших от его осложнений

Группа	Ме [25%—75%]	10%	90%	P
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$				
1-я (n=17)	3,3 [2,7—3,9]	2,2	4,4	0,01
2-я (n=29)	2,6 [2,3—3,2]	1,7	3,5	
3-я (n=18)	3,2 [2,6—3,9]	2,1	4,7	
Гемоглобин, г/л				
1-я (n=19)	98,3 [79,0—118,0]	65,0	130,0	0,03
2-я (n=30)	80,1 [70,0—95,0]	52,0	111,0	
3-я (n=18)	98,0 [79,0—113,0]	58,0	155,0	
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$				
1-я (n=17)	13,4 [7,2—15,2]	2,9	18,5	0,5
2-я (n=30)	11,0 [5,9—15,0]	4,4	23,5	
3-я (n=17)	7,7 [2,6—15,1]	0,9	23,0	
СОЭ, мм/ч				
1-я (n=10)	25,5 [11,0—50,0]	5,5	66,0	0,24
2-я (n=19)	55,0 [38,0—60,0]	8,0	70,0	
3-я (n=13)	37,5 [17,5—54,5]	5,0	64,0	

Таблица 4

Показатели азотовыделительной функции почек у умерших с РА

Группа	Ме [25%—75%]	P
Мочевина		
1-я (n=17)	8,7 [7,0—18,0]	0,002
2-я (n=32)	29,4 [17,6—43,4]	
3-я (n=21)	13,7 [10,0—18,8]	
Креатинин		
1-я (n=11)	124,0 [85,0—190,0]	0,01
2-я (n=25)	363,0 [136,0—590,0]	
3-я (n=14)	155,0 [101,0—300,0]	

Таблица 5

Частота отложений амилоида в разных органах у умерших с РА

Пораженный орган	Абс. (%)
Почки	44 (100)
Надпочечники	16 (36,4)
Селезенка	15 (34,1)
Сердце	5 (11,4)
Печень	5 (11,4)
Поджелудочная железа	5 (11,4)
Кишечник	5 (11,4)
Легкие	4 (9,1)
Головной мозг	3 (6,8)

ние в патологический процесс разных органов и систем.

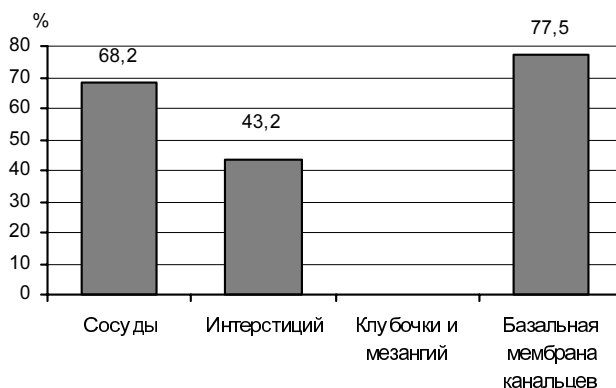
При наличии вторичного амилоидоза у пациентов с РА амилоидные депозиты в почках обнаруживали в 100% случаев. У 36,4% умерших отмечалось поражение надпочечников,

у 34,1% — селезенки. Отложения амилоидных масс в других органах, в том числе и слизистой оболочке кишечника, отмечались значительно реже — в 11,4% случаев. Этот факт подтверждает целесообразность проведения пункционной биопсии именно почки при подозрении на наличие в организме вторичного амилоидоза. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки позволяет выявлять амилоидные депозиты лишь в 1 из 10 случаев амилоидоза.

В почках амилоид откладывается в различных структурах: в стенках сосудов, капиллярных петлях и мезангии клубочков, базальных мембранах капилляров клубочков и строме. Согласно полученным результатам, чаще всего амилоидные депозиты выявлялись на базальных мембранах канальцев (34 случая), несколько реже — в сосудах (30 случаев), затем — в клубочках, мезангии и реже всего — в интерстициальной ткани (рисунок).

Таким образом, самая частая патология почек у пациентов с РА — вторичный амилоидоз (40%). Основной причиной смерти с этим осложнением являлась терминальная стадия ХПН (43,2%), в то время как пациенты без вторичного амилоидоза чаще всего умирали вследствие сердечно-сосудистых катастроф (43,2%) и присоединения вторичной инфекции (33,3%). При развитии вторичного амилоидоза у пациентов с РА поражение почек отмечалось в 100% случаев, в 36,4% наблюдалось поражение надпочечников, в 34,1% — селезенки. Отложение амилоидных масс в других органах встречалось значительно реже.

Вторичный амилоидоз почек является одним из основных факторов, определяющих продол-



Частота поражения отдельных структур почек при вторичном амилоидозе

жительность жизни пациентов с РА, а также основной причиной развития у них терминальной ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2008.
2. Bely M., Apathy A. // *Orv. Hetil.*— 2006.— Vol. 147, № 23.— P. 1063—1076.
3. Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2002.— № 12.— P. 148—154.
4. Ягур В. Е., Чиж К. А., Кулаженко В. П. и др. // *Здравоохранение.*— 2008.— № 12.— С. 34—38.
5. Нефрология: Учеб. пособие для послевузовского образования / Под ред. Е. М. Шиловой.— М., 2007.
6. Hazenberg B. P. C., Van Rijswijk M. H. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2000.— Vol. 59.— P. 577—579.
7. Чиж А. К., Сорока Н. Ф. // *Здравоохранение.*— 2009.— № 8.— С. 22—26.
8. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., et al. // *Nephron. Clin. Pract.*— 2004.— Vol. 96.— P. 107—114.

9. Sasatomi Y., Kiyoshi Y., Uesugi N., et al. // *Nephron.*— 2001.— Vol. 87.— P. 42—49.

10. Tanaka F., Migita K., Honda S., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2003.— Vol. 21.— P. 343—346.

11. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J. M. // *Q. J. Med.*— 2000.— Vol. 93.— P. 535—542.

Поступила 11.03.15.

RENAL IRRITATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (BY AUTOPSY DATA)

N. F. Soroka, A. K. Tushina, O. A. Yudina

Possible complications in patients with rheumatoid arthritis and fatal outcomes causes are being discussed. Laboratory tests results as well as autopsy data having been registered at Minsk City Anatomic Pathology Department for the first decade of the XXI century are presented.

Key words: rheumatoid arthritis, renal irritation, amyloidosis, investigation, autopsy.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел.: (8-017) 272-57-93.

ЕСЛИ ВСЕГО
4%
ЖИТЕЛЕЙ МИНСКА
пожертвует по
100 000
то
ДЕТСКИЙ ХОСПИС
БУДЕТ ПОСТРОЕН
УЖЕ В КОНЦЕ
2015

<https://newhospice.by/>

белорусский детский ХОСПИС

ПОСТРОИМ ДЕТСКИЙ ХОСПИС ВМЕСТЕ



Ю. С. МАЛОВ

ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА ПРОБЛЕМУ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Дискуссия, вынесенная на страницы журнала по проблеме «здоровье — болезни» (А. И. Пальцев. Вопросы здоровья и болезни, диагностики и лечения с историко-философских позиций. — Новые СПб врач. ведомости. — 2013. — № 1, С. 56—60), несомненно, имеет интерес как среди узких специалистов, так и среди практикующих врачей. Для первых интересно попытаться раскрыть сущность данных явлений, для вторых — отличить здоровье от болезни и поставить правильный диагноз. Проблема эта стара, как и само человечество. Существуют десятки подходов к ее решению и сотни определений указанных явлений. Число дефиниций здоровья превышает три сотни, болезни — чуть меньше [18].

Здоровье и болезни изучаются разными специалистами, и каждый из них вносит свои представления в понимание данного вопроса. На раскрытие сущности здоровья больше всего претендуют философы. В определение здоровья автора статьи, открывающей дискуссию, заложен этот подход. По его мнению, «здоровье — это состояние духовного и душевного равновесия, физической крепости, стремления к самосовершенствованию и, прежде всего, в достижении поставленной благородной цели, позволяющее исполнить умственную и/или физическую работу на благо общества и адаптироваться к условиям окружающей среды».

Казалось бы, автором отражены все стороны бытия человека. Однако само определение здоровья мало что вносит нового. Состояние духовного, душевного и физического равновесия встречается в целом ряде определений здоровья, в том числе и в дефиниции, предложенной экспертами ВОЗ.

Дело состоит в том, что оценить духовное и душевное равновесие человека практически невозможно. Дух как бестелесное существо не поддается точной градации. Дух, по Закону

Божьему, стоит над душой и телом, но как психические способности (сознание, мышление) является одной из функций человеческого организма и определяется его физическими свойствами. Не зря в народе говорят: «В здоровом теле здоровый дух». На первом месте стоит структура организма, а затем психические способности, то начало, которое определяет поведение, действие человека. Если пренебречь эзотерическим смыслом этого понятия, то можно сказать, что психическая деятельность есть функция центральной нервной системы, то есть человека.

Душа как бессмертное духовное существо вряд ли способна определять здоровье человека, так как она представляет виртуальное понятие, а как внутренний, психический мир человека, его сознание — отражает физиологию.

Триединость трех Лиц (Отец, Сын и Святой Дух) свойственна Господу Богу. Человек представляет собой единое целое, основой которого является структура организма с присущими ей функциями, то есть живая система. Система не может быть разделена на части, так как она перестанет существовать. Также нельзя отделить функцию от структуры.

Решение проблемы здоровья с позиции философии мало что дает для понимания сущности здоровья. Следует согласиться с мнением В. И. Вернадского [7], который писал, что философы и современная философия в подавляющей мере не учитывают функциональную зависимость человека как природного объекта и человечества как природного явления от среды их жизни и мысли. Философия не может учитывать это, так как она исходит из законов разума, который для нее является так или иначе окончательным самодовлеющим критерием.

Стремление к самосовершенствованию, достижение благородной цели никак не могут быть отнесены к определяющим здоровье человека. Это не более, не менее как благие пожелания автора. Он в данном контексте в основном ориентируется на социальные аспекты здоровья. Социальные вопросы здоровья человека неразрывно связаны с биологическими законами.

Трудно что-либо возразить А. И. Опарину [19], который показал, что единство социаль-

ного и биологического в природе человека устаревает возможности утверждать, что «теперь биологические закономерности отошли на второй план. Биологические законы сохраняют всю власть над человеком». Данную позицию поддерживают и другие крупнейшие исследователи XX века. П. Тейяр де Шарден [25] утверждает, что человеческий вид выступает перед нами, как любой другой вид.

По мнению В. И. Вернадского [7], человек и человечество теснейшим образом прежде всего связаны с живым веществом, населяющим нашу планету, от которого они реально никаким физическим процессом не могут быть уединены. Вырвать человека из колыбели, в которой он сформировался как вид, превозносить над природой — значит игнорировать основные биологические законы, по которым человек, как и другие виды, развивался.

Определение здоровья с позиции социологии не внесло ничего существенного, ибо оно отражает качественную характеристику данного явления. Социальная активность человека является производным от биологического состояния организма.

Нужно отдать должное автору статьи, сделавшему попытку включить в дефиницию здоровья человека биологические аспекты. Подтверждением данного положения является заключительная часть определения здоровья. К сожалению, А. И. Пальцев при определении адаптации придерживается устаревших научных знаний, рассматривая ее как процесс приспособления организма к изменившимся условиям существования. Здесь четко прослеживается тавтология. Адаптация в переводе на русский язык есть процесс приспособления.

При такой интерпретации адаптацию рассматривают как свойство организма, а не общебиологическое явление. Приходится констатировать, что многие исследователи рассматривают адаптацию как фундаментальное свойство организма, а здоровье как процесс адаптации [1, 4, 11, 13].

Однако данное положение не отражает современного представления об адаптации, ибо в нем имеется лишь видимость научного объяснения, которое приспособленность организмов к внешней среде рассматривает как «способность к приспособлению» [31]. Большинство появившихся на свет особей (людей) изначально адаптированы к условиям среды,

в которой обитает популяция. Если говорить о человеке, то он приспособлен к условиям жизни на Земле.

Приспособление (адаптация) — это уникальное общебиологическое явление, присущее растительному и животному миру. С эволюционных позиций адаптация представляет собой явление (и наследственное закрепление в череде поколений) в популяции какого-то генотипа [26]. В более широком смысле слова под адаптацией понимают возникновение и развитие конкретных морфофункциональных свойств, значение которых для организма связано с теми или иными общими и частными условиями абиотической и биотической среды.

Следует отметить, что слово «адаптация» имеет два значения. Это процесс, включающий разные фазы (исходного, переходного и конечного состояния) и его результат. Из всех видов только филогенетическая и онтогенетическая (адаптивная модификация) адаптации имеют непосредственную связь со здоровьем и болезнями человека [17].

Процесс эволюционного развития популяции обозначают как генотипическая (филогенетическая) адаптация. Материальной базой генотипической адаптации являются мутации. Мутации в генотипе могут возникать под влиянием каких-то факторов среды или в результате комбинаторики родительских генов. Определяющим в данной адаптации следует считать естественный отбор, в результате которого мутации, соответствующие условиям среды, закрепляются в генотипе. Только естественный отбор способен векторизировать развитие полезных для вида морфофизиологических свойств [26].

Мутации, снижающие жизнеспособность организма, элиминируются. Отсюда следует, что далеко не каждый организм способен приспособиваться, а адаптация не может быть его свойством. В основе естественного отбора лежит суммарная относительная жизнеспособность индивидов определенного генотипа на всех стадиях его развития [31].

Абсолютной приспособленности организмов к факторам внешней среды быть не может, ибо генотипическая адаптация всегда относительная, так как находится в процессе непрерывного становления. Этот момент важен для понимания дискретности живых форм и механизма их элиминации. Данный вид адаптации не может быть показателем здоровья человека,

так как она длится на протяжении жизней многих поколений.

Генотипическая адаптация — это непрерывный процесс, обеспечивающий жизнеспособность той или иной популяции, вида в условиях их существования. Любой живой организм (в том числе и человек) представляет собой конечный результат генотипической адаптации, то есть он приспособлен к условиям существования популяции. Все структуры и функции организма носят адаптивный характер. Как нет в биосфере неприспособленных особей, так не существует в организме неадаптивных реакций.

Понятие приспособленности организации включает не только строение и функции, но все их реакции на всех стадиях индивидуального развития, однако ограничивается только теми условиями существования, в которых исторически развивался данный вид организмов [32]. Диапазон колебаний реакций организма, соответствующий вариациям внешней среды, И. И. Шмальгаузен [31] определил как «генетическую норму реакций».

В течение последних нескольких тысячелетий условия обитания на Земле мало меняются, поэтому фенотип человеческого вида остается почти постоянным. Вариации реакций у людей одной популяции, живущих в одинаковых условиях, разнятся незначительно.

Стабилизирующий отбор, действующий в данных условиях, приводит к образованию более устойчивых форм и «охраняет норму». Большинство индивидов популяции имеют близкий диапазон колебаний функций.

Стабилизирующий отбор обеспечивает организму относительную независимость от внешней среды — автономность. Это проявляется сохранением структур и признаков на всех уровнях биологической организации, ритмичности биологических процессов, постоянства температуры и регуляторных механизмов. Автономизация организма — одна из важнейших эволюционных адаптаций, позволяющая организму не отвечать на воздействие целого ряда факторов внешней среды.

Развитие и поддержание в организме суточных, сезонных и иных ритмов в процессе филогенеза избавили фенотип от постоянного реагирования на периодические изменения условий среды со сменой дня и ночи, времен года и т. д.

Результатом генотипической адаптации является формирование гомеостаза организма,

который присущ всем живым существам. Сущность гомеостаза заключается в сохранении жизнеспособности организма в условиях существования. Многие реакции, процессы, протекающие в организме, представляют собой проявление генотипа в фенотипе. Любые проявления гомеостаза можно отнести к фенотипическим признакам [3]. Гомеостаз не может быть определен как постоянство внутренней среды, ибо он отражает функционирование всего организма, а не какой-то его части.

Функционирование генотипа должно обеспечивать воспроизводимую стабильность жизненных процессов. Это достигается передачей от родителей детям наследственной информации. Точность повторений определяется сходством среды, в которой развиваются представители данного вида.

Структуры и реакции любого организма есть результат длительного исторического развития всего комплекса близко родственных и спаривающихся между собой особей, образующих определенный вид организмов [32]. Способность гомеостаза сохраняться обеспечивается особенностями его внутренней организации, энергетическим резервом, свойствами поверхности, задающими граничные условия, и, конечно, параметрами внешней среды [15].

Исходя из вышеизложенного, гомеостаз можно определить как генетически детерминированное свойство организма сохранять устойчивое состояние в окружающей среде в пределах генетической нормы реакций за счет получаемой извне энергии.

При мало меняющихся условиях среды генетическая норма реакций (фенотип) остается постоянной. Более того, стабилизирующий отбор сохраняет фенотип при определенном изменении генотипа. Это значит, что измененные структуры организма выполняют прежние функции. Отсюда следует, что структура организма разных людей сама по себе не может являться определяющей здоровья человека.

Однообразие представителей одного вида проявляется не в строгом сходстве морфологических и функциональных признаков, а в соответствии их условиям внешней среды. Диапазон этих различий невелик и определяется особенностями окружающей среды. Различие в строении органов и тканей не является отрицанием нормы, а лишь указывает на то, что эти

показатели не могут быть положены в основу определения здоровья.

Между тем ряд исследователей предпринимают попытки использования различий в строении организмов людей для доказательства отсутствия единой нормы для человека [27].

Структуры и функции (гомеостаз) определяют состояние организма. Под состоянием организма в каждый конкретный момент его существования понимается определенная совокупность проходящих в нем процессов, степени развития и целостности его структур. Каждое состояние организма можно выразить комплексом числовых характеристик, что широко применяется в клинической практике. Эти числовые выражения можно использовать для установления нормы, то есть здоровья человека.

Понятие «нормы» является ключевым для биологии и медицины. Норма представляет сущность любого явления и определяется его границами (нечто «от и до» по Канту). В медицине здоровье определяют через данную категорию. Эти понятия часто рассматривают как синонимы. Здоровье — понятие более широкое, чем норма. Оно отражает состояние всего организма со всеми его нюансами, норма определяет границы этого состояния.

Здоровье человека — это состояние организма, характеризующееся целостностью структур, постоянством гомеостаза и соответствием их факторам внешней среды.

Норма для каждого человека — явление объективное, реальное. В основу построения нормы должен быть положен принцип соответствия морфофункциональных свойств организма окружающей среде, а не их характер. И тогда показатели, отражающие стабильность живой неравновесной системы, или состояние адаптированного организма будут характеризовать здоровье человека (норму).

В клинической медицине эти показатели, полученные эмпирическим путем, широко используются в диагностике. Разграничение нормы от патологии клиницистами строится на основе изучения состояния организма человека. Основополагающими показателями здоровья человека являются те, которые характеризуют целостность структуры, ее функций, протекание биохимических процессов, состояние регуляторных механизмов и т. д.

Любое обследование пациента начинается с определения целостности структур: кожных

покровов, слизистых оболочек, внутренних органов и других структур. Для этого используются различные методы исследования: физические, инструментальные, лабораторные. Они позволяют определить форму, размеры и структуру органов, пределы колебаний их функций и параметры биохимических процессов. В настоящее время в клинике накоплен богатейший опыт использования нормативных показателей, отражающих функциональную деятельность, протекание биохимических и энергетических процессов в организме, для установления нормы и патологии. Выработанные практикой показатели, отражающие целостность структур и постоянство гомеостаза адаптированного человека, в своей совокупности представляют норму (здоровье).

Организм считается приспособленным, если он достиг зрелого возраста и оставил после себя здоровое потомство. В человеческой популяции это приходится на возраст 20—25 лет. Этому возрасту присуща стабилизация расхода энергии на 1 кг массы, производства и оттока энтропии, максимальная потребность кислорода. Данный возраст характеризуется наименьшей заболеваемостью и смертностью среди взрослого населения и отсутствием возрастной патологии. Наибольшая устойчивость организма человека приходится на возраст 20—25, максимум 30 лет [17]. Стабильная норма для взрослых должна выводиться из показателей, полученных у людей данной категории. В более старшем возрасте эти показатели будут изменяться.

Представленная концепция подвела теоретическую основу под эмпирически полученные клинической практикой результаты, позволяющие проводить границу между здоровьем и болезнью. Показатели, характеризующие целостность структур, постоянство гомеостаза и соответствие их факторам внешней среды, свидетельствуют о здоровье человека, нарушение их говорит о болезни [17].

Здоровье определяется не на основе отрицания болезни, а на основе показателей и параметров здорового организма. «Если хочешь понять болезнь и больной орган — знай здоровье, здорового человека и здоровый орган, исходя из анатомии и физиологии», — писал Гален.

В процессе развития организм человека приспособляется не только к общим условиям Земли, но и к конкретным условиям среды оби-

тания. Первые позволяют существовать организму в широко варьирующих условиях среды, вторые представляют собой адаптации к тому или иному образу жизни. Что касается человека, то он способен жить в любом регионе Земли, но не может существовать во внеземных условиях. Перемещаясь из одного региона (биоценоза) в другой, человек вынужден приспосабливаться к частным условиям среды. Этот вид адаптации И. И. Шмальгаузен [31] назвал адаптивной модификацией, В. Грант [10] — фенотипической модификацией.

Отличительная особенность адаптивной (фенотипической) модификации состоит в том, что она осуществляется на базе исторически выработавшейся наследственной структуры и является результатом определенной нормы реакций.

Чтобы приладить существующие структуры к новым специфическим факторам среды, организм вынужден модифицировать имеющиеся структуры под данные условия. Перестройка этих структур осуществляется путем использования компенсаторных реакций. В основе этих реакций лежит активация генетических структур клеток, что ведет к увеличению синтеза РНК и белков и установлению нового уровня функционирования [29]. Возникшая в результате перемещения из одного региона в другой дезадаптация к специфическим факторам среды является болезнью, а процесс модификации структуры не может быть представлен как здоровье.

Всякое нарушение структуры и функций организма или их несоответствие факторам окружающей среды является проявлением болезни.

Безусловно, человек связан не только с биосферой, где проходит его жизнь, но и с Вселенной. Эта связь проявляется в едином принципе построения Космоса, биосферы, растительного и животного мира. Этим принципом является открытый Пифагором закон «Золотого сечения», или «Золотой пропорции» [5, 24].

Золотая пропорция отражает гармонию, или симметрию, систем объективного мира, в том числе и человека. Здесь «симметрия означает тот вид согласованности отдельных частей объекта, который объединяет их в единое целое» [6].

Оказалось, что структурная гармония подчиняется четкому математическому закону и может быть выражена числами и их соотношениями. Используя данный принцип, можно изу-

чить человека как систему. Он позволяет выявить оптимальность организации систем по отношению к их функциям.

Гармоничным (устойчивым) состояниям систем объективного мира соответствуют особые числа, названные обобщенными золотыми сечениями, золотыми пропорциями. Гармония чисел определяется отношением целого и его частей между собой как 1,618. Это иррациональное число, которое можно получить только при делении:

$$\frac{(1 + \sqrt{5})}{2}$$

Если целое взять за единицу, то части, находящиеся в таком соотношении, будут равняться 0,618 и 0,382. Для выражения гармонии системы используется также величина, равная 1,309, которая получается при делении квадрата числа 1,618 на 2 и называется «золотым вурфом».

Возможно, что пифагорейцы каким-то образом использовали пропорцию золотого сечения для количественной оценки здоровья человека. Недаром же у них символом жизни и здоровья была пентаграмма (в правильном пятиугольнике диагонали при пересечении делятся в золотой пропорции по два раза и образуют всем известную пятиконечную звезду. В дальнейшем была открыта система чисел (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144 и т. д.), названная в честь автора рядом чисел Фибоначчи. В этом ряду каждое последующее число равняется сумме двух предыдущих, а отношение последующего к предыдущему примерно равно 1,618, то есть прослеживается четкая связь между числами Фибоначчи и золотой пропорцией. В пределе отношения чисел Фибоначчи соответствуют золотой пропорции.

В расположении числа Фибоначчи отражают целочисленность в организации природы. Совокупность обеих закономерностей отражает диалектическое единство двух начал: непрерывного и дискретного, подвижного и инертного [23].

Исследования природы привели к открытию в ней закономерностей, отвечающих числам Фибоначчи и золотой пропорции. Числа Фибоначчи находят в строении растений, морских звезд, насекомых, рыб, всех видов млекопитающих, в том числе и человека. Они проявляются в морфологии различных организмов, в члене-

нии целого на части [5, 24]. Общее число костей скелета человека близко 233, то есть отвечает числу Фибоначчи. Позвоночник человека состоит из 33 (34) позвонков (у позвоночных животных их насчитывается 34 или 55), грудина — из 3 костей. Череп включает 8 костей, конечности представлены 3 сегментами. Кисть насчитывает 8 костей запястья, 5 — пяти, 5 пальцев, каждый палец имеет 3 фаланги, за исключением большого [24].

Дискретность по Фибоначчи прослеживается не только на костях, но и на других органах человека. Близко к числам Фибоначчи количество мышц, нервов, отходящих от головного и спинного мозга. В основании головного мозга выделяют 8 частей, выполняющих различные функции. Кишечник человека и связанные с ним органы составляют 13, органы дыхания — 8 частей. В мозге здорового человека при различных его состояниях преобладают электрические колебания определенных частот, соответствующих или близких к числам Фибоначчи [22].

Эти данные далеко не исчерпывают список органов и систем, в строении которых прослеживаются числа Фибоначчи. Трудно представить, что все это случайные совпадения. Более очевидно наличие определенной закономерности развития организма, закономерного итога его эволюции от простейших до «вершины эволюции» — человека.

Числа Фибоначчи неразрывно связаны с золотой пропорцией. С античных времен известно, что линия, проведенная через пупок взрослого человека, делит его тело на две неравные части, соотношение которых близко к золотой пропорции. А. Цейзинг [33], измерив тысячи человеческих тел, установил, что золотая пропорция есть средняя статистическая величина, характерная для всех хорошо развитых тел. Средняя пропорция мужских тел близка к отношению 13/8 и равна 1,625, женского тела — 8/5 (1,6). Аналогичные данные получены при анализе населения бывшего СССР [5].

Великий естествоиспытатель и художник Леонардо де Винчи показал, что золотая пропорция лежит в основе строения головы человека. Давая определение здоровья как равновесия и согласия стихии, он, по-видимому, основывался и на числовом выражении гармонии.

Золотая пропорция наблюдается не только во внешнем облике человека, но и в морфологии и функциях его органов. Принцип золотой

пропорции присущ работе желудочно-кишечного тракта. Близки к золотой пропорции отношения жизненной емкости легких к дыхательному объему, объема циркулирующей крови к плазменному объему [21].

Оптимизация работы сердца обусловлена золотыми числами и их свойствами. Они составляют основу композиции сердечных структур. Каждое звено в системе сердца, начиная от субклеточных элементов кардиомиоцита до всей сердечной мышцы, имеет оптимальную организацию по золотой пропорции в покое и оптимальные преобразования золотых отношений при физической нагрузке [30].

Особенно отчетливо золотая пропорция прослеживается при исследовании временных характеристик деятельности сердца. Длительности систолы, диастолы и сердечного цикла находятся между собой в золотой пропорции. Время систолы, диастолы и кардиоцикла, определяемое по данным ЭКГ, снятой в покое, близко к числам золотой пропорции (0,382; 0,618; 1) [14, 24]. Соотношения продолжительностей систолы к кардиоциклу, диастоле и последней к кардиоциклу составляют 0,382; 0,618. В золотой пропорции (1,618) находятся отношения систолического давления к диастолическому и последнего к пульсовому, скоростей трансмитрального кровотока, размеров и объемов левого желудочка в систолу и диастолу.

Из представленных далеко не полных данных следует, что в основе строения и функционирования человеческого организма и его систем лежат принцип золотой пропорции и числа ряда Фибоначчи. Они отражают симметрию (гармонию) человеческого тела и всех его структур. Симметрия всегда ассоциируется с инвариантами (постоянными величинами), или отношениями в объекте, относительно которых происходят изменения. Найти инвариант в классе объектов — значит выявить их общие структурные основания. Такими инвариантами являются отношения целого и его частей. У здорового человека они близки числам 1,618; 0,618; 0,382; 1,309. Данные показатели можно использовать для определения здоровья (нормы) человека в качестве контрольных величин.

В отличие от параметров, характеризующих нормальное функционирование организма, но имеющих значительную индивидуальную вариабельность, инварианты близки к числам золотой пропорции [30]. Числа золотой пропор-

ции К. С. Симонян [21] назвал не просто показателями нормы, а параметрами идеальной нормы. Соразмерность организма и его частей, основанная на принципе золотой пропорции и других видах симметрии, отражающих приспособленность его к факторам внешней среды, определяет состояние человека, которое может быть выражено числами и их отношениями. Оно определяется показателями, отражающими целостность организма и соотношением целого и его частей в соответствии с золотой пропорцией.

Всякое нарушение целостности структур и гомеостаза, золотой пропорции или возникновение несоответствия между организмом и факторами окружающей среды приводят к развитию болезни. Болезнь — это отнюдь не однородное явление, а огромное количество разнообразных патологических процессов, вызванных разными причинами. Можно выделить 4 группы причин, вызывающих болезни: генетические, включая полиморфизм, инфекции и инвазии, физические и химические воздействия, недостаточное питание и дефицит кислорода.

Появившиеся мутации приводят к несоответствию структур и функций организма факторам среды обитания и развитию патологии. То же самое происходит при изменении внешних специфических условий. Морфы, сформировавшиеся в одних условиях, становятся причиной развития патологического процесса в других. В этом глубоко заблуждался И. В. Давыдовский [11], который рассматривал адаптацию к одним факторам среды приспособлением и к другим и делал неправильный вывод, что адаптация является причиной развития болезни.

Развитие инфекционных заболеваний, протозойных и глистных инвазий есть результат межвидовых конкуренций. Каждый вид является источником питания для других видов. Человеческий вид не является исключением. Многие микроорганизмы способны развиваться только в организме человека.

Механические и химические воздействия могут быть связаны с природными явлениями, техногенными факторами, проявлениями внутривидовой борьбы (войны, конфликты и т. д.).

Человек не может существовать вне окружающей среды, так как постоянно нуждается в получении отсюда пищи и кислорода. Как недостаток того и другого, так и их избыток являются четвертой причиной болезней.

Болезнь есть процесс, обусловленный дезадаптацией организма, который развивается в результате мутаций и нарушения структур, или изменения специфических условий существования. Это ведет к несоответствию структуры и функций организма факторам внешней среды, к нарушению целостности структур и гомеостаза.

В медицинском аспекте болезнь можно определить как острый или хронический процесс, вызванный нарушением целостности структур, гомеостаза организма и развитием защитных и компенсаторных реакций.

До сих пор нет ясности, в каких взаимоотношениях находятся здоровье и болезнь, одно это явление или разные. Целый ряд исследователей придерживаются точки зрения, высказанной еще К. Бернардом [2], что патология больного человека — суть лишь два лица физиологии человека, от одного случая к другому законы не меняются [8, 11]. Действительно, физиологические реакции и патологический процесс могут проявляться в одном организме, но законы их развития разные. Физиологические реакции — это адаптивные функции организма, патологический процесс — случайное явление, вызванное повреждением структур.

В онтогенезе люди болеют разными болезнями, поэтому говорить о чередующейся смене здоровья и болезней не приходится. Развитие хронического заболевания нарушает здоровье человека на длительное время, но часто оставляет ему возможность жить за счет компенсаторных реакций. В свое время Р. Вирхов писал: «...что у всякого больного человека сохраняется значительная, обычно даже большая доля здоровой жизни, что больное или даже мертвое образует только часть тела. Кто этого не понимает, с тем невозможно говорить о патологии в смысле естественной науки... при болезнях в организме остается более или менее значительной остаток здоровой жизненной силы. Вот этот остаток и производит “реакцию”, это он ведет борьбу с вторгнувшимся в организм “чужеземцем”» [20].

Сформировавшееся в процессе эволюционного развития здоровье (состояние организма), и развившиеся в организме болезни не имеют ничего общего. Различия между этими категориями представлены в таблице.

Таким образом, здоровье и болезни — исключают друг друга явления, обеспечиваю-

Различие между здоровьем и болезнью

Признаки	Здоровье	Болезнь
Отношение к адаптации	Конечный результат филогенетической адаптации	Проявление дезадаптации
Отношение к жизни	Основа существования организма и оставление после себя здорового потомства	Механизм элиминации индивидов и нарушение детородной функции
Жизнеспособность	Наивысшее проявление жизнеспособности человека	Снижает жизнеспособность и увеличивает вероятность смерти
Форма проявления	Состояние организма	Процесс, развивающийся в организме
Характер проявления	Одинаковое состояние для представителей одного вида (здоровье одно)	Многообразие патологических процессов (болезней тысячи)
Возможность проявления	Закономерное, генетически обусловленное явление	Случайное явление, зависящее от стечения обстоятельств
Характеристика	Целостность структуры, постоянство гомеостаза и их соответствие условиям среды	Нарушение целостности структуры и функций, несоответствие факторам среды

щие непрерывность и дискретность жизни человека на Земле. Здоровье не может переходить в болезнь и наоборот. Между ними не существует переходного состояния, то есть предболезни. Патологический процесс начинается с повреждения клеточных структур. Они возникают раньше или одновременно с функциональными нарушениями. А это значит, что первые клинические признаки болезни не предшествуют структурным изменениям, а, наоборот, следуют за ними. На ранних стадиях болезни морфологические нарушения функционально (клинически) совсем или почти совсем не проявляются. В данном случае говорят о так называемом доклиническом, бессимптомном периоде болезни (или ошибочно о предболезни) [20].

Вернемся к философским вопросам здоровья человека, на которых так настаивает автор дискуссионной статьи. Для античных исследователей философия и созерцание означали близкие методы познания природы и человека. Тогда медицина и философия дополняли друг друга в изучении человека. В результате этого представления античных философов о здоровье человека остаются актуальными по сей день. В настоящее время медицина и философия представляют самостоятельные науки.

Проникновение философии в медицину возможно только при четком понимании биологических основ человека. Правильнее, наверное, говорить о философии медицины.

К сожалению, современные философы в формировании концепций о здоровье человека часто не учитывают зависимость его от природы, неточно отражают биологические закономерности его развития, отдают приоритет социальным аспектам. Философия медицины

должна основываться на принципе взаимодействия человека с окружающей средой, то есть его приспособленности к абиотическим и биотическим факторам среды (к жизни на Земле), а не на способности адаптироваться к изменениям внешней среды.

Приспособленность человека к среде обитания определяет его жизнеспособность. Структура и гомеостаз адаптированного организма передаются от поколения к поколению путем конвариантной редупликации кода генетической информации. Человек рождается адаптированным к условиям существования его предков. Состояние адаптированного организма представляет собой здоровье.

Равновесие организма с внешней средой, устойчивость неравновесной системы можно рассматривать как приспособленность организма к условиям существования. Эти, казалось бы, абстрактные понятия, применяемые для определения здоровья, приобрели конкретный смысл. Они характеризуют состояние организма и могут быть оценены в числовом выражении.

Второй важный принцип, на котором зиждется единство организма и среды, представлен золотой пропорцией. Вселенная, биосфера, растительный и животный мир построены по этому принципу. Согласно закону симметрии, предложенному Ю. А. Урманцевым [28], абсолютно каждая система неизбежно имеет симметрию по некоторым признакам и при некоторых преобразованиях и асимметрична при других аспектах. В этом случае симметрия обозначает сохранение признаков объекта относительно его преобразований. Это полностью относится к человеческому организму.

Золотая пропорция отражает гармонию, или симметрию, систем объективного мира, в том числе и человека. Здесь «симметрия означает тот вид согласованности отдельных частей объекта, который объединяет их в единое целое» [6]. Данный принцип обеспечивает нормальное функционирование организма в целом, сбалансированность и взаимосвязь его органов и систем, то есть гармонию, или симметрию, организма. Гармонию организма можно выразить целыми числами и их отношениями.

Если рассматривать человеческий вид как любой другой, то социальные проявления есть отражение биологических взаимоотношений людей. Здоровье человека следует рассматривать не как социально-медицинскую категорию, а как биологическую. Социальные аспекты здоровья не могут быть определены количественно, так как социологи не занимаются оценкой структуры и функций организма.

Гармония, равновесие (уравновешенность), приспособленность организма к факторам среды обитания, устойчивость неравновесной системы определяют здоровье человека, нарушение их приводит к развитию болезней. Проблема здоровья и болезней может быть решена только на основе биологических законов. Здоровье живого существа (человека) определяется степенью приспособленности его к условиям существования.

Здоровье, несомненно, относится к числу основных ценностей человечества. Его недостаток не может быть компенсирован никакими другими ценностями и благами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога // *Клинич. медицина.*— 2000, № 4.— С. 59—64.
2. Бернар К. *Лекции по экспериментальной патологии.*— М.; Л., 1937.
3. Бочков Н. П. *Генетика человека и клиническая медицина* // *Вестн. РАМН.*— 2001.— № 10.— С. 5—8.
4. Брехман И. И. *Валеология — наука о здоровье.*— М., 1990.
5. Васютинский Н. А. *Золотая пропорция.*— СПб., 2006.
6. Вейль Г. *Симметрия.*— М., 1968.
7. Вернадский В. И. *Научная мысль как планетарное явление.*— М., 1991.
8. Войтенко В. П. *Здоровье здоровых. Введение в санологию.*— Киев, 1991.
9. Голдовский А. М. *Основы учения о состояниях организма.*— Л., 1977.
10. Грант В. *Эволюционный процесс. Критический обзор эволюционной теории.*— М., 1991.
11. Давыдовский И. В. *Общая патология человека.*— М., 1969.
12. Дильман В. М. *Четыре модели медицины.*— Л., 1987.
13. Дичев Т. Г., Тарасов К. Е. *Проблемы адаптации и здоровье человека.*— М., 1976.
14. Жирков А. М. *Некоторые клинико-патогенетические особенности осложненного и неосложненного инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— СПб., 1995.
15. Маленков А. Г. *Гомеостаз и конвариантная редупликация. (Об основах теоретической биологии.) // Онтогенез, эволюция, биосфера.*— М., 1989.
16. Малов Ю. С. *Адаптация и здоровье* // *Клинич. медицина.*— 2001.— № 12.— С. 61—63.
17. Малов Ю. С. *Биологические основы здоровья и болезней человека.*— СПб., 2007.
18. Матрос Л. Г. *Социальные аспекты проблемы здоровья.*— Новосибирск, 1992.
19. Опарин А. И. *Возникновение и начальное развитие жизни.*— М., 1966.
20. Саркисов Д. С. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.*— М., 1987.
21. Симонян К. С. *Перитонит.*— М., 1971.
22. Соколов А. А., Соколова Я. А. *Математические закономерности электрических колебаний мозга: Материалы I Лазаревских чтений.*— М., 1976.
23. Сороко Э. М. *Структурная гармония систем.*— Минск, 1984.
24. Суббота А. Г. *«Золотое сечение» («Sectio aurea») в медицине.*— СПб., 1994.
25. Тейяр де Шерден П. *Феномен человека.*— М., 1987.
26. Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. *Краткий очерк теории эволюции.*— М., 1977.
27. Уильямс Р. *Биохимическая индивидуальность.*— М., 1960.
28. Урманцев Ю. А. *Симметрия природы и природа симметрии.*— М., 1974.
29. Хлебович В. В. *Акклимация живых организмов.*— Л., 1981.
30. Цветков В. Д. *Сердце, золотое сечение и симметрия.*— Пущино, 1999.
31. Шмальгаузен И. И. *Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии.*— М., 1982.
32. Шмальгаузен И. И. *Пути и закономерности эволюционного процесса. Избранные труды.*— М., 1983.
33. Zeising A. *Neue Lehre von den Proportionen des Menschlichen Körpers.*— Leipzig, 1854/ xxii.

Опубликовано в журнале
«Новые Санкт-Петербургские врачебные новости.— 2013.— № 3 (65).— С. 51—58.
Печатается с разрешения редакции журнала.

Ю. В. КРЫЛОВ, А. Ю. КРЫЛОВ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ

Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск

Представлены данные о месте клинико-анатомических конференций в клинико-анатомическом анализе летальных исходов. Предлагаются новые подходы к проведению конференции при расхождении диагнозов, которые позволяют оптимизировать их работу с целью выявления причин диагностических ошибок и повышения квалификации врачей-клиницистов.

Ключевые слова: клинико-анатомическая конференция, расхождение диагнозов, оптимизация.

Согласно результатам исследований, проводившихся в индустриально развитых странах (США, Канада, Великобритания, Австралия), какой-либо вред здоровью, обусловленный не болезнью, а связанный с оказанием медицинской помощи, возникает у 10—15% госпитализированных пациентов [1—4].

А. Г. Фоменко при обсуждении методов выявления и анализа ошибок и неблагоприятных событий, возникающих при оказании медицинской помощи, в качестве наиболее объективных выделяет патологоанатомические исследования и клинико-анатомические конференции (КАК) [5].

Объективность результатов патологоанатомического исследования довольно высока, что подтверждается рядом экспериментов, в которых несколько независимых специалистов проводили исследования одних и тех же объектов и приходили к практически идентичным выводам [6]. Сравнительные исследования указывают на более высокую достоверность результатов патологоанатомических исследований при выявлении неблагоприятных событий по сравнению с изучением медицинской документации и системами добровольной отчетности [7].

Патологоанатомические исследования и КАК входят в систему клинико-анатомического анализа (КАА) летальных исходов, основополагающие принципы которого заложены в прошлом веке академиком И. В. Давыдовским и играют важную роль в оценке и совершенствовании организационной, диагностической и лечебно-профилактической работы медицинских организаций.

В статье С. Л. Воробьева анализируется современное состояние КАА в Российской Федерации (РФ) и пути его улучшения [8]. В ней указывается, что КАА включает ряд этапов.

Прозекторский этап. Осуществляется на уровне патологоанатомического учреждения. Он включает стандартизованное патологоанатомическое исследование с формированием патологоанатомического диагноза и эпикриза (танатологическое заключение) о причинно-следственных отношениях между всеми установленными патологическими процессами (состояния) с отражением патогенеза и танатогенеза. Патологоанатом, основываясь на результатах вскрытия и изучения медицинской документации, выносит для комиссионного обсуждения заключение о наличии или отсутствии дефектов (недостатков) в оказании медицинской помощи и неблагоприятных последствий медицинской деятельности.

Комиссионный этап — основной этап КАА — проводится на уровне медицинской организации и включает коллегиальное обсуждение всех летальных исходов с оценкой процессов диагностики и лечения. В РФ организационной формой этого этапа является комиссия по изучению летальных исходов (КИЛИ), которая в каждом случае, наряду с обсуждением причин и условий наступления смерти, устанавливает недостатки в оказанной пациенту медицинской помощи и их причины. Аналогом КИЛИ в Республике Беларусь являются лечебно-контрольные комиссии (ЛКК), которые согласно приказу Минздрава Республики Беларусь № 679 от 23.06.2014 «О совершенствовании работы организаций здравоохранения по разбору летальных случаев и повышении качества анализа случаев смерти» создаются во всех организациях здравоохранения для осуществления оперативного контроля качества лечебно-диагностического процесса, в том числе на основании анализа материалов патологоанатомического исследования.

Посткомиссионный этап. Данный этап осуществляется на уровнях медицинских организаций, органов управления территориальным, а в РФ и федеральным здравоохранением, и включает разбор материалов отдельных патологоанатомических исследований на КАК, системный анализ, а также использование результатов прозекторской деятельности для решения управленческих, статистических и других задач. Основной организационной формой этого этапа являются КАК.

Клинико-патологоанатомические и судебно-медицинские КАК имеют одинаковые общие задачи — объективный анализ клинических и секционных данных, изучение и устранение источников диагностических и лечебных ошибок, улучшение профилактики и лечения заболеваний, травм и отравлений, а также устранение организационных недостатков в оказании медицинской помощи на различных этапах.

Основное преимущество данного метода состоит в обучающем компоненте, предполагающем участие в обсуждении не только участников событий, но и приглашенных авторитетных специалистов и представителей академической среды, а также всех заинтересованных специалистов.

Обобщенная информация по итогам серии клинико-анатомических конференций может быть использована для анализа тенденций и характерных условий, в которых происходят ошибки и неблагоприятные события, с целью выработки решений по их предотвращению. В отдельных случаях сдерживающим фактором для расширения аудитории КАК является конфиденциальность обсуждаемых сведений.

Данные, представленные в таблице, показывают, что количество ежегодно проводимых КАК и процент разобранных случаев относительно постоянны.

Традиционно рекомендуется следующий порядок проведения конференции, что отражено в приказе Минздрава Республики Беларусь № 679 от 23.06.2014: 1) доклад лечащего врача (если в лечении пострадавшего принимали участие несколько врачей или лечебно-профилактических учреждений, заслушиваются доклады по этапам); 2) доклад патологоанатома или судебно-медицинского эксперта; 3) выступление рецензента; 4) выступление участников конференции; 5) заключение председателя конференции.

На наш взгляд, такой порядок проведения конференции имеет существенные недостатки, особенно в случаях расхождения диагнозов. Во-первых, врачи-клиницисты, наблюдавшие больного на разных этапах, излагают свою неправильную диагностическую гипотезу, обосновывая ее клиническими и лабораторными данными. Во-вторых, доклад патологоанатома или

судебно-медицинского эксперта состоит в зачитании протокола вскрытия, а затем данных гистологического исследования. При этом аудитории сложно увязать макроскопические и микроскопические изменения, отмеченные в протоколе вскрытия. При таком подходе нередко патологоанатомический диагноз является для аудитории неожиданным, что приводит порой к требованию изменить его путем голосования.

Выходом из такого положения является включение в повестку конференции, помимо заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов, клинико-анатомического эпикриза, в котором обосновывается категория расхождения и ее причины. Он в обязательном порядке должен быть согласован с рецензентом и председателем до конференции, в противном случае проведение конференции не имеет смысла.

Мы предлагаем в случаях расхождения диагноза начинать конференцию с доклада патологоанатома (судебно-медицинского эксперта). При этом он сообщает только об основных макроскопических изменениях, тут же приводя данные микроскопии и формулируя основную органопатологию, и обосновывает патологоанатомический диагноз. Это должно подкрепляться не вызывающим сомнения иллюстративным материалом (мультимедийная презентация и др.). После обсуждения выступления патологоанатома (судебно-медицинского эксперта) с докладами выступают врачи-клиницисты по этапам лечения. При этом обсуждаются возможности правильной диагностики выявленной патологоанатомом (судебно-медицинским экспертом) патологии.

В качестве примера приведем клинико-патологоанатомическую конференцию по случаю смерти больной П., 1948 г. р.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: ИБС. Рецидивирующий инфаркт миокарда верхушки сердца с вовлечением боковой стенки левого желудочка.

Осложнения: Транзиторная желудочковая экстрасистолия Н2Б. Постреанимационная болезнь (клиническая смерть). Двусторонняя застойная пневмония.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II степени. Риск 4. Сахарный

Клинико-анатомические конференции, проведенные в 2005—2013 гг. в Витебской области

Показатель	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Количество конференций	319	331	358	536	533	624	514	450	457
Количество разобранных случаев	413	410	464	676	627	734	599	553	525
% от общего количества вскрытий	20,32	24,00	25,70	25,74	23,44	31,94	24,44	28,95	26,88

диабет 2-го типа, фаза инсулинопотребности. Кетоацидоз. Диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей. Гангрена I пальца правой стопы. Невропатия сложного генеза (ишемическая, диабетическая). Хроническая почечная недостаточность, декомпенсация. Дисциркуляторная энцефалопатия II—III степени сложного генеза. Хроническая анемия средней степени.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: хронический пиелонефрит в фазе обострения с наличием абсцесса в нижнем полюсе левой почки.

Фоновое: сахарный диабет 2-го типа с развитием диабетической нефропатии.

Осложнения: пионефроз. Папиллонекроз. Уремия (мочевина — 43,2 г/сут; креатинин — 0,71 г/сут): уремический серозно-фибринозный перикардит, уремический миокардит, двусторонняя полисегментарная серозно-фибринозная пневмония, фибринозный плеврит, серозно-фибринозный гастрит с геморрагическим компонентом (мелкие эрозии). Симптоматическая артериальная гипертензия (гипертрофия миокарда левого желудочка 1,7 см). Гипертонический криз (по клиническим данным). Клиническая смерть. Постреанимационная болезнь. Кетоацидоз. Отек головного мозга. Дистрофические изменения и нарушения кровообращения во внутренних органах.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз коронарных и церебральных артерий.

В данном случае на клинико-анатомической конференции после зачитания председателем повестки дня первым выступил врач-патологоанатом. Используя мультимедийную презентацию, он продемонстрировал основную органопатологию (макро- и микроскопические изменения), обосновал патологоанатомический диагноз, ответил на вопросы врачей-клиницистов. Последние в основном касались давности выявленных патологических изменений, а также правильности постановки основного заболевания. При выступлении участкового врача подробно обсуждались возможности правильной диагностики поражения почек. При выступлении врача кардиодиспансера, куда поступила больная с подозрением на острый инфаркт миокарда, с учетом патологоанатомического диагноза обсуждались возможности дифференциальной диагностики инфаркта миокарда и уремиического поражения сердца. При выступлении врачей больницы скорой медицинской помощи, куда была переведена пациентка с подозрени-

ем на острую патологию желудка и где она умерла, обсуждались причины диагностических ошибок поражения почек, легких, сердца при инструментальном исследовании (УЗИ). По мнению рецензента, отсутствие диагностики пневмонии, плеврита и перикардита было обусловлено тем, что они развились в терминальном периоде.

Таким образом, в представленном случае расхождения диагнозов начало клинико-анатомической конференции с доклада патологоанатома позволило акцентировать внимание аудитории во время докладов врачей-клиницистов на ошибках и неиспользованных возможностях диагностики патологии, выявленной при патологоанатомическом вскрытии.

На наш взгляд, такой порядок проведения клинико-анатомической конференции при расхождении диагнозов в большей степени отвечает задачам повышения квалификации врачей-клиницистов, чем проведение ее в обычном формате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brennan T. A., Leape L. L., Laird N., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 324, № 6.— P. 370—377.
2. Vincent C., Neale G., Woloshynowych M. // *BMJ.*— 2001.— Vol. 322.— P. 517—519.
3. Wilson R. M., Runciman W. B., Gibberd R. W., et al. // *Med. J. Aust.*— 1995.— Vol. 163.— P. 458—471.
4. Baker G. R., Norton P. G., Flintoft V., et al. // *CMAJ.*— 2004.— Vol. 170.— P. 1678—1686.
5. Фоменко А. Г. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.*— 2008.— № 4.— С. 31—40.
6. Veress B., Gadaleanu V., Nennesmo I., Wikstrom B. M. // *Qual. Assur. Health Care.*— 1993.— Vol. 5, № 4.— P. 333—337.
7. MacKenzie E. J., Steinwachs D. M., Bone L. R., et al. // *J. Trauma.*— 1992.— Vol. 33, № 2.— P. 292—302; discussion — P. 302—303.
8. Воробьев С. Л. // *Арх. патологии.*— 2012.— № 6.— P. 46—50.

Поступила 23.01.15.

NEW APPROACHES TO HOLDING CLINIC-ANATOMIC CONFERENCES

Yu. V. Krylov, A. Yu. Krylov

The article presents data on the clinic-anatomical conferences place in clinical and anatomical analysis of fatal outcomes. New approaches to their holding in case of differences in diagnosis are offered allowing optimization of their conduct with the aim of identifying the diagnostic errors causes and improve the skills of medical clinicians.

Key words: clinic-anatomical conference, differences in diagnosis, optimization.

Адрес для корреспонденции:

Крылов Андрей Юрьевич.
Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро.
210037, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 37в;
сл. тел.: (8-0212) 57-07-86.



В. И. ТЕРНОВ

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ РАДИАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ И МОНИТОРИНГА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Рассмотрены проблемы, связанные с необходимостью оптимизации в Республике Беларусь системы радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения. Указывается, что существующая система не выполняет своих функций в качестве инструмента регулирования в области обеспечения должного уровня защищенности населения от воздействия ионизирующего излучения, источником которого являются, в частности, продукты питания. Рассматриваются причины такого состояния радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения, предлагаются пути реформирования системы, позволяющие в этом сегменте радиационной защиты и безопасности в полной мере реализовать коренной принцип радиационной защиты и безопасности — принцип оптимизации.

Ключевые слова: радиационный контроль, мониторинг, среда обитания, оптимизация, дозовый подход, центр радиационной безопасности.

В системе радиационной защиты и безопасности страны важное, если не сказать определяющее, место занимают радиационный контроль и мониторинг среды обитания населения. От того, насколько он оптимизирован в организационном и методологическом отношении, во многом зависит эффективность работы всей системы, основной целью которой является минимизация воздействия радиационного фактора на человека.

Под оптимизацией в системе радиационной защиты и безопасности понимается «ориентированный на источник процесс удержания облучения (которое не обязательно возникает), числа облучаемых людей и величины их индивидуальных доз на настолько низком уровне, насколько это разумно достижимо с учетом социально-экономических факторов» [1]. У специалистов, работающих в области радиационной защиты и безопасности, этот принцип оптимизации известен как ALARA (As Low As Reasonable Achievable).

В системе радиационной безопасности данный принцип признается коренным, поскольку является «сквозным», то есть обязателен к применению во всех ситуациях облучения — существующего, аварийного, планируемого, и, наряду с другими принципами (обоснование и нормирование), находит отражение в соответствующей нормативно-правовой базе республики.

Однако на практике принцип оптимизации «работает» не в полной мере, а иногда попросту и игнорируется, что является серьезным упущением, недостатком в работе всей республиканской системы радиационной безопасности, поскольку негативно сказывается на эффективности ее работы в целом. Особенно явно этот недостаток проявляется в организации и методологическом обеспечении радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения, конечной целью которых является гигиеническая оценка присутствия в среде обитания радиационного фактора. Как известно, такую оценку можно провести только через реализацию «дозового подхода», то есть когда данные контроля и мониторинга используются для расчета и оценки доз облучения человека. Именно радиационный контроль и мониторинг играют ведущую роль в функционировании всей системы радиационной безопасности, поскольку по результатам такой работы можно выявить, качественно и количественно определить (измерить) присутствие источников в окружающей среде через расчет индивидуальных и коллективных доз облучения, их гигиеническую значимость и обосновать объем и характер защитных мер. Другими словами, радиационный контроль и мониторинг являются той основой, опираясь на которую возможно реализовать принцип оптимизации.

К сожалению, при рассмотрении итогов работы действующей системы радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения становится очевидно, что применительно к этой деятельности принцип оптимизации не выполняется, поскольку получаемые результаты фактически не используются для оценки средних и коллективных доз, формирующихся у населения от различных источников ионизирующей радиации.

По нашему мнению, происходит это в результате того, что, во-первых, «дозовый подход» не нашел должного отражения и закрепления в нормативно-правовой базе системы радиационной безопасности страны, а во-вторых, специалисты, работающие в этой системе, нередко до конца не представляют практическую значимость и важность реализации принципа оптимизации. Не случайно Международная комиссия по радиационной защите была вынуждена прибегнуть к дополнительному разъяснению самой сути этого принципа, пояснив, что «оптимизация защиты — это образ мышления, когда всегда ставятся вопросы: все ли возможное в преобладающих обстоятельствах было сделано, и все ли из того, что было сделано, является разумным для снижения доз... Оптимизация защиты не есть минимизация дозы. Оптимизированная защита — это результат оценки, которая тщательно сбалансировала вред от облучения и ресурсы, необходимые для защиты облучаемых индивидуумов. Таким образом, наилучший вариант защиты — это не обязательно тот, при котором достигается самая низкая доза... Коллективная эффективная доза была и остается ключевым параметром оптимизации защиты населения» [1].

Отступая от принципа оптимизации, республиканская система радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения работает автономно, «на себя», не внося необходимый вклад в дело защиты населения от воздействия радиационного фактора, поскольку исключает из системы радиационной защиты и безопасности критериальную, «дозовую» базу, на которой можно и нужно планировать и реализовывать научно обоснованные защитные мероприятия. Отсюда становится понятно, что от того, насколько оптимизированно функционирует радиационный контроль и мониторинг, во многом зависит и эффективность работы всей системы радиационной безопасности.

Анализ существующей в республике системы радиационного контроля и мониторинга убеждает в том, что в стране создана достаточно мощная структура, работающая в этом направлении. Так, в сферу внимания системы радиационного контроля и мониторинга среды обитания, функционирующей в Беларуси, входят: продовольственное сырье и продукты питания, почва, атмосферный воздух, открытые и закрытые источники водоснабжения, сточные

воды, атмосферные осадки, строительные материалы, продукты леса и деревообрабатывающей отрасли и др. В итоге проводится огромная работа. Достаточно сказать, что только по данным Министерства по чрезвычайным ситуациям в проведении многоуровневого контроля и мониторинга среды обитания задействовано 9 министерств и ведомств [2]. Всего в республике функционирует около 850 подразделений радиационного контроля, в которых сосредоточено более 2000 единиц дозиметрической и радиометрической аппаратуры, большое число работников, ежегодно отбирающих и анализирующих более 11 млн проб на содержание цезия-137, около 18 тыс. — стронция-90, проводящих тысячи измерений гамма-фона, радиоактивности осадков и т. д.

Однако практический результат такой объемной аналитической работы (имеется в виду выход его на решение вопросов радиационной безопасности), с нашей точки зрения, весьма скромный. Проиллюстрируем это мнение на примере итогов ведения в стране государственного санитарного надзора (контроля) за радиоактивностью продуктов питания. Согласно данным Национального доклада [3], в 2013 г. центрами гигиены и эпидемиологии проведено 60 594 анализа проб пищевых продуктов на содержание цезия-137 и 3441 — стронция-90. При этом уже на протяжении многих лет содержание радионуклидов здесь весьма незначительно, в государственном секторе в 100% случаев далеко не достигает пределов, оговоренных соответствующим регламентом [4]. Кроме того, при таком контроле допускаются ошибка принципиального характера: исследование заканчивается не получением значений удельной (или объемной) активности пробы, а прерыванием хода анализа как только становится очевидно, что содержание радионуклида в исследуемом образце не будет превышать установленный уровень. Такой контроль, с позиции методологии радиационной безопасности, лишен смысла, так как не позволяет использовать его данные для оценки гигиенической значимости реального содержания радионуклидов в продуктах питания, которую можно провести только при наличии сведений о поглощенных дозах внутреннего облучения человека. Говоря иначе, радиационный контроль продуктов питания в системе госнадзора на присутствие цезия-137 практически не

связан с мониторингом, а следовательно, и с дозовым подходом. Это приводит к тому, что, по сути дела, этот радиационный контроль не несет защитных функций, а следовательно, и не оптимизирован.

Можно полагать, что аналогичная ситуация имеет место в контроле за радиоактивностью прочих объектов среды обитания, проводимом другими участниками этой работы. В итоге вся эта весьма объемная и экономически затратная контрольная деятельность не может быть завершена расчетом и оценкой дозовых нагрузок, формирующихся у населения, а следовательно, и сама подсистема радиационного контроля среды обитания населения практически не используется как инструмент регулирования в области радиационной безопасности.

По нашему мнению, исправить положение дел можно, предприняв несколько шагов. Во-первых, провести полную ревизию существующей системы радиационного контроля и мониторинга среды обитания с позиции обоснованности объемов, методологической корректности и приверженности ее принципу оптимизации, во-вторых, фиксируемую в объектах контроля активность от аварии на ЧАЭС рассматривать как остаточную, а облучение населения от этих источников отнести к ситуации существующего облучения со всеми вытекающими из этого положения изменениями в системе радиационного контроля и мониторинга среды обитания населения. И, в частности, с необходимостью полного перевода радиационного контроля среды обитания на рельсы мониторинга, позволяющего отслеживать динамику изменения радиационной ситуации и при необходимости использовать его результаты для расчета средних и коллективных доз внешнего и внутреннего облучения. При этом «дозовый подход» в законодательной базе необходимо закрепить в качестве одного из основных критериев при оценке гигиенической значимости воздействия на население различных источников радиации.

Такие шаги необходимы еще и потому, что полностью согласуются с положениями Указов Президента Республики Беларусь № 510 и № 332, а также Закона Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» [5—7]. В указах под мониторингом понимается «форма контроля (надзора), заключающаяся в наблюдении, анализе и оценке, установлении причинно-следственных свя-

зей, применяемая контролирующими (надзорными) органами в целях оперативной оценки фактического состояния объектов и условий деятельности субъекта мониторинга на предмет соответствия требованиям законодательства, выявления, предотвращения причин и условий, способствующих устранению нарушений без использования полномочий, предоставленных контролирующим (надзорным) органам и их должностным лицам для проведения проверок». В упомянутом законе Республики Беларусь социально-гигиеническому мониторингу посвящена статья 19. Цель такого мониторинга — «выявление уровней риска для жизни и здоровья населения и разработка мероприятий, направленных на предупреждение, уменьшение и устранение неблагоприятного воздействия на организм человека факторов среды его обитания».

Однако нам представляется, что даже в случае выполнения указанных мер принцип оптимизации в подсистеме радиационного контроля и мониторинга может оказаться не востребуемым уже по причинам организационной и функциональной разобщенности самой республиканской системы (структуры) радиационной защиты и безопасности.

Анализируя эту структуру, следует отметить, что в стране параллельно существуют и функционируют 3 органа, наделенные функциями государственного регулирования в области радиационной безопасности: Министерство здравоохранения с его центрами гигиены и эпидемиологии и МЧС с 2 департаментами — радиационной и ядерной безопасности и ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС. Другие участники системы в основном осуществляют наблюдение, контрольные функции внутри своих ведомств.

На практике все 3 регулирующих органа работают без должной координации, выполняют по сути дела только контрольные и надзорные функции и не занимаются оценкой доз облучения населения с формированием и использованием единой базы данных дозового мониторинга, необходимого для осуществления оптимизированных мер радиационной защиты населения.

Кроме того, обращает на себя внимание и тот факт, что в структуре органа управления в области радиационной безопасности, каковым является МЧС, присутствуют и регулирующие органы

(департаменты), что, согласно международным требованиям, является недопустимым: органы управления и регулирования должны быть административно отделены друг от друга [8].

В связи с изложенным имеет смысл обратиться к положительному международному опыту организации и функционирования системы радиационной защиты и безопасности. Так, в ряде стран Европы (Чехия, Финляндия, Литва и др.) на протяжении относительно долгого времени все вопросы, связанные с обеспечением должного уровня радиационной защиты и безопасности населения в целом и отдельных его категорий (пациенты, персонал), решаются одним регулирующим органом — Центром радиационной защиты и безопасности, функционирующим либо в структуре Минздрава (Финляндия, Литва), либо другого ведомства (Чехия) [9]. Работа таких центров оказалась настолько эффективной, что МАГАТЭ сочло возможным рекомендовать реализовать такие организационные формы работы в Республике Беларусь. Так, в документе МАГАТЭ сказано: «в соответствии с современными международными нормами рассмотреть (Правительству Республики Беларусь) вопрос о создании единого, обладающего достаточными ресурсами и эффективно независимого регулирующего компетентного органа по вопросам радиационной безопасности, объединяющего имеющиеся ресурсы Республики Беларусь на базе соответствующих подразделений Проматомнадзора и Госсаннадзора, с уставными полномочиями, охватывающими всех пользователей излучения и всю связанную с излучением практическую деятельность в стране» [10].

Нам остается только сожалеть, что Республика Беларусь так и не прислушалась к этим рекомендациям, реализация которых, по нашему глубокому убеждению, позволила бы в значительной мере улучшить работу всей системы радиационной безопасности, деятельность которой в большей мере опиралась бы на научные, международно признанные концептуальные основы, среди которых ключевое место, безусловно, принадлежит принципу оптимизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под общ. ред. И. Ф. Киселева, Н. К. Шандалы.— М., 2009.

2. Четверть века после Чернобыльской катастрофы: итоги и перспективы преодоления: Нац. доклад Республики Беларусь.— Минск, 2011.

3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 году: Государственный доклад.— Министерство здравоохранения Республики Беларусь.— Минск, 2014.

4. ГН 10-117-99 «Республиканские допустимые уровни содержания радионуклидов в пищевых продуктах, питьевой воде (РДУ-99)».

5. Указ Президента Республики Беларусь № 510 от 16.10.2009 «О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь» // Зарегистр. в Нац. реестре правовых актов Респ. Беларусь 20.10.2009, № 1/11062.

6. Указ Президента Республики Беларусь № 332 от 26.07.2012 «О некоторых мерах по совершенствованию контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь».

7. Закон Республики Беларусь № 340-3 от 07.01.2012 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

8. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасного обращения с источниками излучений. Серия изданий по безопасности, №115.— МАГАТЭ.— Вена, 1997.

9. Radiation Protection Centre. Annual report.— Vilnius, 2001.

10. Оценка эффективности регулирующей инфраструктуры в области радиационной безопасности в Республике Беларусь: Доклад миссии МАГАТЭ о результатах независимой оценки эффективности регулирующей инфраструктуры по обеспечению радиационной безопасности в Республике Беларусь, департамент ядерной безопасности, департамент технического сотрудничества.— 2003.

Поступила 27.03.15.

WAYS FOR OPTIMIZING SYSTEM OF RADIATION CONTROL AND HUMAN ENVIRONMENT OF BELARUS POPULATION MONITORING

V. I. Ternov

The article deals with the problems associated with the need for optimizing the system of radiation control and monitoring of the human environment of the population in the Republic of Belarus. It has been shown that the existing system does not perform its functions as a regulating instrument for providing a proper level of the population protecting against the ionizing radiation food-stuffs being the source of this radiation, in particular. The reasons of the current state of radiation control and monitoring of the human environment of the population are considered. Ways for reforming the system allowing realization of the radical principle of radiation protection and safety — the principle of optimization — are proposed.

Key words: radiation control, monitoring, human environment, optimization, dose approach, Center for Radiation Safety.

Адрес для корреспонденции:

Тернов Владимир Иванович.

Белорусская медицинская академия

последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел.: (8-017) 292-48-23.

Т. В. БАРАНОВСКАЯ, Л. К. ПЕРШАЙ

ЗДОРОВЬЕ РАБОТАЮЩЕГО: ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ И ДИАГНОСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Служба профпатологии в Республике Беларусь решает задачи организации специализированной профпатологической помощи работающим во вредных и/или опасных условиях труда, включая определение профпригодности, организацию и проведение обязательных медицинских осмотров (ОМО) работников, диагностику и лечение профессиональных заболеваний (ПЗ), разработку и внедрение программ профилактики и реабилитации больных с профессиональными заболеваниями. Проанализированы результаты основных направлений деятельности службы профпатологии, выделены причины неудовлетворительно качества диагностики ПЗ, а также недостатки в организации и проведении ОМО. Остаются нерешенными вопросы профилактики нарушений здоровья работника и реабилитации больных с ПЗ. Предложены возможные пути решения существующих проблем.

Ключевые слова: медицина труда, обязательные медицинские осмотры работников, профессиональные заболевания, профессиональная пригодность.

Демографическая ситуация в Республике Беларусь с сокращением продолжительности жизни, особенно здоровой жизни, как и другие показатели здоровья популяции, вызывает беспокойство и тревогу государства, а также общества в целом.

Работа — это не только возможность обеспечения материального благосостояния, достижения социального статуса и положения в обществе, то есть всего того, что приносит удовлетворение и самоутверждение каждой личности. За все это человек расплачивается своим здоровьем, ибо любая работа требует самоотдачи, траты сил, постоянного совершенствования в профессии. Даже на высокоавтоматизированных предприятиях с небольшим штатом работников ухудшение состояния их здоровья или самочувствия рано или поздно проявится в снижении производительности труда и/или приведет к катастрофе, а также может повлечь стойкие нарушения здоровья у них.

Медицина труда, по определению ВОЗ и Международной организации труда (МОТ), — это интегрированная область профилактической

и лечебной медицины, «ставящая своей целью укрепление здоровья работника, достижение социального благосостояния, профилактику любых отклонений здоровья, вызываемых производственными факторами (ПФ)». Эти вопросы относятся к сфере деятельности специалистов гигиены труда и охраны труда, профпатологов, психологов и психотерапевтов, токсикологов и эпидемиологов, юристов, управленческого звена и законодательных органов.

Профпатология, являясь основной врачебной специальностью в медицине труда, решает вопросы диагностики профессиональных заболеваний (ПЗ), определяет медицинские противопоказания для выполнения работ с вредными и/или опасными производственными факторами, разрабатывает программы лечения и реабилитации больных и инвалидов с ПЗ.

Для сохранения физического и психического здоровья работников в период трудовой деятельности важным моментом является определение соответствия конкретных условий труда психофизиологическим возможностям работника (каждому работнику — сильный труд). Профилактика риска повреждения здоровья на рабочем месте является приоритетной.

В Республике Беларусь служба профпатологии представлена трехуровневой системой.

1. Районный уровень. Под контролем и/или при участии врача-профпатолога, участковых терапевтов и врачей других профилей проводятся обязательные медицинские осмотры (ОМО) работников, определяется их пригодность для занятости в тех или иных условиях труда, осуществляется динамическое наблюдение с проведением профилактических и реабилитационных мероприятий при наличии заболеваний, лечение и реабилитация пациентов с ПЗ и непрофессиональными заболеваниями.

2. Областной уровень. Центры профессиональной патологии осуществляют контроль качества работы, выполняемой учреждениями здравоохранения области, диагностику ПЗ, разработку и внедрение программ профилактики и реабилитации для работающих с вредными и/или опасными условиями труда во взаимодействии с центром гигиены и общественного здоровья области, организуют обучающие семинары для врачей, участвующих в проведении ОМО, анализируют результаты выполненной

работы в области, разрабатывают и внедряют меры по повышению качества медицинского обслуживания работников.

3. Республиканский уровень. Республиканский центр профессиональной патологии и аллергологии (далее — Центр) на базе 10-й ГКБ Минска оказывает специализированную лечебно-диагностическую и консультативную помощь пациентам с профессиональной патологией и аллергическими заболеваниями, работающим в условиях воздействия вредных и/или опасных ПФ, проводит научные исследования, организует и проводит обучающие семинары для врачей, осуществляет организационно-методическое руководство профильными медицинскими службами.

Важнейшее значение в предупреждении ПЗ и прогрессирования непрофессиональных заболеваний имеют ОМО — предварительные (ПрМО) при поступлении на работу, периодические (ПМО), а также внеочередные.

Цели ПрМО:

- выявление общих (непрофессиональные) заболеваний, течение которых прогрессирует под влиянием определенных ПФ;
- выявление состояний, препятствующих выполнению определенных видов работ.

Цели ПМО:

- своевременное выявление ПЗ;
- своевременное выявление заболеваний и состояний, являющихся противопоказанием для выполнения работ (по результатам обязательных медосмотров в 2013 г. заключение ВКК о нуждаемости в трудоустройстве вынесено 11 078 рабочим, трудоустроены, по данным 2014 г., 9958 (89,8%) человек).

— динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников, своевременное проведение профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и восстановление трудоспособности работников.

Внеочередные медосмотры проводятся при необходимости дополнительного обследования при вновь возникшем или диагностированном хроническом или остром заболевании, которое может оказаться препятствием для продолжения работы во вредных и/или опасных условиях труда, а также при изменении условий труда, возникновении заболевания с длительным периодом временной нетрудоспособности и др.

В Республике Беларусь ежегодно ОМО проходят более 1,5 млн человек.

По данным контрольной (надзорная) деятельности центров гигиены и эпидемиологии, за 9 мес 2014 г. обследовано 12 866 объектов, нарушения выявлены на 63,9% из них. В 2010—2011 гг. количество рабочих мест по классам вредности распределялось следующим образом:

- класс 3.1 (вредный первой степени) — 36,8—37%;
- класс 3.2 (вредный второй степени) — 32,8—30%;
- класс 3.3 (вредный третьей степени) — 8,4—10%;
- класс 3.4 (вредный четвертой степени) — 0,7—0%.

Наиболее высокий удельный вес среди ПФ, не соответствующих гигиеническим нормативам, отмечен в 2011 г. и 2014 г. по шуму (соответственно до 38,2% и 23%) и вибрации (до 22,9% и 26%). Значимыми также являются производственная пыль, химические факторы.

При проведении медосмотров ежегодно выявляется около 100 случаев ПЗ и лишь в единичных случаях они диагностируются по требованию граждан или по направлению участкового терапевта или врача стационара (рис. 1). Одновременно у 10—12% осмотренных впервые выявляются непрофессиональные заболевания, требующие обследования и лечения (табл. 1, 2).

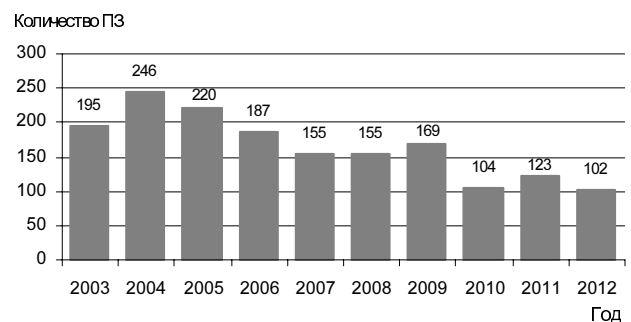


Рис. 1. Число выявленных ПЗ в Республике Беларусь в 2003—2012 гг.

Уровень профессиональной заболеваемости в Республике Беларусь и в странах Европы, США сильно отличается, что требует анализа причин таких существенных различий (табл. 3, см. рис. 1).

Оценка условий труда

Как видим, при высокой доле рабочих мест с превышением уровней воздействия вредных

Таблица 1

Число работающих, прошедших ОМО в Республике Беларусь в 2008—2012 гг.

Показатель	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
ПрМО	436 637	542 783	615 531	698 282	754 266
ПМО	506 498	576 839	641 369	703 369	803 898
Всего...	943 135	1 119 622	1 256 900	1 401 651	1 558 164

Таблица 2

Число выполненных ОМО в Минске и их результаты (2013—2014)

Показатель	2013 г.	2014 г.
ПМО	125 654	139 050
ПрМО	139 876	126 699
Осмотренные с хроническими заболеваниями	45 752	53 492
Осмотренные с вновь выявленными заболеваниями	5826	7275
Подозрения на ПЗ	97	73
Установленные ПЗ	33	36
Осмотренные с противопоказаниями к продолжению прежней работы	3501	3347

Таблица 3

ПЗ в разных странах

Страна	На 10 000 работающих
США	23,2
Норвегия	11,4
Великобритания	6,2
Польша	5,1
Россия	1,5
Беларусь	0,4

факторов (до 63,9% от обследованных объектов) число диагностируемых ПЗ существенно уменьшилось за последние годы и продолжает снижаться (см. рис. 1). То есть около 70% работающих, подлежащих ОМО, трудятся в условиях превышения уровней вредных факторов и относятся к группе риска по ПЗ.

Основой для решения вопроса о пригодности при ПМО к выполняемой работе с конкретными ПФ является предоставляемая нанимателем информация в виде Списка профессий (должностей) согласно приложению 5 к Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих (далее — Инструкция) [3] или направление нанимателя. При проведении ПрМО необходимо направление нанимателя с данными по условиям труда: «вредные и/или опасные факторы, показатели тяжести и напряженности трудового процесса» и «характер проводимых работ» согласно Приложениям 1—3 к Инструкции. Нередко в учреждениях здравоохранения на медосмотр не предоставляется информация о параметрах вредных факторов или указывают факторы, не оказывающие вредного влияния на здоровье (риск

1—2). В первую очередь это касается факторов напряженности и тяжести труда. Это приводит к неоправданному завышению числа работников, подлежащих ОМО, а также увеличению числа «непригодных» к работе, увеличивает число запросов об уточнении параметров вредных факторов выполняемых работ.

Ниже представлены несколько примеров по результатам ОМО.

1. «Пониженная температура воздуха...» (п. 4.7 Приложения 1 к Инструкции) для должности дворника. К лицам, работающим в «условиях пониженной температуры воздуха на открытой территории», относятся работающие в условиях крайнего Севера и приравненные к ним (на лесоразработках, в заболоченных местностях и др., где ограничены возможности обогрева и др. профилактических мер). Климатические условия Беларуси с непродолжительным холодным периодом и минимальными средними температурами, не опускающимися, по данным Республиканского гидрометеоцентра, ниже -10°C , не позволяют включать всех работающих на открытом воздухе в ОМО по данному производственному фактору.

2. «Высота» у уборщицы, дворника или у канцелярского работника, периодически использующих «стремянку».

Если ведущими ПЗ в странах Европейского союза являются заболевания от таких факторов, как «тяжесть» и «напряженность» труда, то в Республике Беларусь это единичные случаи, тут преобладают заболевания органов дыхания и органов чувств (нейросенсорная тугоухость) (рис. 2 и 3).

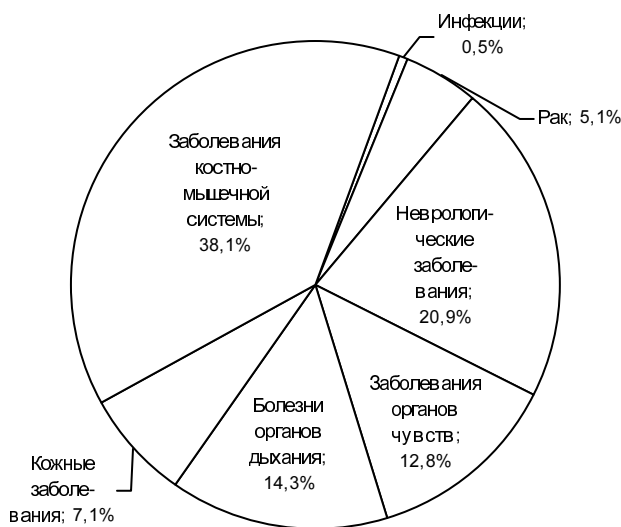


Рис. 2. Структура ПЗ в странах Европейского союза (2010)



Рис. 3. Структура ПЗ в Республике Беларусь (2012)

Качество диагностики ПЗ

Качество диагностики в Беларуси страдает в силу следующих причин:

- отсутствие подготовки по профпатологии у значительного числа врачей, принимающих участие в проведении медицинских осмотров (рис. 4);

- перегрузка врачей и среднего персонала;
- отсутствие жалоб на здоровье из-за опасений потерять работу;

- отсутствие или некачественная информация о перенесенных заболеваниях из учреждений здравоохранения по месту жительства (выписка из медицинских документов).

Экспертиза профессиональной причины заболевания

Экспертиза связи заболевания с профессией в Республике Беларусь, как и в других странах СНГ (Россия, Украина, Казахстан и др.), осуществляется по принципу «воздействие — заболевание», что отражено в «Списке (перечне) профессиональных заболеваний» [6]. Этот перечень жесткий, то есть расширительному толкованию не подлежит. В нем довольно много заболеваний, большинство из которых развивается в результате многолетнего труда в условиях воздействия факторов производствен-

ной среды, превышающих допустимые значения по гигиеническим нормативам.

В странах Европейского союза «Список» носит рекомендательный характер, то есть работает «система общего определения», подразумевающая установление причинно-следственной связи заболевания с работой на основании экспертного решения соответствующих медицинских специалистов в каждом конкретном случае, а если нужно — то и в суде. Второй вариант — «смешанная система», то есть, по сути, работают и «список», и «система общего определения», поэтому довольно распространенными ПЗ в странах Запада являются так называемые профессионально обусловленные заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, а также всевозможные психоэмоциональные патологии от стрессовых воздействий и другие). По определению МОТ, в развитии производ-

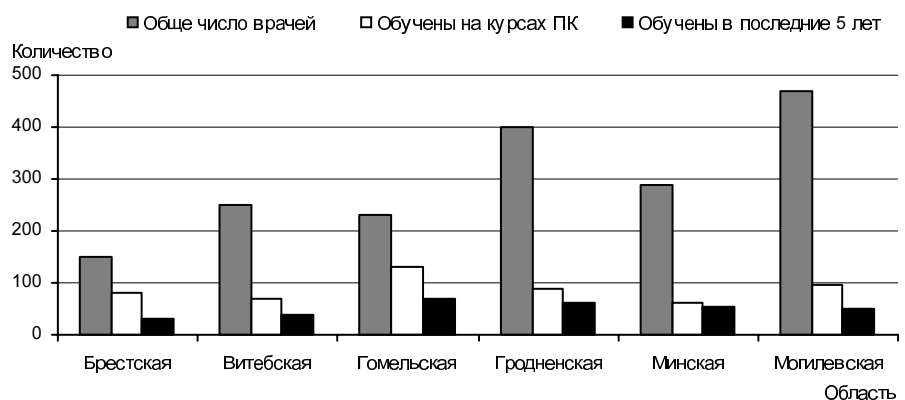


Рис. 4. Количество подготовленных врачей Республики Беларусь по вопросам профпатологии

ственно/профессионально обусловленных заболеваний участвует множество факторов (в том числе производственные и экологические) [1]. Тенденция к повышению частоты возникновения отдельных заболеваний с увеличением стажа работы в неблагоприятных условиях труда и превышением их уровня в популяции в целом указывает на значимость вклада ПФ в развитие конкретной патологии органов или систем. Такой подход к экспертизе связи заболевания с профессией частично объясняет существенную разбежку указанных цифр по профессиональной заболеваемости в разных странах.

Подводя итоги работы службы профессиональной патологии в Республике Беларусь и медицинской системы защиты здоровья работающих, необходимо отметить, что в стране выполняется большая работа по динамическому наблюдению за состоянием здоровья, выявлению ПЗ и их лечению. В эту работу вовлечено большое число врачей первичного звена, тратятся значительные финансовые средства. Результаты работы могут существенно влиять на демографические показатели в стране за счет раннего выявления и своевременного лечения ПЗ и непрофессиональных заболеваний. Имеющиеся недостатки, в частности низкая выявляемость ПЗ, несвоевременное отстранение от вредных ПФ, напротив, снижают трудовой потенциал, продолжительность и качество жизни. Важной задачей медицины труда является профилактика и реабилитация пациентов с выявленными заболеваниями. Основным аспектам этой работы будет посвящено следующее сообщение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская энциклопедия по медицине труда / Гл. ред. Н. Ф. Измеров.— М., 2005.
2. Измеров Н. Ф. // Медицина труда.— 2008.— № 6.— С. 1—9.
3. Об утверждении Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]: Постановление Мини-

стерства здравоохранения Респ. Беларусь от 28.04.2011 № 47: в ред. постановления Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 26.04.2011 № 31 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.

4. Об утверждении санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2007 № 176 [Электронный ресурс]: Постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 28 дек. 2012 г., № 211: в ред. постановления Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 30.06.2014, № 51 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.

5. Shneider E., Irastorza X. OSH in Figures: Work-Related Musculoskeletal Disorders in the EU — Facts and Figures.— Luxembourg, 2010.

6. Об утверждении перечня (списка) профессиональных заболеваний и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Респ. Беларусь и Министерства социальной защиты Респ. Беларусь от 29.05.2001 № 40/6 [Электронный ресурс]: Постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь и Министерства труда и соц. защиты Респ. Беларусь, 24.03.2009 № 29/42 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь.— Минск, 2014.

Поступила 29.12.14.

HEALTH OF PEOPLE IN WORK: OBLIGATORY MEDICAL EXAMINATIONS AND DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL DISEASES

T. V. Baranovskaya, L. K. Pershay

The occupational service of the Republic of Belarus solves problems of organizing specialized occupational aid to persons working in harmful and/or dangerous working conditions including stating their occupational adequacy, organizing and performing obligatory medical examinations, diagnosing and managing occupational diseases, developing and introducing programs for prevention of occupational diseases and rehabilitation of persons with occupation related diseases. The outcomes of the occupational pathology service work are analyzed, the causes of the occupational disease unsatisfactory diagnosis as well as draw-backs in the obligatory medical examination organization and performance are identified. The problems concerning the persons suffering from occupational disease rehabilitation and their prevention are still not solved. Possible solutions are offered for the above mentioned problems.

Key words: occupational medicine, worker's medical examination, occupational diseases, occupational suitability.

Адрес для корреспонденции:

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



М. К. КЕВРА, В. М. СИДЕНКО

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. ЧАСТЬ 1

Белорусский государственный
медицинский университет

Представлены обобщенные сведения о современных противовирусных средствах. Приведена краткая клиничко-фармакологическая характеристика основных противовирусных средств, интерферонов и вакцин.

Ключевые слова: вирусы, противовирусные средства, противовирусные средства, интерфероны, вакцины.

Инфекционные заболевания вирусной природы известны с глубокой древности, однако о существовании самих вирусов люди узнали немногим более 100 лет назад. К концу XIX века в науке сформировалось четкое представление о том, что инфекционные заболевания вызываются бактериями. Первым поколебал эти воззрения русский биолог Д. И. Ивановский, который, изучая «мозаичную болезнь» листьев табака, в 1892 г. установил, что ее вызывает не микроб, а что-то более мелкое, невидимое в микроскоп и проникающее через бактериальный фильтр Шамберлана—Пастера, то есть «бактериальный яд, который способен к размножению». Пять лет спустя немецкие исследователи Ф. Леффлер и П. Фрош обнаружили, что возбудитель распространенного заболевания крупного рогатого скота — ящура — тоже является фильтрующимся агентом. В 1898 г. «жидкое, фильтрующееся, живое, заразное начало» голландский ботаник и микробиолог М. В. Бейеринк назвал фильтрующимся вирусом, поскольку в переводе с латинского слово «вирус» означает «яд, отравка». В широко известном «Оксфордском толковом словаре» английского языка слово «вирус» позиционируется как «болезнетворный яд, яд заразных болезней, подобных оспе».

В настоящее время науке известны около 500 различных вирусов, которые вызывают около 80% всех инфекционных заболеваний у человека.

Вирусы могут существовать в двух формах: внеклеточной (покоящейся) и внутриклеточной (размножающейся). Находящийся вне клетки вирус, получивший название «вирион», не проявляет никаких признаков жизни и практически не отличается от частиц органического полимера. При попадании в клетку вирус активируется и начинает размножаться.

Вирусы — мельчайшие организмы, не имеющие клеточного строения. Их размеры колеблются от 0,02 до 0,3 мкм. Для сравнения: размеры клеток человека составляют от 3 до 30 мкм. Все вирусы имеют сходное строение. Сердцевина (ядро) вируса содержит одну или несколько молекул нуклеиновой кислоты — носителя генетической информации, которая может быть представлена либо одноцепочечной или двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой (ДНК), либо рибонуклеиновой (РНК) кислотой. Сердцевина вируса покрыта белковым чехлом, называемым капсидом, который защищает ее от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. У некоторых вирусов в дополнение к капсиду имеется еще и внешняя оболочка — суперкапсид или пеплос. Она представлена белково-липидным комплексом, образующимся из мембран клеток, зараженных вирусом.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. Они не обладают собственными белоксинтезирующими и энергетическими системами и могут воспроизводить себя, только используя ресурсы клетки-хозяина. В отличие от микробов, вирусы не размножаются на искусственных питательных средах. Им нужны живые клетки, причем не любые, а строго определенные, имеющие соответствующие конкретному вириону рецепторы.

Процесс размножения (репликация) вируса можно разделить на ряд стадий. Вначале происходит взаимодействие их со специфическими рецепторами, дислоцированными на поверхности клетки-мишени. Затем попавшая в клетку вирусная нуклеиновая кислота принимает на себя регуляторную функцию процессов размножения, используя для этих целей ферментативные системы клетки-хозяина. Она заставляет пораженную клетку синтезировать так называемые ранние белки-ферменты, по-

давяющие собственный обмен веществ и обеспечивающие синтез нуклеиновых кислот дочерних вирусных частиц. Генетическая информация, содержащаяся в нуклеиновой кислоте вирусов, обеспечивает синтез так называемых поздних или структурных белков вирусов и репликацию вирусного генома.

Завершается процесс сборкой вирусных частиц с последующим этапом модификации вирусных белков. Высвобождение вновь образованных вирусов из клетки происходит посредством почкования, в процессе которого они приобретают мембранную оболочку со встроенными в нее специфическими гликопротеинами. Образовавшиеся полноценные дочерние вирионы покидают клетку-хозяина и выходят во внеклеточную среду, чтобы затем многократно повторять цикл собственного воспроизводства. Выход вирионов из пораженной клетки-хозяина сопровождается клиническими проявлениями вирусного заболевания. Нарушение обмена веществ, вызванное размножением вируса, приводит к глубоким изменениям структуры и функции клеток, которые обречены на выращивание все новых и новых вирионов. У пораженных клеток постепенно истощаются собственные синтетические ресурсы, и они погибают.

В некоторых случаях вирусы, проникшие в клетку, как бы исчезают и в течение длительного времени могут не проявлять вредоносного действия. Такой тип взаимодействия вируса с клеткой-хозяином получил название латентной (маскированной) инфекции. Полагают, что длительное бессимптомное нахождение вируса в клетке обусловлено интеграцией генетического материала вируса и клетки-хозяина, при этом первый встраивается в хозяйскую хромосому и может неопределенно долгое время (иногда всю жизнь) там находиться, не проявляя каких-либо признаков своего присутствия. Более того, латентный вирус может передаваться потомству и переходить из поколения в поколение. При ослаблении организма вследствие воздействия неблагоприятных факторов (облучение ультрафиолетовыми или рентгеновскими лучами, переохлаждение, длительное голодание, перенесенные тяжелые заболевания, тяжелые физические нагрузки, стресс или действие химических факторов и др.) «замаскированный» вирус может активироваться и переходить в полноценную форму, то есть начинает размно-

жаться. Бессимптомная вирусная инфекция у пациента переходит в явное заболевание с типичной клинической картиной.

В настоящее время доказано, что практически все известные вирусные инфекции могут встречаться как в острой, так и маскированной форме. Характерно, что латентные, или бессимптомные, вирусные инфекции встречаются в природе чаще, чем острые. Следует также иметь в виду, что между описанными крайними формами вирусных поражений существует множество переходных форм.

Борьба с вирусной инфекцией представляет весьма непростую проблему, поскольку вирусы вне клетки не размножаются и практически неуязвимы для действия лекарственных средств. Репродукция вирусов тесно переплетается с механизмами синтеза белков и нуклеиновых кислот в зараженной клетке. Идентифицировать и тем более вычлнить компоненту вирусной нуклеиновой кислоты в клетке практически невозможно. В связи с этим было крайне сложно найти средства, которые селективно поражали бы вирусы, не повреждая клетку-хозяина. Тем не менее активный поиск противовирусных средств, проведенный на основе современных достижений естественных наук, оказался плодотворным. Были найдены средства, препятствующие проникновению вируса в клетку. Установлено, что некоторые вирусы после проникновения в клетки макроорганизма индуцируют синтез собственных ферментов, которые отличаются от сходных ферментов клетки-хозяина. Удалось создать средства, селективно ингибирующие активность таких ферментов.

Перспективным для поиска противовирусных средств стало изучение неспецифических и специфических методов защиты, которые выработали макроорганизмы в процессе эволюции для борьбы с вирусными инфекциями. В отношении внеклеточных вирусов одним из неспецифических факторов защиты является клеточная ареактивность. Она обусловлена отсутствием на клетках специфических рецепторов, что делает невозможной адсорбцию вирусов на клеточной стенке. К неспецифическим методам защиты можно отнести лихорадочную реакцию в ответ на внедрение вирусов, выделительные механизмы (кашель, чихание) и др.

При попадании вируса в клетку активируются также и специфические механизмы противо-

вирусной защиты. Зараженные клетки начинают синтезировать сигнальные молекулы интерфероны, переводящие окружающие здоровые клетки в «противовирусное состояние» и активирующие гуморальные и клеточные звенья иммунного ответа.

Фагоцитарная защита малоэффективна в отношении внеклеточного вируса, однако она достаточно успешна в отношении пораженных клеток, которые экспрессируют на своей поверхности вирусные белки, являющиеся сильными антигенами. В отношении «меченых» клеток-хозяев формируются специфические методы защиты — продукция антител и воздействие эффекторных клеток. Создание лекарственных средств, стимулирующих продукцию интерферона и выработку иммуноглобулинов, а также активация эффекторных клеток являются весьма перспективными в борьбе с вирусными инфекциями.

Возможные пути реализации противовирусного действия современных лекарственных препаратов представлены в таблице.

Одной из важнейших проблем противовирусной терапии является довольно быстрое развитие резистентности вирусов к лекарственным средствам. Установлено, что эффективные в начале лечения противовирусные препараты вскоре перестают действовать, поскольку вирусы быстро вырабатывают к ним устойчивость. Это особенно характерно для вируса гриппа, который непрерывно мутирует и быстро становится нечувствительным к применяемым противовирусным препаратам.

Врач, проводящий противовирусную терапию, должен знать, что современные противовирусные препараты не убивают вирусы, а только временно подавляют их репродукцию, и поэтому после прекращения лечения может возникнуть рецидив инфекции. Следует всегда помнить, что в успехе противовирусной тера-

пии важнейшую роль играет иммунный ответ организма. Лечение может быть неэффективным не только при развитии устойчивости вирусных частиц к препарату, но и при выраженных нарушениях иммунитета. Показано, что резистентность вирусов к лекарственным препаратам развивается чаще всего у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно при проведении им длительных курсов противовирусной терапии.

Создано несколько классификаций противовирусных средств, однако для практических целей их подразделяют следующим образом:

- противогерпетические средства: идоксуридин, видарабин, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, нуклеавир;
- противогриппозные средства: амантадин, римантадин, озельтамивир (осельтамивир), занамивир, умифеновир, оксолин;
- интерфероны;
- вакцины.

Противогерпетические средства

Герпесвирусы — это большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные острые инфекционные заболевания у человека и животных. Наиболее часто причиной заболеваний у человека являются вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов; вирус ветряной оспы; цитомегаловирус; вирус Эпштейна—Барр; герпесвирусы 6-го, 7-го и 8-го типов; герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Характерной особенностью вирусов этого семейства является их способность неограниченно долго персистировать в клетках организма без клинических проявлений. При ослаблении иммунитета (простуда, стресс, утомление, инсоляция, голодание и др.) герпесвирусы могут активироваться и вызывать рецидивы заболевания.

Возможные механизмы действия противовирусных средств

Противовирусные средства	Механизм действия
Антитела, интерфероны, умифеновир, доконазол	Затрудняют адсорбцию и/или проникновение вируса в клетку
Амантадин, римантадин	Угнетают «декапсидацию» вируса
Гуанидин	Блокируют синтез «ранних» вирусных белков-ферментов
Зидовудин, ацикловир, идоксуридин, видарабин	Нарушают синтез нуклеиновых кислот
Саквинавир, нельфинавир, индинавир, ритонавир	Блокируют синтез «поздних» структурных вирусных белков
Метисазон, амантадин, римантадин	Ингибируют сборку вирионов
Озельтамивир, занамивир, антитела	Нарушают выход вирионов из клетки

Крупным достижением в разработке противовирусных средств стало создание аналогов нуклеозидов, так называемых аномальных нуклеотидов, которые действуют как антиметаболиты, что обусловлено их структурным сходством с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Основные механизмы антивирусного действия таких препаратов связаны с подавлением активности вирусных полимераз.

Идоксуридин (Idoxuridine) — первый нуклеозидный противогерпетический препарат, содержащий йодированный аналог тимидина; был создан в 1959 г. В организме он превращается в идоксуридинтрифосфат, который встраивается в вирусную ДНК и ингибирует ее репликацию. Препарат оказался эффективным в отношении вирусов *Herpes simplex* и *Vaccinia*, однако из-за выраженных токсических свойств он в настоящее время применяется местно для лечения и профилактики герпетических кератитов и кератоконъюнктивитов.

Форма выпуска: раствор 0,1% во флаконах по 10 мл.

Видарабин (Vidarabine) внедрен в клиническую практику в 1977 г. Представляет собой аналог пуриновых нуклеозидов, превращается в клетке в видарабинтрифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и препятствует репликации ДНК. Он является эффективным средством для лечения инфекций, вызванных вирусами *Herpes simplex* и *Varicella zoster*, однако тоже обладает довольно высокой токсичностью. В настоящее время его применение ограничено только местным использованием при лечении герпетического кератита и кератоконъюнктивита.

Форма выпуска: гель 10% в тубах по 15 г.

Ацикловир (Aciclovirum) является более совершенным противогерпетическим средством. Представляет собой ациклический аналог гуанозина, который начали применять в клинической практике в 1982 г. В инфицированной клетке под влиянием вирусной тимидинкиназы он превращается в ацикловирмонофосфат. Сродство ацикловира к этому ферменту в 200 раз больше, чем к тимидинкиназе клеток млекопитающих. Под влиянием клеточных киназ ацикловирмонофосфат фосфорилируется в ацикловиртрифосфат, который конкурентно ингибирует вирусные и в гораздо меньшей степени клеточные ДНК-полимеразы. Кроме того, он встраивается в синтезируемую в ходе репли-

кации цепь вирусной ДНК и останавливает ее рост. На репликацию ДНК клетки-хозяина он практически не влияет.

В исследованиях на клеточных культурах показано, что ацикловир наиболее активен (эффективные концентрации 0,02—0,9 мкг/мл) в отношении вируса простого герпеса 1-го типа, вызывающего поражения слизистых оболочек губ, рта, пищевода. В отношении вируса простого герпеса 2-го типа, поражающего наружные половые органы, прямую кишку, кожу и мозговые оболочки, его активность уменьшается почти в 2 раза (0,03—2,2 мкг/мл). В отношении вируса *Varicella zoster* и вируса Эпштейна—Барр он действует примерно в 10 раз слабее (0,8—4 мкг/мл). Наименее активен ацикловир в отношении цитомегаловируса (эффективная концентрация превышает 20 мкг/мл) и герпес-вируса человека 6-го типа.

Биодоступность ацикловира при приеме внутрь составляет 10—30% и уменьшается с увеличением дозы. Максимальная концентрация в сыворотке крови равна 0,4—0,8 мкг/мл при приеме 200 мкг/мл препарата и 1,6 мг/мл — при приеме 800 мг. С белками плазмы связывается 12—15% активного вещества. $T_{1/2}$ ацикловира варьирует от 1,5 до 6 ч, составляя в среднем 2,5 ч у взрослых с нормальной функцией почек, у новорожденных — около 4 ч.

Выводится ацикловир почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации. На долю его метаболитов (9-карбоксиметоксиметилгуанин и др.) приходится менее 15% введенной дозы.

Ацикловир хорошо проникает во многие биологические жидкости, в том числе в содержимое везикул при ветряной оспе, водянистую влагу глаза и спинномозговую жидкость. Концентрации его в сыворотке крови у матери и новорожденного примерно одинаковы. В слюне концентрация ацикловира значительно ниже, а во влажной слизистой оболочке она существенно варьирует. Он проходит через плацентарный барьер и накапливается в околоплодных водах и плаценте, а также в молоке кормящих женщин. Через кожу всасывается незначительно.

Ацикловир более эффективен при лечении первичного герпеса, чем при его рецидивах, которые обычно протекают легче. При первичном герпесе кожи лица и слизистой оболочки полости рта препарат назначают внутрь по 200 мг 5 раз в сутки на протяжении 10 сут, од-

нако он малоэффективен при рецидивах заболевания. У лиц с ослабленным иммунитетом суточную дозу его увеличивают в 2 раза. При первичном герпесе половых органов его назначают внутрь по 200 мг 5 раз в сутки на протяжении 10 сут. При местном применении он значительно менее эффективен, чем при системном. При тяжелом течении заболевания препарат назначают внутривенно по 5 мг/кг 3 раза в сутки. Полного излечения пациентов при лечении ацикловиром не наступает, поскольку герпесвирусы способны персистировать в организме на протяжении всей жизни человека. Ни одна из применяемых схем лечения не гарантирует защиту от рецидивов заболевания. Рецидивы разрешаются на 1—2 сут быстрее в тех случаях, когда пациенты принимают внутрь ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки на протяжении 5 сут. При частых рецидивах генитального герпеса рекомендуется длительный прием (до 4—6 мес) препарата по 400 мг 3 раза в сутки.

Внутривенное введение ацикловира (по 10 мг/кг 3 раза в сутки на протяжении минимум 10 сут) рекомендуется проводить при герпетическом энцефалите, висцеральных формах герпеса, на фоне иммунодефицита, а также при ожогах, осложненных герпесвирусной инфекцией.

При ветряной оспе, вызванной вирусом *Varicella zoster*, ацикловир помогает только при назначении его в первые сутки после появления сыпи. Чаще всего препарат назначают взрослым (по 800 мг 5 раз в сутки), которые часто переносят ветрянку тяжелее, чем дети. При неосложненной ветряной оспе ацикловир детям обычно не назначают, за исключением случаев, когда имеется риск, что заболевание может принять более тяжелое течение (на фоне хронических болезней, приема глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, длительного приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)).

При опоясывающем лишае ацикловир эффективен в тех случаях, если его назначают в течение первых 3 сут с момента появления высыпаний.

Для лечения цитомегаловирусных инфекций ацикловир малоэффективен, однако его назначают для их профилактики у лиц с ослабленным иммунитетом (например, реципиентам при пересадке костного мозга или внутренних органов).

Используют ацикловир также при лечении волосатой лейкоплакии рта, вызванной вирусом Эпштейна—Барр.

Ацикловир обычно хорошо переносится пациентами. При приеме внутрь он иногда может вызвать головную боль, головокружение, сыпь и диарею. При внутривенном введении препарата, особенно в высоких дозах, имеется риск развития почечной недостаточности (в том числе так называемой кристаллической нефропатии) и нарушения функции ЦНС (спутанность сознания, тремор, судороги и экстрапирамидные расстройства). Факторы риска: быстрое введение препарата (рекомендуется капельное введение на протяжении не менее 1 ч!), снижение диуреза и обезвоживание.

Устойчивость вирусов к ацикловиру развивается на фоне длительного применения и обусловлена чаще всего изменением вирусных ферментов (тимидинкиназа и ДНК-полимераза) за счет точечных мутаций, то есть вставок и делеций нуклеотидов в соответствующих генах.

Формы выпуска: таблетки по 0,2 г, 0,4 г и 0,8 г; капсулы по 0,2 г; суспензия 4% для приема внутрь по 60 мл, 80 мл, 100 мл и 120 мл; мазь 5% и крем в тубах по 5 г, 10 г и 20 г; глазная мазь 3% в тубах по 5 г; лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,25 г и 0,5 г.

Валацикловир (*Valaciclovir*) представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Препарат был создан с целью увеличения биодоступности ацикловира при приеме внутрь. В организме человека валацикловир превращается в ацикловир и L-валин за счет ферментативного гидролиза в печени (уже при первом прохождении). Валацикловир всасывается в кишечнике и выводится почками с помощью белков-переносчиков.

При приеме валацикловира биодоступность ацикловира возрастает в 3—5 раз, достигая 70%. Максимальная сывороточная концентрация ацикловира достигается через 2 ч после приема 1 г валацикловира и составляет 5—6 мкг/мл.

Назначают валацикловир внутрь: при простом герпесе — по 0,5 г 2 раза в сутки (5—10 сут); при опоясывающем герпесе — по 1 г 3 раза в сутки (7 сут); при генитальном герпесе — по 0,5 г 2 раза в сутки (5—10 сут).

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г и 0,5 г.

Ганцикловир (*Ganciclovir*) — ациклический аналог гуанозина, отличающийся от ацик-

ловира лишь наличием дополнительной гидроксиметильной группы в боковом радикале. Ганцикловир действует на все герпесвирусы, но наиболее активен в отношении цитомегаловируса. На вирусы простого герпеса и *Varicella zoster* ганцикловир действует в той же концентрации, что и ацикловир, а на цитомегаловирусы — в концентрации в 10—100 раз ниже по сравнению с ацикловиром (0,2—2,8 мкг/мл).

Механизм противовирусного действия ганцикловира обусловлен тем, что под действием вирусных ферментов (тимидинкиназа и протектикиназа) он превращается в ганцикловир-монофосфат. Из последнего при участии клеточных ферментов образуются ди- и трифосфаты ганцикловира. В клетках, пораженных цитомегаловирусом, концентрация ганцикловиртрифосфата более чем в 10 раз выше, чем в свободных от вируса. Ганцикловиртрифосфат является более активным ингибитором вирусных ДНК-полимераз, чем клеточных. Он встраивается в ДНК вместо дезокси-ГТФ и останавливает ее репликацию.

При приеме внутрь всасывается медленно и частично, биодоступность не превышает 10% при приеме препарата во время еды (концентрация в плазме крови 0,5—1,2 мкг/мл) и несколько ниже — при приеме натощак (концентрация в плазме крови 0,2—0,5 мкг/мл). При внутривенном введении ганцикловира в дозе 5 мг/кг концентрация в плазме крови составляет 8—11 мкг/мл.

Период полувыведения ганцикловира составляет 2—4 ч. Более 90% препарата выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Поэтому при почечной недостаточности $T_{1/2}$ его может увеличиваться до 28—40 ч.

Ганцикловир применяют для профилактики рецидивов цитомегаловирусного ретинита у лиц с ослабленным иммунитетом (в том числе при СПИДе), цитомегаловирусной инфекции у реципиентов внутренних органов и костного мозга, а также у пациентов, которым проводят химиотерапию злокачественных новообразований.

Чаще всего препарат вводят внутривенно из расчета 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 ч каждые 12 ч на протяжении 14—21 сут, а затем по 5 мг/кг 1 раз в сутки. Выделение вируса уменьшается уже через неделю от начала лечения, а через 2 нед наступает улуч-

шение или стабилизация состояния. ВИЧ-инфицированным пациентам при риске рецидива цитомегаловирусного ретинита внутривенно вводят по 6 мг/кг/сут 5 раз в неделю или по 5 мг/кг ежедневно.

Без поддерживающей терапии цитомегаловирусная инфекция часто рецидивирует. Для профилактики рецидивов ганцикловир назначают внутрь во время еды по 1 г 3 раза в день.

В последнее время внутривенное введение ганцикловира начали применять при лечении злокачественных новообразований, в том числе при опухолях головного мозга. Для этого в опухолевые клетки с помощью вирусных векторов вводят ген тимидинкиназы вируса простого герпеса. Последующее введение ганцикловира запускает апоптоз опухолевых клеток (так называемый метод самоубийства клеток-мишеней).

Ганцикловир обладает дозозависимым побочным эффектом в отношении кроветворения. При его назначении у 15—40% пациентов развивается нейтропения, у 5—20% — тромбоцитопения. После отмены препарата нейтропения исчезает уже через неделю, однако нередко возникает необходимость применять колоние-стимулирующие факторы (филграстим, ленограстим). У 5—15% пациентов препарат вызывает нарушения со стороны ЦНС: от головной боли до изменения поведения, сонливости, судорог и комы. При внутривенном введении ганцикловира выявлялись флебиты, анемия, лихорадка, сыпь, повышение активности трансаминаз, эозинофилия, нарушения слуха и зрения, алопеция. При приеме препарата внутрь возможны нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе, диарея).

Формы выпуска: лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,5 г; капсулы по 0,5 г.

Нуклеавир (Nucleavir) разработан белорусскими учеными ОАО «Белмедпрепараты» и кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета. Фармакологически активным веществом его является циклоцитидинмонофосфат — синтетический аналог пуринового нуклеозида, обладающий антигерпетической активностью в отношении вирусов *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, а также *Varicella zoster*. Отличительной особенностью циклоцитидинмонофосфата является его способность действовать на

возбудителей герпетической инфекции, резистентных к ацикловиру и фосфонуксусной кислоте.

Применяется в качестве монотерапии, а также в составе комплексного лечения при поверхностных и глубоких формах герпетических поражений глаз, кожи и слизистых оболочек.

Нуклеавир обычно хорошо переносится, в редких случаях возможны аллергические реакции (отечность, зуд), исчезающие после отмены препарата.

Формы выпуска: мазь глазная 3% в тубах по 3 г; мазь 5% в тубах по 5 г и 10 г.

Противогриппозные средства

Вирусы гриппа принадлежат к группе ортомиксовирусов. Размеры вириона составляют 80—120 нм. Ядро вируса образовано молекулой РНК и растворимым нуклеопротеиновым антигеном. По особенностям взаимодействия указанного антигена со специфическими антителами вирусы гриппа классифицируют на типы А, В и С. Нуклеокапсид вируса гриппа покрыт мембраной, содержащей два основных гликопротеина, один из которых обладает нейраминидазной ферментативной активностью (NA), а другой — гемагглютининовой (HA). Вирусы гриппа прикрепляются к специфическому рецептору на поверхности клеток эпителия дыхательных путей посредством гликопротеина HA. Вирус проникает в клетку путем эндоцитоза, его оболочка сливается с мембраной эндосомы, и генетический материал попадает в цитоплазму. Внутри клетки происходит репликация нуклеиновой кислоты, и из синтезированных вирусных компонентов собираются новые вирионы, которые отпочковываются при участии вирусной нейраминидазы.

Наиболее частой причиной тяжелых эпидемических заболеваний является вирус гриппа А, который в зависимости от комбинации антигенов обозначают как серотипы H_1N_1 , H_2N_2 , H_3N_3 , H_1N_5 , H_3N_2 и др. Вирус гриппа В вызывает эпидемии значительно реже, а вирус типа С является причиной относительно легких заболеваний дыхательных путей.

Амантадин (Amantadine) является одним из первых эффективных противовирусных средств. По химической структуре представляет собой трициклический амин. Он способен подавлять репродукцию вируса гриппа А и неэффективен в отношении вирусов типов В и С.

Противовирусная активность амантадина опосредована двумя механизмами. На раннем этапе инфицирования он подавляет «раздевание» вируса, а на позднем нарушает сборку вириона, возможно, за счет изменения процесса гемагглютинина. Первичной мишенью для амантадина является белок М2 вируса гриппа А, формирующий ионный канал в его оболочке. Вследствие ингибирования активности указанного белка протоны из эндосом не могут попасть внутрь вириона, в результате чего подавляется необходимый этап диссоциации рибонуклеопротеина и нарушается попадание вируса в цитоплазму.

Амантадин хорошо всасывается при приеме внутрь. Биодоступность составляет 50—90%. С белками плазмы связывается 67% препарата. В крови максимальная концентрация достигается через 4 ч. Для препарата характерен очень большой объем распределения. Большая часть амантадина выводится с мочой в неизменном виде. $T_{1/2}$ у молодых людей составляет 12—18 ч, у пожилых возрастает почти вдвое.

Применяют амантадин для профилактики и лечения гриппа А. Прием препарата во время эпидемии (по 100 мг 2 раза в сутки после еды) оказывает защитный эффект в 70—90% случаев. Устойчивость к амантадину среди диких штаммов вируса гриппа А встречается редко, однако она легко развивается в перевиваемой культуре вируса *in vitro*. Устойчивые штаммы выделены и у 30% пациентов, которых длительно лечили указанным препаратом.

Помимо противовирусной активности амантадин обладает антипаркинсоническим действием. Он стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность к нему специфических рецепторов. Амантадин также тормозит генерацию импульсов в моторных нейронах ЦНС.

Препарат обычно хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях он может вызывать головную боль, головокружение, бессоницу, раздражительность, потерю аппетита и дискомфорт в эпигастрии.

Амантадин противопоказан при заболеваниях печени и почек, глаукоме, гипертрофии предстательной железы, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при беременности.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 50 мг и 100 мг; сироп 0,2% по 100 мл (для детей) и 1% по 200—400 мл (для взрослых).

Римантадин (*Rimantadine*) является производным амантадина. По противовирусной активности он в 4—10 раз превосходит последний. Чувствительность и устойчивость вирусов гриппа к амантадину и римантадину перекрестная. В концентрации 1—2,5 мкг/мл *in vitro* римантадин подавляет размножение *Trypanosoma brucei* — возбудителя африканского трипаносомоза (сонная болезнь).

При назначении внутрь римантадин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность препарата — более 90%, C_{\max} (0,4—0,5 мкг/мл) достигается через 5—6 ч. С белками плазмы связывается на 40%. В отличие от амантадина препарат активно метаболизируется в печени путем гидроксирования и конъюгации (в том числе и с глюкуроновой кислотой). Его $T_{1/2}$ составляет 24—36 ч; на 60—90% выводится с мочой в виде метаболитов. Концентрация препарата в носовой слизи в среднем на 50% выше, чем в сыворотке крови.

Применяют римантадин с целью профилактики и раннего лечения гриппа А. Назначают внутрь (во время еды) по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 5 сут (лечение) и на протяжении 2 нед по 50 мг 2 раза в сутки (с целью профилактики во время эпидемии гриппа).

Препарат хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях возможны диспептические явления, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказан при острых заболеваниях печени и почек, беременности, тиреотоксикозе.

Формы выпуска: таблетки по 50 мг и 100 мг; сироп 0,2% по 100 мл (для детей) и 1% по 200—400 мл (для взрослых).

Озельтамивир (*Osetamivir*). Представляет собой производное аминокислоты глициновой кислоты. Является избирательным ингибитором активности нейраминидазы вирусов гриппа А и В, которая отщепляет остатки сиаловой (N-ацетилнейраминовая) кислоты от полисахаридов клеточной мембраны и тем самым разрушает рецепторы на клетках организма-хозяина, к которым с помощью гемагглютинина прикрепляются вирусы. Нейраминидаза способствует отделению вирусов от клеточной мембраны и выходу их из клетки после окончания цикла репродукции. Озельтамивир вызывает конформационные изменения в активном центре нейраминидазы и подавляет ее активность. В результате тормозится выход вирионов из инфициро-

ванной клетки, происходит агрегация вирусов на клеточной поверхности и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, что тормозит их дальнейшее распространение.

Важной особенностью препарата является его способность подавлять размножение вирусов гриппа А, устойчивых к амантадину и римантадину.

Озельтамивир представляет собой неактивное пролекарство, которое при приеме внутрь быстро всасывается и подвергается ферментативному гидролизу в ЖКТ и печени с образованием активного озельтамивири карбоксилата, обладающего противовирусной активностью.

Концентрация исходного вещества в плазме крови составляет лишь 3—5% плазменной концентрации озельтамивири карбоксилата. При приеме внутрь 75 мг препарата его максимальная концентрация в плазме крови выявляется через 2,5—5 ч и составляет 0,07 мкг/мл, тогда как для озельтамивири карбоксилата она достигает 0,35 мкг/мл. Биодоступность озельтамивири (в расчете на активную форму) составляет приблизительно 80%. Объем распределения озельтамивири карбоксилата приближается к общему объему жидкости в организме. Оба вещества с белками плазмы крови связываются слабо (около 3%).

Период полувыведения озельтамивири и его активного метаболита составляет 1—3 ч и 6—10 ч соответственно. Оба соединения почти полностью (95%) выводятся почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У пациентов с нарушением функции почек дозы озельтамивири необходимо корректировать с учетом клиренса креатинина. Препарат противопоказан при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин.

Озельтамивир обладает высокой противовирусной активностью. При исследованиях *in vitro* выделены штаммы вируса гриппа А, устойчивые к озельтамивири карбоксилату за счет мутации поверхностных антигенов — нейраминидазы и гемагглютинина. В клинических условиях устойчивые штаммы вируса гриппа А выявляются у 2—5% пациентов, принимающих озельтамивир. Устойчивые к нему штаммы вируса гриппа А обладают пониженной патогенностью и вирулентностью. Устойчивые к озельтамивири карбоксилату штаммы вируса В не описаны.

Озельтамивир показан для лечения и профилактики гриппа. Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 сут с момента развития симптомов заболевания. Взрослым пациентам для лечения гриппа его назначают по 75 мг 2 раза в день, детям от 1 года до 12 лет — по 2 мг/кг 2 раза в сутки на протяжении 5—7 сут. Прием препарата ускоряет сроки выздоровления на 1—2 сут и на 40—50% уменьшает частоту развития бактериальных осложнений. Профилактическое назначение озельтамивира во время эпидемии (75 мг 1 раз в сутки) снижает заболеваемость как среди невакцинированных, так и среди лиц, привитых противогриппозной вакциной.

Озельтамивир может вызывать тошноту, эпигастральный дискомфорт, реже рвоту (вероятно, из-за раздражения слизистых оболочек). Иногда возникают головная боль, головокружение, слабость. Прием препарата во время еды уменьшает вероятность развития желудочно-кишечных расстройств. Кстати, пища мало влияет на всасывание препарата из ЖКТ.

Противопоказан озельтамивир беременным женщинам и пациентам с выраженными нарушениями функции почек.

Форма выпуска: капсулы по 75 мг.

Занамивир (*Zanamivir*). Представляет собой специфический ингибитор активности нейраминидазы вирусов гриппа А и В, конкурирующий с указанным ферментом за общий субстрат — сиаловую кислоту. Препарат обладает высокой противовирусной активностью, он подавляет активность нейраминидазы в концентрациях 0,2—0,3 нг/мл. Концентрации, в которых занамивир действует на нейраминидазы других патогенных микроорганизмов и клеток млекопитающих, выше на 6 порядков!

При приеме внутрь биодоступность препарата невелика (< 5%). Поэтому в большинстве клинических испытаний занамивир вводили путем закапывания в нос или ингаляций. В ингаляторе препарат находится в виде порошка, смешанного с носителем (лактоза). При ингаляции около 15% дозы препарата оседает в трахее и бронхах и около 80% — в ротоглотке. Биодоступность препарата при ингаляционном введении не превышает 20%. При ингаляции 10 мг занамивира его концентрация в плазме крови у взрослых и детей через 1,2—2 ч составляет 35—100 нг/мл. У здоровых добровольцев его концентрация в мокроте через 6 ч после

однократной ингаляции в дозе 10 мг составляла 1336 нг/мл, а через 24 ч — 47 нг/мл.

Период полувыведения занамивира после ингаляционного введения составляет 2,5—5 ч. Препарат не метаболизируется в организме и полностью выводится почками. Коррекция дозы занамивира во время лечения не требуется.

Применяют препарат для лечения и профилактики гриппа. При ингаляциях препарата по 10 мг 2 раза в день выздоровление пациентов наступало на 1—3 дня раньше, а инфекционные осложнения (пневмония, бронхит) регистрировались на 40% реже. Ингаляционное, но не интраназальное, введение занамивира по 10 мг 1 раз в сутки на протяжении 7—10 сут оказалось весьма эффективным для профилактики гриппа среди лиц, контактировавших с заболевшими.

Побочные эффекты при лечении занамивиром (бронхоспазм, одышка, аллергические реакции) встречаются редко.

Форма выпуска: порошок для ингаляций в ротадисках по 5 мг.

Умифеновир (*Umifenovirum*) более известен отечественным врачам под названием «арбидол», которое было образовано разработавшими его советскими учеными в 1974 г. от слов «карбэтокси» и «броминдол». Международное непатентованное название «Умифеновир» было присвоено препарату ВОЗ в 2001 г. Однако следует отметить, что ВОЗ не рассматривает его в качестве перспективного противовирусного препарата, а FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США) отказалось регистрировать арбидол в качестве лекарственного средства.

Арбидол ингибирует размножение вирусов гриппа А и В, включая штаммы H_1N_1 , H_2N_2 , H_3N_2 и H_5N_1 . Противовирусный эффект его обусловлен влиянием на специфический антиген гемагглютинин, входящий в состав капсида, который необходим для прикрепления вируса к клетке. Он действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с клеточной мембраной, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. Арбидол проявляет также интерферониндуцирующую и иммуномодулирующую активность, стимулирует гуморальные и клеточные звенья иммунитета, повышает фагоцитарную функцию макрофагов и обладает антиоксидантным эффектом.

Препарат малотоксичен и быстро всасывается в ЖКТ. Метаболизируется в печени, $T_{1/2}$ составляет 17—21 ч. Около 40% экскретируется в неизменном виде, в основном с желчью (38,9%) и мочой. В течение первых суток выводится 90% принятой дозы.

Арбидол показан для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусами типов А и В, а также при ОРВИ, в том числе осложненных бронхитом или пневмонией. Препарат может применяться при вторичных иммунодефицитных состояниях. Терапевтическая эффективность его при гриппе выражается в уменьшении симптомов интоксикации, выраженности катаральных явлений, укорочении периода лихорадки и общей продолжительности заболевания. Предупреждает развитие постгриппозных осложнений, снижает частоту обострений хронических заболеваний, нормализует измененные иммунологические показатели.

Арбидол назначают внутрь, перед едой. Разовая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг, для детей в возрасте от 6 до 12 лет — 100 мг, от 3 до 6 лет — 50 мг.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 0,05 г и 0,1 г.

Оксолин (*Oxolinum*). Обладает широким спектром противовирусной активности. Он ингибирует репродукцию вирусов гриппа, простого герпеса 1-го и 2-го типов, ветряной оспы, аденовирусов, возбудителей вирусных кожных заболеваний (простой и опоясывающий кожный лишай, плоские и вульгарные бородавки, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск).

Препарат применяется местно в виде мази 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 3% и характеризуется умеренной эффективностью. При применении в высоких концентрациях он может вызывать ощущение жжения.

Форма выпуска: мазь 0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 3% в тубах по 10 г.

Интерфероны

В ответ на вторжение вирусов клетка-хозяин продуцирует специфические защитные белки — низкомолекулярные гликопротеины, получившие название интерферонов. Они были открыты в 1957 г. А. Айзеком и Д. Линдеманом, которые установили, что введение определенных вирусов не вызывало развития заболевания у мышей, которые на момент инфицирова-

ния уже были заражены другой вирусной инфекцией, то есть присутствующий в организме животного вирус не позволяет развиваться другому. Такое явление они назвали интерференцией (англ. препятствие, помеха). Исследователи показали, что развитие интерференции возможно только в том случае, если два вируса вводятся в организм животного с интервалом не более 24 ч. Позже было установлено, что биосинтез интерферонов может быть активирован не только вирусами, но и бактериальными эндотоксинами, синтетическими двухцепочечными олигонуклеотидами и др.

Интерфероны не оказывают прямого противовирусного действия на возбудителя, поразившего клетку-хозяина. Выделяясь во внеклеточную среду, они действуют на близлежащие клетки, которые становятся невосприимчивы к воздействию вирусного инфекта. Механизм их противовирусной активности обусловлен нарушением трансляции иРНК на рибосомах, подавлением синтеза вирусных белков и ингибированием (вследствие активации олигоденилатциклазы) процесса сборки и выхода из цитоплазмы вирусных частиц. Образование интерферонов в клетке начинается уже через 2 ч после заражения вирусом, то есть намного раньше, чем активируется его репродукция, и значительно опережает начало антителообразования.

Интерфероны обладают высокой биологической активностью, однако специфичностью в отношении отдельных вирусов не характеризуются, хотя имеют выраженную видовую специфичность в отношении клеток макроорганизма. Показано, что всего одна молекула интерферона способна защитить клетку от вирусной инфекции. Помимо противовирусной активности интерфероны вызывают и другие биологические эффекты. Было установлено, что они способны подавлять размножение клеток, что используется при интерферонотерапии некоторых злокачественных новообразований. Интерфероны обладают не только эффекторной, но и регуляторной активностью.

В зависимости от клеток-продуцентов все интерфероны можно разделить на три группы: α , β и γ (с подразделением на подгруппы). Альфа-интерфероны ($IFN-\alpha$) продуцируются В-лимфоцитами периферической крови, которые активируются вирусами. Бета-интерфероны ($IFN-\beta$) образуются эпителиальными и

фибробластными клетками, индуцированными вирусами. Гамма-интерфероны (IFN- γ) синтезируются Т-лимфоцитами и естественными киллерами (ЕК) при воздействии липополисахаридов. В настоящее время все три разновидности интерферонов человека получены методами генной инженерии. Для этих целей в геном бактерии (кишечная палочка) вводят гены (или их копии), ответственные за синтез интерферона в лейкоцитах.

Интерфероны α и β обладают противовирусным и антипролиферативным эффектами. Они повышают экспрессию антигенов на поверхности клеток. Интерферон γ менее активен в отношении вирусов, но оказывает более сильное иммуномодулирующее действие: активирует макрофаги, стимулирует экспрессию антигенов HLA класса II и опосредует развитие местных воспалительных реакций. Интерфероны являются одними из важнейших факторов противовирусного иммунитета, но в отличие от антител и клеток-эффекторов они обеспечивают не белковый, а генетический гомеостаз.

Применяют интерфероны местно и парентерально. Период полувыведения интерферонов при парентеральном введении составляет в среднем 1—4 ч. Для замедления элиминации интерферонов из плазмы крови к ним присоединяют инертный полимер — полиэтиленгликоль. Полученные таким образом конъюгированные или пегилированные интерфероны α -2a и α -2b применяются для лечения пациентов с хроническим гепатитом С. Их вводят подкожно 1 раз в неделю.

При курсовом применении интерферонов возможно развитие побочных эффектов. Введение в организм экзогенных интерферонов, обладающих антигенными свойствами, стимулирует образование антител, что приводит к снижению их эффективности.

У пациентов, длительно применяющих интерфероны, часто развивается гриппоподобный синдром (головная боль, гипертермия, озноб, слабость, миалгия и артралгия), который, несмотря на применение НПВС, может сохраняться на протяжении нескольких недель и даже месяцев. Нередко могут появляться другие неблагоприятные явления: угнетение кроветворения (нейтропения и тромбоцитопения), нейротоксичность (головная боль, головокружение, беспокойство, раздражительность, нейропсихические расстройства), а также анорексия, ги-

некомастия, снижение либидо, алопеция, аллергические реакции.

Вакцины

Вакцинация (лат. *vaccina* — корова) — введение антигенного материала с целью вызвать иммунитет к болезни, который способен предотвращать заражение или ослаблять его отрицательные последствия. Первооткрывателем вакцинации считается английский врач Э. Дженнер, который в 1796 г. доказал, что предварительная прививка здоровому мальчику коровьей оспы предотвратила развитие заболевания натуральной оспой, привитой ребенку спустя 1,5 мес. Впоследствии было создано большое количество вакцин, которые широко применяются для профилактики многих бактериальных и вирусных заболеваний. В настоящее время вакцинация является наиболее эффективным и наименее затратным способом профилактики вирусных инфекций.

В качестве антигенного материала при производстве вакцин используют живые ослабленные (аттенуированные) или убитые (инактивированные) вирусы, а также очищенные компоненты вирионов, обладающие способностью вызывать развитие иммунитета.

Живые противовирусные вакцины содержат ослабленные штаммы вирусов, которые не вызывают развитие заболеваний, но индуцируют иммунный ответ организма. Такими являются вакцины против желтой лихорадки, полиомиелита, гриппа, кори, краснухи, паротита, аденовирусных инфекций, бешенства и др. Поскольку мутантные штаммы способны репродуцироваться в привитом организме и вызывать кратковременную и невыраженную вакцинную инфекцию, то живые вакцины (в основном моновакцины) обладают высокой иммуногенностью, создают иммунитет высокой напряженности, который сохраняется продолжительное время. Недостатками живых вакцин являются высокая реактогенность, аллергогенность, а также способность вызывать тяжелые осложнения, в том числе генерализацию вакцинного процесса. Они могут представлять определенную опасность для людей с иммунодефицитами, поскольку у них даже ослабленный вирус способствует развитию специфического заболевания. Известно, что при использовании живой полиомиелитной вакцины в редких случаях у пациентов может

развиться полиомиелит с соответствующей клинической симптоматикой.

К живым вакцинам относятся и так называемые дивергентные вакцины, в которых используются близкородственные штаммы вирусов, способные индуцировать иммунный ответ макроорганизма, направленный против антигенов патогенного возбудителя. Такой является наиболее известная и длительно применяемая вакцина против натуральной оспы, которая получена из вируса коровьей оспы.

Убитые вакцины (моно- и поли-) используются для профилактики гриппа, полиомиелита, клещевого энцефалита и др. Они отличаются невысокой иммуногенностью и создают непродолжительный иммунитет (до 1 года), вероятно, из-за денатурации антигенов.

В последние годы все чаще применяются так называемые субъединичные вакцины, изготовленные при помощи современных биотехнологических и генно-инженерных методов с использованием только капсидных вирусных белков. Субъединичные вакцины не опасны для пациентов с иммунодефицитами, поскольку они не могут вызывать развитие заболевания. При-

мером такой вакцины является вакцина против гепатита В.

При лечении некоторых тяжелых вирусных заболеваний используют «пассивную иммунизацию», то есть введение пациенту уже готовых «чужих» антител, что позволяет создать немедленный, но непродолжительный иммунитет. Иногда используют антитела, полученные из крови людей, перенесших вирусное заболевание (например, корь, клещевой энцефалит и др.). Важно знать, что антитела не могут нейтрализовать вирус, уже попавший в клетку.

Поступила 27.03.15.

ANTIVIRAL MEDICINAL AGENTS. PART 1

M. K. Kevra, V. M. Sidzenka

The data related to up-to-date antiviral medicinal agents are summarized. The major anti-herpetic and anti-influenza agents, interferons, and vaccines clinic-pharmacological features are characterized briefly.

Key words: *viruses, anti-herpetic agents, anti-influenza agents, interferons, vaccines.*

Адрес для корреспонденции:

Кевра Михаил Константинович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 208-27-71.

Т. В. МОХОРТ

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Белорусский государственный
медицинский университет

В обзоре изложены современные подходы к диагностике и лечению неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, которая является частой причиной репродуктивных нарушений у женщин. Приводится анализ эффективности использования различных методов лечения, обсуждается тактика ведения беременности и родов.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, гиперандрогения, 17-оксипрогестерон, глюкокортикостероиды.

Проблема гормональных нарушений, сопровождающихся нарушениями репродуктивной функции у женщин и гиперандрогенией, является предметом интереса эндокринологов и гинекологов. Диагностические и лечебные подходы варьируют в широком диапазоне, не всегда научно обоснованном. Одной из частых причин гиперандрогении и репродуктивной патологии является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа наследуемых по аутосомно-рецессивному типу заболеваний, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза или транспортных белков, которые resultируются в нарушение синтеза кортикостероидов, повышение синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ), гиперплазию коры надпочечников и усиление секреции надпочечниковых гормонов. Клинические формы ВДКН могут быть следствием генетически детерминированного дефекта StAR либо дефицита ферментов P450scc (липидная гиперплазия надпочечников или синдром Прадера), P450c17 (17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы — синдром Беглиери), 3 β -гидроксистероиддегидрогена-

зы, P450c21 (21-гидроксилазы); P450c11 (11 β -гидроксилазы), P450OR (оксиредуктазы) с разнообразной симптоматикой, проявляющейся в детском возрасте, — выраженным неонатальным гипокортицизмом, гиперальдостеронизмом, гермафродитизмом, гиперандрогенией и т. д. (рис. 1). Развитие ферментативных дефектов обусловлено различными мутациями генов CYP21A2 (описана 181 мутация) — дефицит 21-гидроксилазы (наиболее вероятная причина неклассической ВДКН); CYP11B1 — дефицит 11 β -гидроксилазы; HSD3B2 — дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и др.

Во взрослом возрасте и у мужчин, и у женщин проявляется поздняя форма либо неклассическая ВДКН (Non-classical или Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia — НВДКН), вызванная недостаточностью 21-гидроксилазы (P450c21), 11-гидроксилазы (P450c11в), 3-гидроксистероидной дегидрогеназы [2, 4]. Данная форма ВДКН представляет особый интерес с позиций диагностики причин гиперандрогении и нарушений фертильности у женщин, выбора адекватной терапии, особенностей лечения бесплодия, тактики ведения беременности и, наконец, необходимости пренатальной диагностики с учетом генетической детерминированности патологии и с целью рождения здорового потомства.

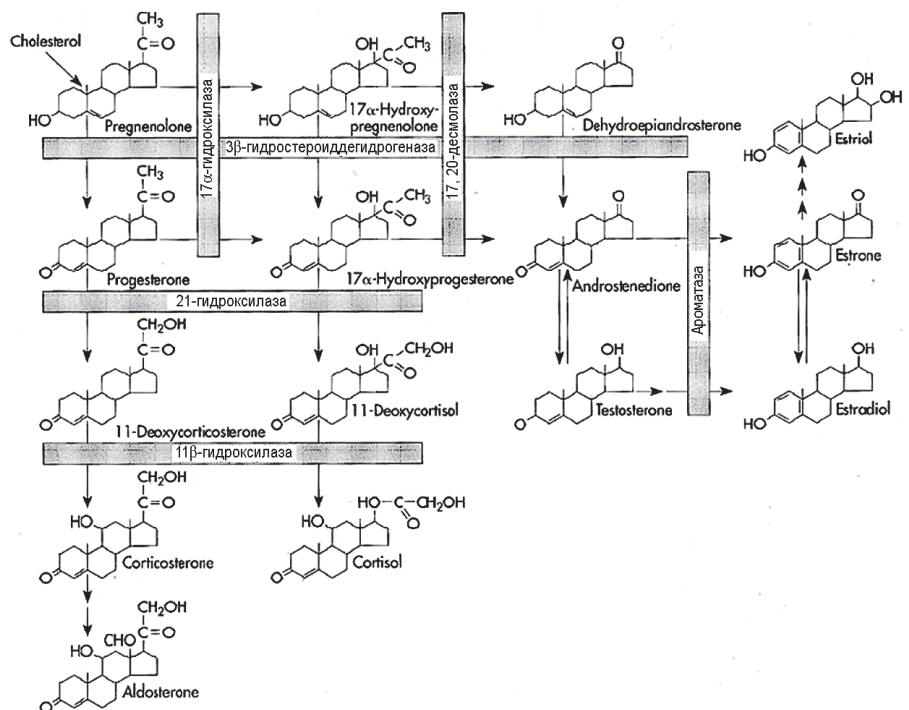


Рис. 1. Схема стероидогенеза в надпочечниках

Отдельным актуальным и дискуссионным вопросом акушерской практики является целесообразность использования глюкокортикостероидов (ГКС) в период беременности у женщин с минимальными проявлениями гиперандрогении или даже без нее, но с лабораторным повышением уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ).

подавляющее большинство (95%) случаев ВДКН обусловлено недостаточностью 21-гидроксилазы, причем неклассическая форма ее недостаточности считается наиболее часто встречающейся наследуемой по аутосомно-рецессивному типу болезнью человека: ее частота в среднем составляет 1:100 (1:27 — еврейско-ашкенази, 1:53 — испанская популяция, 1:63 — югославская популяция, 1:333 — итальянская популяция, 1:1000 — другие представители европеоидной расы) [9, 23, 29]. При проведении молекулярно-генетических исследований определено, что около 1—2% населения — гетерозиготные носители дефектных генов 21-гидроксилазы — микросомального фермента, который превращает прогестерон в 11-дезоксикортикостерон, а также 17-ОПГ в 11-дезоксикортизол. Заболевание вызвано различными мутациями в гене *CYP21A2*, кодирующем фермент 21-гидроксилазу. В восточноевропейской популяции и у еврейско-ашкенази 70% случаев НВДКН обусловлены точечными мутациями Val281Leu в 7-м экзоне. Мутации P30L, P453S, R339H, R369W и I230T также выявляются у пациентов с НВДКН.

Низкая активность 21-гидроксилазы приводит к недостаточному синтезу кортизола, в результате чего кора надпочечников стимулируется АКТГ с увеличением продукции 17-ОПГ, 17-гидроксипрегненолона и направлением последнего на синтез андрогенов и развитие гиперандрогении внутриутробно или в раннем детском возрасте (вирильная форма) [1]. При полной блокаде 21-гидроксилазы нарушается синтез кортизола и альдостерона, что приводит к формированию тяжелой сольтеряющей формы (гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз и потеря жидкости) и представляет реальную угрозу жизни ребенка.

НВДКН обусловлена гетерозиготным носительством мутации, то есть в генотипе пациентки имеются мутантный и нормальный аллели гена, кодирующего фермент, поэтому симптомы гиперандрогении начинают проявляться не внутриутробно, как при классической форме, а в пубертатном или постпубертатном возрасте.

Клинические проявления. Симптоматика НВДКН может манифестировать в разном возрасте и включает преждевременное адренархе, запах тела в детском возрасте, быстрый рост (однако конечный рост этих детей соответствует генетическому ожидаемому росту), телосложение спортивного типа (широкие плечи, узкий таз), гиперандрогенную дерматопатию (гирсутизм, себорея, угревая сыпь, истончение и выпадение волос на волосистой части головы), раннее менархе, менструальные дисфункции (возможно формирование поликистозных яичников) с вероятным бесплодием [3, 11]. Нарушение менструально-овариальной функции проявляется поздним менархе у девочек (в 14—16 лет), гипоолигоменореей с постепенным переходом в аменорею у молодых женщин. Гиперандрогения сопровождается подавлением роста и развития фолликулов в яичнике и образования желтого тела, тормозит выработку гонадотропинов, что приводит к хронической ановуляции и, возможно, формированию синдрома поликистозных яичников [14]. Перечисленные факты могут обуславливать первичное или вторичное бесплодие.

Нарушение менструального цикла не обязательно, поэтому у женщин могут наступать беременности, завершающиеся рождением здоровых детей [15, 25]. В период беременности скрытая неполноценность ферментных систем стероидогенеза с избытком андрогенов препятствует полноценной функции эндометрия, вызывает нарушения имплантации плодного яйца, нарушения кровообращения в матке, склероз сосудов миометрия и хориона, что может вызвать самопроизвольное прерывание беременности, истмико-цервикальную недостаточность и хроническую маточно-плацентарную недостаточность. В некоторых случаях единственным проявлением заболевания может быть невынашивание беременности, мертворождение или ранняя детская смертность, рождение детей с классической формой ВДКН [2, 26, 30].

К сожалению, термин «гиперандрогения», лежащий в основе диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции, врачами используется не всегда корректно. Гиперандрогения является результатом нарушений в системе «гипоталамус — гипофиз — яичники — надпочечники» и сопровождается вирилизацией, включая гирсутизм, изменение телосложения, тембра голоса, развитие клиторомегалии, атро-

фии молочных желез, и результируется в нарушении различных метаболических процессов и фертильности. В клинической практике наличие изолированного гипертрихоза, даже не гирсутизма (без других проявлений гиперандрогении), ошибочно расценивается как гиперандрогения, что влечет за собой принятие неадекватных решений.

НВДКН может быть диагностирована у младенцев или внутриутробно, у детей при проведении сплошного либо целенаправленного скрининга или генетического тестирования в группах риска [28].

Диагностика. Несмотря на не всегда выраженную симптоматику НВДКН, ее своевременная диагностика актуальна не только с позиций лечения конкретной пациентки, но и с позиций оценки потенциальных рисков для потомства.

Основным маркером ВДКН, вызванной дефектом 21-гидроксилазы, является предшественник кортизола 17-ОПГ. В конце 2010 г. опубликовано руководство Европейского эндокринологического общества [24], в котором определены значения 17-ОПГ в сыворотке крови, позволяющие диагностировать ВДКН. Забор крови рекомендуется проводить в утренние часы натощак на 5—7-й день от начала менструации (фолликулиновая фаза).

Уровень 17-ОПГ в сыворотке крови остается низким до периода полового созревания и отражает надпочечниковую секрецию. В период менархе яичники начинают синтезировать стероидные гормоны и уровень 17-ОПГ возрастает, а после формирования овуляторных циклов и на протяжении репродуктивного периода приобретает циклический характер. Повышение уровня 17-ОПГ в лютеиновой фазе менструального цикла обусловлено выработкой прогестерона желтым телом и перекрестной реакцией. Нормальные значения 17-ОПГ находятся в пределах 6—13 нмоль/л (200—400 нг/дл). При оценке уровней 17-ОПГ по фазам менструального цикла нормальные значения его составляют:

— в фолликулярной фазе — 3—6 нмоль/л (20—100 нг/дл);

— в период овуляции — 3—7,5 нмоль/л (100—250 нг/дл);

— в лютеиновой фазе — 3—15 нмоль/л (100—500 нг/дл).

При значении 17-ОПГ менее 6 нмоль/л диагноз может быть исключен, более 33 нмоль/л (1000 нг/дл) — диагноз подтвержден, дополни-

тельного обследования не требуется. Промежуточные значения 17-ОПГ, от 6 до 30 нмоль/л, не позволяют достоверно верифицировать и исключить ВДКН. В таких ситуациях, наиболее характерных для неклассических, латентных вариантов ВДКН, для выяснения локализации дефекта требуется проведение пробы с АКТГ (козинтропин, тетракозактид). При введении АКТГ наблюдается значительное повышение уровня гормонов-предшественников (17-ОПГ) и снижение концентрации гормонов-продуктов (кортизол, дегидроэпиандростендион-сульфат (ДГЭА-С), андростендион) в крови [8, 16, 24]. Золотой стандарт диагностики ВДКН — тест стимуляции с АКТГ короткого действия (козинтропин). После забора базального образца крови вводится 250 мкг козинтропина с повторным забором крови через 60 мин. Повышение уровней 17-ОПГ и кортизола — критерии ВДКН. Для НВДКН стимулированный уровень 17-ОПГ достигает 49,5—330 нмоль/л (1500—10 000 нг/дл). Возможно проведение 24-часовой пробы с АКТГ (синактен-депо), при которой после определения базального уровня 17-ОПГ внутримышечно вводится 1 мг синактена-депо и через 24 ч проводится повторное определение 17-ОПГ. При концентрации 17-ОПГ менее 30 нмоль/л диагноз ВДКН исключается. Возрастные различия в критериях для диагноза дефицита 21-гидроксилазы на основании АКТГ-стимулированных уровней 17-ОПГ не актуальны. Кроме повышения содержания 17-ОПГ для этой формы ВДКН характерно увеличение в 2—3 раза уровней надпочечниковых андрогенов: ДГЭА-С и андростендиона, однако уровни этих гормонов не являются диагностически значимыми [24]. Современный алгоритм диагностики ВДКН представлен на рис. 2.

Абсолютным подтверждением диагноза НВДКН являются результаты генетического исследования с выявлением мутаций в гене *CYP21*, которое не является тестом первой линии, но может быть использовано при выявлении сомнительных результатов и невозможности проведения теста с АКТГ. Методы молекулярной генетики, имеющие широкое клиническое применение, хотя и позволяют уточнить причину ВДКН, однако ничего не меняют в лечебных подходах.

Используемая супрессивная проба с дексаметазоном предназначена для исключения вирилизирующей опухоли коры надпочечников.

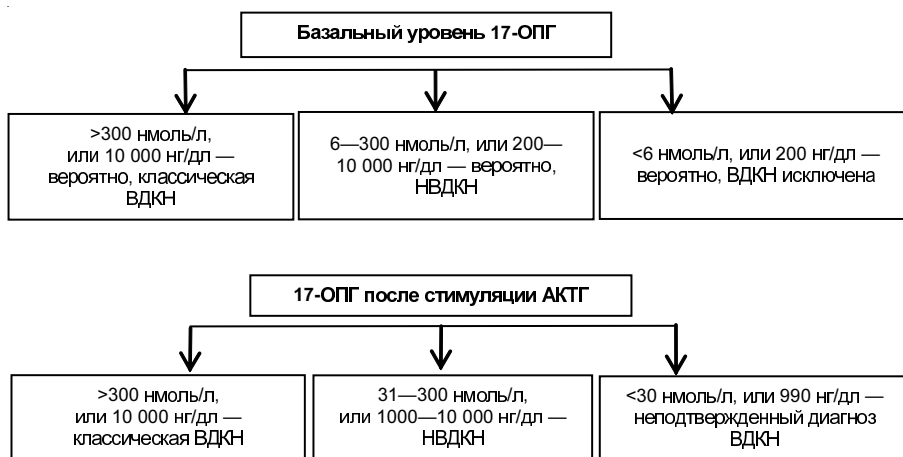


Рис. 2. Алгоритм диагностики ВДКН [24]

В норме прием дексаметазона вызывает подавление АКТГ и снижение синтеза надпочечниковых стероидов, а при наличии автономной опухольевой секреции подавления синтеза надпочечниковых стероидов не происходит. При ВДКН или АКТГ-зависимой гиперплазии коры надпочечников сохраняется физиологическая, то есть супрессивная, реакция на АКТГ — и этот факт лежит в основе лечения ВДКН. Однако, поскольку при длительном течении ВДКН формируются вторичные изменения в надпочечниках (гиперплазия) и яичниках (поликистоз), проба с дексаметазоном не обеспечивает достаточную информативность.

Динамика гормональных параметров, характеризующих надпочечниковую гиперандрогению во время беременности, заслуживает отдельной оценки. Наиболее часто при этом проводят оценку ДГЭА-С — эфира андростерона с серной кислотой. В периферической ткани ДГЭА-С может превращаться в активные формы андрогенов, но во время беременности он является одним из основных субстратов синтеза гормонов плаценты.

Уровень 17-ОПГ не рекомендуется тестировать во время беременности, так как его значения в норме существенно превышают нормальные референсные показатели у здоровых женщин и составляют в I триместре 5,2—28,5 нмоль/л (172—941 нг/дл); во II — 5,3—28,5 нмоль/л (172—941 нг/дл); в III — 15,5—84 нмоль/л (512—2772 нг/дл). Повышение уровня 17-ОПГ при наступлении беременности объясняют активностью желтого тела и перекрестным определением уровня прогестерона, а в более поздние сроки — продукцией 17-ОПГ плацентой [21]. Очевидно, что назначение ГКС

при выявлении повышения 17-ОПГ во время беременности не имеет смысла. Широко используемое в таких ситуациях назначение дексаметазона, проникающего через плаценту, может оказать негативное влияние на развитие плода и не имеет доказательной базы по позитивному влиянию на пролонгацию и исход беременности [18, 19]. В течение длительного времени проводили наблюдения по

оценке влияния терапии ГКС на плод. В результате в экспериментальных исследованиях доказано увеличение риска внутриутробной смерти с резорбцией у плода, выкидышей, значительного уменьшения размеров оставшихся в живых плодов, нежизнеспособности новорожденных, уродств и дефицита роста. В клинических исследованиях подтверждено, что даже кратковременное назначение ГКС во время беременности может инициировать проспективные метаболические нарушения функциональных систем у плода, оказать отрицательное воздействие на формирование пищевого поведения, инсулинорезистентность, контроль за артериальным давлением, регуляцию обмена веществ. Синтетический гормон создает эффект мимикрии для организма плода, имитируя сигнал стресса, приводит к форсированию и мобилизации резервов, что особенно значимо проявляется после использования ГКС длительного действия (дексаметазон). Это обусловлено резистентностью дексаметазона к инактивирующему действию ферментных систем плаценты и продолжительным воздействием на органы и ткани-мишени [17, 20]. Приведенные факты диктуют необходимость минимизировать назначение ГКС во время беременности и использовать их только по строгим показаниям в тех случаях, когда потенциальная польза от их применения значительно превышает возможный риск.

На рис. 3 приведена ориентировочная схема, позволяющая прогнозировать наличие ВДКН по уровню 17-ОПГ.

Лечение. Существование надежного лабораторного маркера ВДКН и наличие эффективного метода лечения послужили предпосылками для

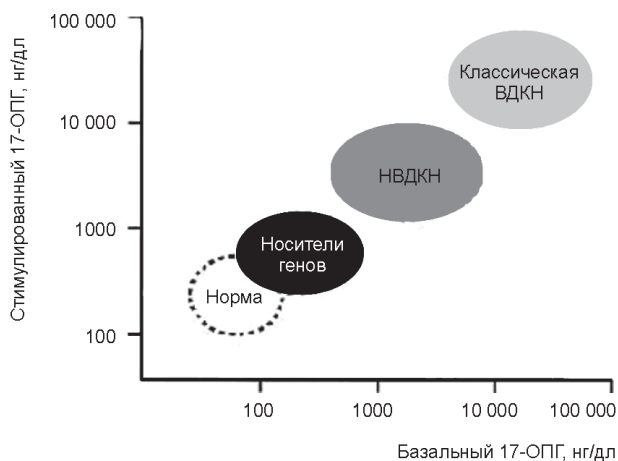


Рис. 3. Схема диагностики ВДКН

обоснования целесообразности проведения неонатального скрининга заболевания, который начал внедряться в мировую медицинскую практику с 1980-х годов. В России с 2006 г. проведение неонатального скрининга 21-гидроксилазной недостаточности рекомендовано приказом Минздрава от 22.03.2006 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»; в Беларуси аналогичные мероприятия не проводятся.

Основным методом лечения классической ВДКН является пожизненная супрессивная терапия ГКС, которая обеспечивает снижение секреции АКТГ и позволяет прекратить выработку избыточного количества андрогенов [1, 6, 24]. При НВДКН ГКС-терапию рекомендуют только при наличии симптомов выраженной и/или прогрессирующей гиперандрогении и бесплодия (с исключением других причин) [24, 29]. При отсутствии клинической симптоматики гиперандрогении лечение не показано, что подчеркивается отдельным пунктом международных рекомендаций.

Согласно современным рекомендациям у взрослых следует отдавать предпочтение пролонгированным формам ГКС (дексаметазону), хотя возможно использование гидрокортизона. Рекомендуемая доза дексаметазона 0,25 мг/сут продемонстрировала улучшение менструального цикла, проявлений дерматии в течение 3 мес. [15, 24]. Ориентировочные дозы ГКС приведены в таблице. Рекомендуется прекратить лечение ГКС при НВДКН после минимизации клинических проявлений заболевания (гиперандрогении). При отсутствии влияния ГКС на выраженность проявлений гиперандрогении обосновано использование комбинированных

Дозы для ГКС-терапии при ВДКН

Препарат	Доза, мг	Кратность
Гидрокортизон	15—25	2—3
Преднизон	5—7,5	2
Преднизолон	4—6	2
Дексаметазон	0,25—0,5	1
Флудрокортизон	0,05—0,2	1

оральных контрацептивов или антиандрогенов [12, 22]. В то же время влияние ГКС на фертильность при неклассической форме ВДКН спорно [5, 27]. Ограниченные данные позволяют сделать заключение о снижении рисков осложнений беременности [6, 10, 13].

Особенности терапии ГКС при неклассической форме включают ее необлигатность, отсутствие необходимости увеличения дозы в стрессовых ситуациях. Заместительная терапия минералокортикоидами таким пациентам не требуется.

Современные методы дают возможность диагностировать НВДКН в детском и подростковом возрасте. Лечение ГКС в этих ситуациях определяется ранним появлением и быстрой прогрессией признаков пубархе или опережением костного возраста и, конечно, обнаружением признаков вирилизации.

Дозы ГКС подбираются индивидуально под контролем уровня в сыворотке крови или слюне 17-ОПГ, который следует поддерживать на верхней границе нормы. Приемлемым уровнем 17-ОПГ считается диапазон 3—30 нмоль/л, значения андрогенов должны соответствовать возрасту и половой принадлежности. ГКС являются препаратами, использование которых чревато развитием метаболического синдрома во всех его проявлениях (висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, предиабет или диабет, дислипидемия), остеопении или остеопороза, что также лимитирует их бесосновательное использование [29].

В период беременности женщины, получающие лечение по поводу любой формы ВДКН, должны принимать только ГКС, которые не проникают через плацентарный барьер (гидрокортизон, преднизолон), а не дексаметазон [24]. Это обусловлено способностью дексаметазона проникать через плаценту и оказывать влияние на развитие плода. Обосновано использование дексаметазона только для пренатальной терапии пораженного плода после генетического тестирования. Адекватность дозы ГКС контролируется по уровню у матери тестосте-

рона (не 17-ОПГ), который должен оставаться в пределах верхней границы нормы для беременных женщин. Не стоит назначать препараты прогестеронового ряда, так как у таких пациенток, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. В процессе беременности:

— рекомендуется наблюдение за шейкой матки, поскольку у 2/3 беременных с ВДКН, в том числе при ее стертых проявлениях, встречается истмико-цервикальная недостаточность;

— с момента диагностики беременности обязательны контроль за состоянием плода и профилактика плацентарной недостаточности;

— следует обратить внимание на особенности строения таза при планировании метода и тактики родоразрешения (чаще в общей популяции отмечается сужение выхода таза, что может осложнить течение родов) [1].

При ведении беременности у пациентки с НВДКН на фоне терапии ГКС после рождения ребенка необходимо сообщить неонатологу о дозах и длительности приема матерью ГКС, так как у новорожденного может развиваться синдром отмены.

Таким образом, в данной публикации уделено внимание диагностике НВДКН в основном у взрослых женщин и представлены данные о целесообразности широкого использования ГКС-терапии при менструальных дисфункциях и особенно в период беременности. Инициация терапии ГКС должна быть четко обоснована с учетом соотношения «риск — польза» и индивидуализирована. В то же время следует уделять внимание этой форме патологии при планировании и ведении беременности с учетом потенциального влияния на потомство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г. // *Рос. вест. акушера-гинеколога.*— 2005.— № 3.— С. 14—18.
2. Дедов И. И., Андреева Е. А., Пищулина А. А., Карпова Е. А. *Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: Методич. пособие для врачей / Сост.: И. И. Дедов и др.*— М., 2003.
3. Ambroziak U., Bednarczuk T., Ginalska-Malinowska M., et al. // *Endokrynol. Pol.*— 2010.— Т. 61.— P. 142—155.
4. Auchus R. J. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*— 2010.— Vol. 17.— P. 210—216.
5. Azziz R., Dewailly D., Owerbach D. // *JCEM.*— 1994.— Vol. 78.— P. 810—815.
6. Bidet M., Bellanne-Chantelot C., Galand-Portier M. B., et al. // *JCEM.*— 2010.— Vol. 95.— P. 1182—1190.
7. Carmichael S. L., Shaw G. M. // *Am. J. Med. Genet.*— 1999.— Vol. 86.— P. 242—244.

8. Collett-Solberg P. F. // *Clin. Pediatr.*— 2001.— Vol. 40.— P. 1—16.
9. Hagenfeldt K. B. // *Growth Horm. IGF Res.*— 2004.— Vol. 14 (Suppl. A).— P. 67—71.
10. Hagenfeldt K., Janson P. O., Holmdahl G., et al. // *Hum. Reprod.*— 2008.— Vol. 23.— P. 1607—1613.
11. Joint LWPE/ESPE CAH Working Group // *JCEM.*— 2002.— Vol. 87.— P. 4048—4053.
12. Martin K. A., Chang R. J., Ehrmann D. A., et al. // *JCEM.*— 2008.— Vol. 93.— P. 1105—1120.
13. Moran C., Azziz R., Carmina E., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2000.— Vol. 183.— P. 1468—1474.
14. Moran C., Azziz R., Weintrob N., et al. // *JCEM.*— 2006.— Vol. 91.— P. 3451—3456.
15. New M. I. // *Ibid.*— P. 4205—4214.
16. New M. I., Wilson R. C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1999.— Vol. 96.— P. 12790—12797.
17. Newnham J. P. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 2001.— Vol. 28.— P. 957—961.
18. Reynolds R. M. // *Psychoneuroendocrinology.*— 2013.— Vol. 38.— P. 1—11.
19. Reynolds R. M. // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 2013.— Vol. 56.— P. 602—609.
20. Seckl J. R. // *Mol. Cell Endocrinol.*— 2001.— Vol. 185.— P. 61—71.
21. Soldin O. P., Guo T., Weidnerpass E., et al. // *Fertil. Steril.*— 2005.— Vol. 84.— P. 701—710.
22. Spritzer P., Billaud L., Thalabard J. C., et al. // *JCEM.*— 1990.— Vol. 70.— P. 642—646.
23. Speiser P. W. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.*— 2009.— Vol. 10.— P. 77—82.
24. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., et al. // *JCEM.*— 2010.— Vol. 95.— P. 4133—4160.
25. Speiser P. W., Knochenhauer E. S., Dewailly D., et al. // *Mol. Genet. Metab.*— 2000.— Vol. 71.— P. 527—534.
26. Speiser P. W., White P. // *Endocrine Rev.*— 2000.— Vol. 21.— P. 245—291.
27. Stikkelbroeck N. M., Beerendonk C. C., Willemssen W. N., et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*— 2003.— Vol. 16.— P. 289—296.
28. Therrell B. L. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*— 2001.— Vol. 30.— P. 15—30.
29. Trapp C. M., Oberfield S. E. // *Steroids.*— 2012.— Vol. 77.— P. 342—346.
30. Weintrob N., Dickerman Z., Specher E., et al. // *Eur. J. Endocrinol.*— 1997.— Vol. 136.— P. 188—197.

Поступила 16.04.15.

NOT CLASSIC FORM OF ADRENAL CORTEX CONGENITAL DYSFUNCTION

T. V. Mokhort

Current approaches to diagnosing and managing the not classic form of adrenal cortex congenital dysfunction as a cause of reproductive disorders in women are described. Efficacy of various therapeutic techniques and of tactics of pregnancy and labor management is analyzed.

Key words: adrenal cortex congenital dysfunction, hyperandrogenism, 17-oxiprogesterone, glucocorticosteroids.

Адрес для корреспонденции:

Мохорт Татьяна Вячеславовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220040, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. (8-017) 292-04-87.



А. Н. МИХАЙЛОВ, Э. Е. МАЛЕВИЧ, В. В. ЖАРНОВА,
О. А. ЖАРНОВА

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО КИФОЗА НА СОСТОЯНИЕ ПОЗВОНКОВО- ДВИГАТЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ ШЕЙНОМ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
Республиканский клинический медицинский центр
УД Президента Республики Беларусь,
Гродненский государственный университет
им Я. Купалы, Гродненский государственный
медицинский университет

Анализируется влияние локального кифоза на функциональное состояние позвонково-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника. Проведено исследование возникновения и развития остеохондроза шейного отдела позвоночника у пациентов в возрасте 11—20 и 21—30 лет. Определено, что локальный кифоз наблюдается у 40% лиц в возрасте 11—20 лет и у 45% в возрасте 21—30 лет. Для обеих возрастных категорий выявлено влияние локального кифоза на состояние межпозвонкового диска, амплитуд движения у нижних и верхних тел позвонков при сгибании и разгибании, а также полной амплитуды движения. Наиболее существенным результатом является изменение подвижности позвонково-двигательных сегментов, в которых регистрируется локальный кифоз: у 80% пациентов 11—20 лет и 75% в возрасте 21—30 лет.

Ключевые слова: локальный кифоз, позвонково-двигательный сегмент, шейный отдел позвоночника.

У больных остеохондрозом шейного отдела позвоночника (ШОП) достаточно часто отмечается выпрямление лордоза и даже локальный кифоз. Изменение физиологического лор-

доза может быть общим, в виде выпрямления, либо локальным. На уровне дистрофически измененных межпозвонковых дисков (МПД) часто встречается патологический кифоз. Многие авторы считают выпрямление физиологического лордоза первым симптомом остеохондроза [1—3]. В то же время они предостерегают от гипердиагностики, считая, что выпрямление физиологического лордоза и даже некоторый кифоз могут встречаться в норме, особенно у молодых женщин и гимнастов.

В настоящее время в медицинской практике наличие локального кифоза регистрируется визуально без численных оценок, что приводит к диагностическим ошибкам [4—6].

Материал и методы

Под наблюдением находился 71 пациент в возрасте от 11 до 30 лет. Лиц мужского пола было 29, женского — 42. Основные клинические жалобы — головная боль, боль в области шеи и боль как в области шеи, так и в области головы (табл. 1).

Рентгенологические исследования проводились на аппаратах Philips и «Унискан» с помощью прикладного пакета программ «Позвонок-1» и «Позвонок-2» согласно методикам, подробно описанным в [4—11]. При измерении как угловых, так и линейных характеристик учитывалось, что в определенных диапазонах снимка существенна расфокусировка рентгеновских лучей, по этой причине производилась калибровка. Она осуществлялась следующим образом для обоих видов аппарата. На расстоянии 5 см и 10 см от деки производилась съемка предметов с известными геометрическими размерами, распо-

Таблица 1

Клинические характеристики обследованных пациентов

Показатель	Головная боль	Боль в области шеи	Боль в области шеи и головы
Возраст:			
11—20 лет (n=23)	7	8	8
21—30 лет (n=48)	18	16	14
Пол:			
мужчины (n=29)	9	10	10
женщины (n=42)	16	14	12
Кифоз в ШОП			
1 (n=15)	4	5	6
2 (n=11)	3	3	5
Более 2 (n=4)	—	3	1

ложенными по всей площади снимка. Сопоставление изображений с оригиналами позволило определить линейный масштаб на всей поверхности изображения. Для аппарата «Philips» определено, что рентгеновские лучи сфокусированы по всей поверхности, в пределах которой получается изображение. Для аппарата «Унискан» расфокусировка лучей на боковых частях снимков была достаточно существенной и достигла 20% в горизонтальном направлении в крайних точках. В вертикальном направлении размеры изображений и оригиналов совпадали в пределах погрешности измерения. Поэтому линейные размеры в горизонтальном направлении для снимков «сгибание» и «разгибание» приходилось пересчитывать с учетом расположения объекта исследования. Углы рассчитывались для боковой поверхности тела позвонка, размеры которой достаточно малы, поэтому искажением линейных размеров позвонков при их перемещении по площади рентгенофункциональных изображений можно пренебречь. Предлагается следующий способ определения амплитуды движения позвонков [3—9]. Определяется угол между линией, проведенной к задней поверхности тела позвонка, и вертикальной прямой, являющейся началом отсчета, то есть нулевым градусом. Суммарный угол для каждого позвонка при максимальных сгибании и разгибании будет являться амплитудой движения позвонка в сагиттальной плоскости. На следующем этапе определяется разность между амплитудами движения вышележащего позвонка относительно нижележащего, которая называется подвижностью сегмента и соответствует функциональному состоянию диска в позвоночно-двигательном сегменте (ПДС). Угол движения позвонка определялся между линией, проведенной по задней поверхности тела позвонка, и вертикальной линией до пересечения в нижнезаднем углу. Сама вертикальная линия является нулевым углом при наклонах головы вперед и назад. Программное обеспечение «Позвонок-1» и «Позвонок-2» позволяет провести все возможные геометрические исследования для ПДС — как угловые, так и плоскостные и линейные. Для измерения общей амплитуды движения необходимо точно знать знак угла (вправо от вертикали — знак «+», влево — «-») (рис. 1).

При малых углах определить знак довольно сложно, что в данном случае затрудняет применение программного обеспечения аппарата

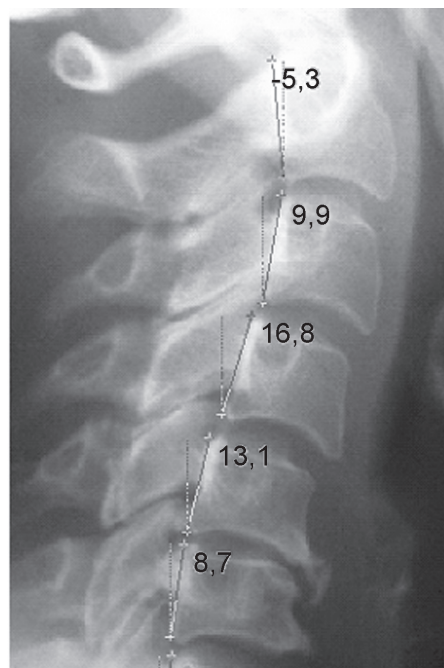


Рис. 1. Локальный кифоз в сегментах C_4-C_5 и C_5-C_6

«Унискан». При обработке рентгенофункциональных изображений использовали разработанную и апробированную программу «Позвонок-1», предназначенную для системного хранения и спондилометрической обработки информации о ШОП [6, 9—12]. Ее применение позволяет проводить угловые, линейные и плоскостные измерения.

Полученные планиметрические измерения хранятся в базе MS Access и могут применяться для исследования динамических процессов развития заболевания. Программное обеспечение «Позвонок-2» позволяет сопоставить полученные результаты измерений у конкретного пациента с нормой для данной возрастной категории.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных рентгенофункциональных изображений в положении максимального сгибания, разгибания и в вертикальном положении отмечали следующие функциональные признаки: наличие или сглаженность физиологического лордоза, наличие локального углового кифоза, характер амплитуды движения ШОП относительно вертикальной оси. Учитывались также более поздние признаки остеохондроза, такие как наличие передних и задних остеофитов, скошенности тел позвонков в области передней части краевой каемки, сужение межпозвонковых щелей, наличие субхондрального склероза.

Для позвоночника в норме полученные результаты представлены на рис. 2. С учетом знака угла между телом позвонка и вертикальной осью экспериментальные результаты достаточно точно укладываются в прямую линию. Для позвоночника, представленного на рис. 1, графическое изображение его состояния показано в виде кривой 2. Таким образом, локальный кифоз в ШОП можно характеризовать угловой координатой тела позвонка. Если у вышележащего тела позвонка угловая координата численно меньше, нежели у ниже расположенного тела позвонка, то можно диагностировать локальный кифоз в данном сегменте. Значит, если следовать подобной методике, у пациента — изображение позвоночника в ортостатическом состоянии (см. рис. 1) — можно диагностировать локальный

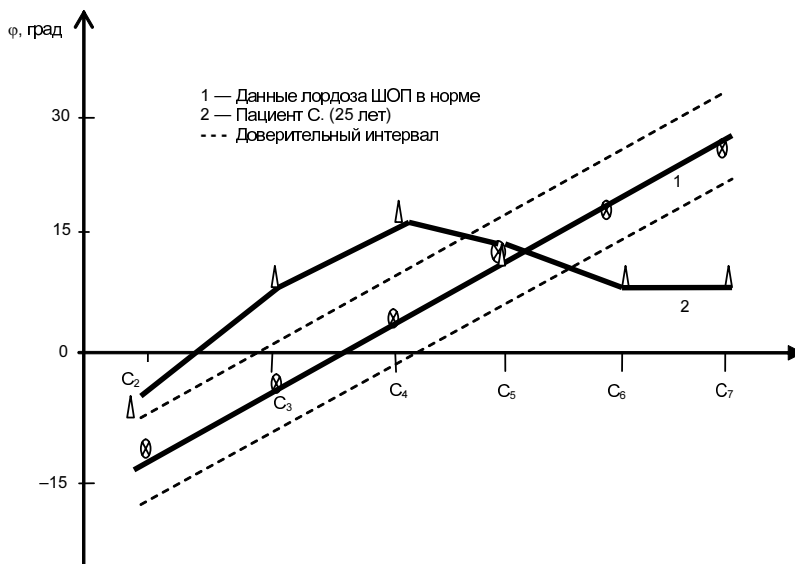


Рис. 2. Отклонение позвонков в норме относительно вертикальной оси по рентгенограммам в боковой проекции при вертикальном положении пациента

кифоз в сегментах $C_4—C_5$ и $C_5—C_6$. Таким образом, у одного пациента локальный кифоз может наблюдаться в нескольких сегментах.

С использованием представленной методики [6, 11—13] проанализировано влияние локального кифоза на состояние ПДС, в котором он наблюдается. Как отмечено, очень часто локальный кифоз наблюдается у спортсменов, особенно у гимнастов [1]. В настоящей работе проанализировано состояние ШОП у 8 гимнастов и акробатов 11—20 лет, в возрасте 21—30 лет — у 3.

У 2 пациентов в возрасте 11—20 лет локальный кифоз отмечен в двух ПДС, у остальных — в одном. У 8 человек в возрасте 21—30 лет зарегистрирован локальный кифоз в одном ПДС, у 9 — в двух, у 4 пациентов кифоз обнаружен в трех сегментах. Данные о наличии кифозов у

пациентов различного возраста представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, часто локальный кифоз встречался в наиболее подвижных сегментах $C_4—C_5$ и $C_5—C_6$ (у 55% обследованных 11—20 лет и у 70% в возрасте 21—30 лет).

У пациентов с локальным кифозом для ПДС исследовали площадь рентгенологического межпозвонкового пространства (ПРМП), амплитуды движения при сгибании и разгибании, полные амплитуды движения тел позвонков, подвижность ПДС с локальным кифозом согласно разработанному методу [5—9]. Данные об обнаруженных изменениях в ПДС с локальным кифозом представлены в табл. 3.

Таблица 2

Данные по ПДС с локальным кифозом у пациентов в возрасте 11—20 лет и 21—30 лет

Возраст, лет	Пациенты с кифозом	Сегмент					Всего...
		$C_2—C_3$	$C_3—C_4$	$C_4—C_5$	$C_5—C_6$	$C_6—C_7$	
11—20	9 (40%)	1	3	4	2	1	11
21—30	21 (45%)	3	4	13	13	5	38

Таблица 3

Изменения в ПДС с локальным кифозом

Возраст, лет	Всего сегментов	ПРМП	Амплитуда при сгибании	Амплитуда при разгибании	Полная амплитуда	Подвижность сегментов
11—20	11	5 (45%)	9 (82%)	10 (91%)	6 (55%)	8 (82%)
			8 (73%)	9 (82%)	6 (55%)	
21—30	38	22 (58%)	23 (60%)	18 (47%)	11 (30%)	16 (73%)
			20 (53%)	22 (58%)	11 (30%)	

Как видно, наиболее сильные изменения наблюдаются при движении тел отдельных позвонков и подвижности ПДС у пациентов в возрасте 11—20 лет. Учитывая, что подвижность ПДС существенно влияет на питание МПД [1, 11, 13—15], нарушение в движениях тел позвонков приводит к дистрофическим изменениям МПД, что регистрируется в более старшем возрасте.

Выводы

1. Предложен математический способ определения локального кифоза для ПДС шейного отдела позвоночника, который характеризуется угловой координатой тела позвонка.

2. На основании рентгенофункциональных изображений определено, что локальный кифоз наблюдался у 40% пациентов 11—20 лет и у 45% в возрасте 21—30 лет.

3. Для обеих возрастных категорий показано, что локальный кифоз оказывает существенное влияние на двигательную способность тел позвонков, а также на состояние межпозвоночного диска.

4. В позвонково-двигательных сегментах, где регистрируется локальный кифоз, изменение подвижности зарегистрировано у 80% пациентов 11—20 лет и у 75% в возрасте 21—30 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков П. Л. *Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей.*— М., 1994.
2. Ульрих Э. П., Мушкин А. Ю. *Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках.*— СПб., 2004.
3. Михайлов А. Н., Жарнов А. М., Жарнова В. В. // *Медицинская визуализация.*— 2010.— № 1.— С. 98—103.
4. Михайлов А. Н., Малевич Э. Е., Гончар А. А. и др. // *Мед. панорама.*— 2007.— № 11.— С. 36—43.
5. Абельская И. С., Бегун И. В., Гончар А. А. и др. *Методы объективизации в диагностике остеохондроза шейного отдела позвоночника / Под ред. А. Н. Михайлова.*— Минск, 2007.
6. Михайлов А. Н., Жарнов А. М., Жарнова О. А. // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.*— 2010.— № 2.— С. 40—45.
7. Михайлов А. Н., Гончар А. А., Малевич Э. Е. и др. // *Медэлектроніка-2006. Средства медицинской элект-*

роники и новые медицинские технологии: Сб. науч. ст.— Минск, 2006.— С. 226—227.

8. Михайлов А. Н., Жарнов А. М., Жарнова О. А. // *Мед. панорама.*— 2010.— № 5.— С. 28—32.

9. Малевич Э. Е., Минайчев С. В., Михайлов А. Н. // *Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности: Материалы науч.-практ. конф. / Под ред. Ю. Ф. Полуйко.*— Минск, 2009.— С. 112—116.

10. Михайлов А. Н., Дементьев Е. З., Жарнов А. М. и др. // *Мед. новости.*— 2011.— № 4.— С. 65—68.

11. Михайлов А. Н., Дементьев Е. З., Жарнов А. М. и др. // *Медицинская визуализация.*— 2011.— № 5.— С. 71—78.

12. Жарнова В. В., Никитин А. В. // *Современные цифровые технологии в лучевой диагностике: Материалы науч.-практ. конф.*— Минск, 2007.— С. 31—32.

13. Жарнова В. В. *Динамическая спондилография шейного отдела позвоночника у больных с неврологическими проявлениями остеохондроза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Минск, 2010.

14. Zharov A. M., Zharnova O. A. // *Russ. J. Biomech.*— 2014.— Vol. 18, № 1.— P. 92—103.

15. Михайлов А. Н. *Лучевая визуализация дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов: Мультимедийное руководство для врачей.*— Минск, 2015.

Поступила 06.05.15.

LOCAL KYPHOSIS INFLUENCE ON FUNCTIONAL CONDITION OF VERTEBRA-IMPELLENT SEGMENTS IN CERVICAL SPINE

A. N. Mikhailov, E. E. Malevich, W. W. Zharnova, O. A. Zharnova

The local kyphosis influence on the vertebra-impellent segments in the cervical spine has been analyzed. The experimental study has been carried out for patients aged 11—20 and 21—30 years as they are the most interesting subjects from the point of the possibility of the cervical osteochondrosis development. Local kyphosis was found to be present in 40% of patients aged 11—20 years and in 45% persons aged 21—30 years. The local kyphosis presence was revealed to influence the intervertebral cartilages state, the vertebral upper and lower bodies motion amplitude in bending and unbending as well as the total motion amplitude in the both age categories. The vertebra-impellent segments motility was found to change evidently when local kyphosis was present reducing to 80% in patients aged 11—20 years and to 75% in persons aged 21—30 years.

Key words: local kyphosis, vertebra-impellent segment, cervical spine.

Адрес для корреспонденции:

Михайлов Анатолий Николаевич.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 265-16-56.

А. В. БЕЛЕЦКИЙ, В. Т. ПУСТОВОЙТЕНКО,
И. Н. СОМОВА, В. Я. АСАНОВИЧ

ВЗАИМОСВЯЗЬ САГИТТАЛЬНЫХ ДИАМЕТРОВ КАНАЛА ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ И ДЛИНЫ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

РНПЦ травматологии и ортопедии Минздрава
Республики Беларусь, Белорусский
государственный экономический университет

Разработан и апробирован на 302 пациентах новый способ измерения сагиттального диаметра канала поясничных позвонков, учитывающий длину поясничного отдела позвоночника. Выведена формула расчета соотносительного с ростом пациента сагиттального диаметра каждого поясничного позвонка. Сделан анализ величины сагиттального диаметра канала поясничных позвонков с учетом роста, возраста, пола и заболевания пациента.

Ключевые слова: поясничный позвоночный канал, сагиттальный диаметр канала, длина поясничного отдела позвоночника, формула расчета.

В последние годы внимание ученых и практических врачей различных специальностей привлекает проблема стеноза позвоночного канала, которой посвящено значительное число публикаций [1—3].

Дефицит площади позвоночного канала возникает при различных поражениях позвоночника: травмах, остеохондрозе, нестабильности позвонков, опухолевых процессах, врожденных аномалиях и др.

По методу V. C. Hinck и соавт. сагиттальный диаметр поясничного позвоночного канала размером 14 мм и менее считался у взрослых пациентов стенозом [4]. Эту величину нельзя считать бесспорной и объективной. Возьмем простой пример. Сагиттальный диаметр поясничного позвоночного канала 14 мм у пациента низкого роста и астеника и у пациента высокого роста атлетического телосложения. У первого пациента сагиттальный диаметр можно считать нормой, но у второго это будет стеноз, то есть для объективной оценки размера сагиттального диаметра необходимо учитывать рост и телосложение пациента.

Цель работы — объективизировать величину сагиттального диаметра канала поясничных позвонков с учетом роста, возраста, пола и заболевания пациента.

Материал и методы

Изучены КТ-сканы у 302 взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 78 лет, женщин было 177, мужчин — 125. Использовали компьютерный томограф фирмы «Siemens». Сагиттальный размер позвоночного канала поясничных позвонков измерялся по аксиальным КТ-сканам, проходящим через середину тела позвонка и его дуги, от заднего края тела позвонка до переднего отдела дуги по горизонтальной плоскости. Изображение для каждого позвонка строилось индивидуально с целью соблюдения вышеописанных условий (горизонтальная ось должна проходить строго через середину тела и дуги позвонка независимо от естественных либо патологических искривлений позвоночника). Длина поясничного отдела позвоночника измерялась на спондилограмме в боковой проекции или по КТ-томограмме от задневерхнего угла тела L₁ до задненижнего угла тела L₅. Схематическое изображение методики измерения сагиттального диаметра поясничного позвоночного канала представлено на рис. 1.

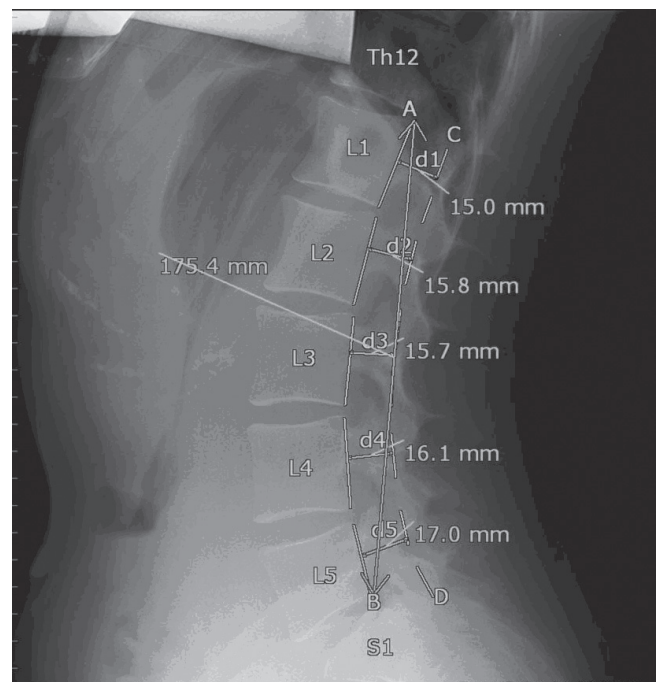


Рис. 1. Спондилограмма поясничного отдела пациента Р, боковая проекция: прямая АВ — линия длины поясничного отдела позвоночника 175,4 мм; кривая сплошная линия АВ — передняя стенка поясничного позвоночного канала, штриховая линия CD — задняя стенка позвоночного канала. Th₁₂ — тело 12-го грудного позвонка, L₁—L₅ — тела 1—5-го поясничных позвонков, S₁ — крестец, d₁—d₅ — сагиттальные диаметры каналов 5 поясничных позвонков в мм: 15,0; 15,8; 15,7; 16,1; 17,0 соответственно

Имея 6 измеренных величин, вычисляют искомый сагиттальный диаметр (ИСД) конкретно для каждого поясничного позвонка по формуле:

$$\text{ИСД}_i = L_i \cdot \text{Дл} \cdot a_i + K_i,$$

где ИСД_i — искомый сагиттальный диаметр, мм; L_i — фактический диаметр i-го канала поясничного позвонка; Дл — длина поясничного отдела позвоночника, мм, a_i — тангенс угла наклона линии регрессии для каждого позвонка в отдельности; K_i — коэффициент уравнения линейной регрессии для каждого позвонка в отдельности. Причем a_i для 1-го поясничного позвонка равен 0,003, для 2-го — 0,004, для 3-го — 0,004, для 4-го — 0,005, для 5-го — 0,005; K_i для 1-го позвонка равен 7,123, для 2-го — 5,010, для 3-го — 4,020, для 4-го — 3,427, для 5-го — 1,972.

На разработанный нами «Способ определения сагиттального диаметра канала поясничного отдела позвоночника» получен патент на изобретение № 17259 Республики Беларусь с приоритетом от 29.09.2010.

Результаты и обсуждение

Как видно, для получения соотносительного с ростом пациента сагиттального диаметра поясничного позвоночного канала достаточно провести измерения на рентгенограмме в боковой проекции или томограмме каналов поясничных позвонков, измеренную фактическую величину сагиттального диаметра (d_i) этого позвонка умножить на Дл, полученный результат умножить на соответствующий тангенс (a_i) угла наклона линии регрессии и к результату прибавить K_i для каждого позвонка в отдельности. Сумма соотносительных сагиттальных диаметров каналов поясничных позвонков дает картину поясничного позвоночного канала в целом.

Ниже в обобщенном виде приводятся формулы расчетов соотносительного сагиттально-

го диаметра (ССД) для каждого поясничного позвонка в отдельности:

$$Y_1 = L_1 \cdot \text{Дл} \cdot 0,003 + 7,123$$

$$Y_2 = L_2 \cdot \text{Дл} \cdot 0,004 + 5,010$$

$$Y_3 = L_3 \cdot \text{Дл} \cdot 0,004 + 4,020$$

$$Y_4 = L_4 \cdot \text{Дл} \cdot 0,005 + 3,427$$

$$Y_5 = L_5 \cdot \text{Дл} \cdot 0,005 + 1,972.$$

На основе законов математической статистики [5] разработана программа в пакете Excel, которая позволяет получить информацию об ИСД поясничных позвонков практически сразу после соответствующих измерений у пациента длины поясничного отдела позвоночника L₁—L₅ и фактических значений сагиттального диаметра канала конкретного поясничного позвонка [4].

Результаты исследований на основе 302 наблюдений у больных с различными степенями остеохондроза поясничного отдела позвоночника по различным аспектам отражены в табл. 1.

Общий вид зависимости для различных позвонков обследованных 177 пациенток представлен на рис. 2, у мужчин отмечается такая же зависимость.

Как видно из рис. 2, наблюдается определенная корреляция между ними. Четко отмечается разница по амплитудам между размерами сагиттальных диаметров позвонков: сагиттальные диаметры пятых поясничных позвонков заметно больше остальных четырех.

В табл. 2 представлена статистическая характеристика сагиттальных диаметров поясничного позвоночного канала.

Проведенные расчеты указывают на достаточно сильную связь между переменными — длиной поясничного отдела позвоночника и исходным сагиттальным диаметром канала поясничного позвонка. Степень достоверности приближается к единице (R=0,928).

В результате исследования выявлено, что наибольшее отклонение от среднестатистического значения сагиттального диаметра наблюда-

Таблица 1

Обобщенные математические показатели поясничных позвонков

Показатель	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
Среднее, мм	15,7911	15,1962	14,0759	14,10127	14,8848
Стандартная ошибка	0,15204	0,173658	0,19122	0,209538	0,22401
Медиана	16,0	15,0	14,0	14,3	15,0
Мода	15,0	16,0	15,0	15,0	15,0
Стандартное отклонение	1,35137	1,54509	1,69956	1,862415	1,99108
Дисперсия выборки	1,8262	2,382421	2,88852	3,468588	3,96438
Экссесс	0,54484	-0,69869	-0,0398	-0,82512	-0,6365
Асимметричность	0,18727	0,120901	0,02925	-0,04292	0,12145
Интервал	8,0	6,5	8,5	7,5	8,0
Минимум, мм	12,0	12,0	10,5	10,5	11,5
Максимум, мм	20,0	18,5	19,0	18,0	19,5

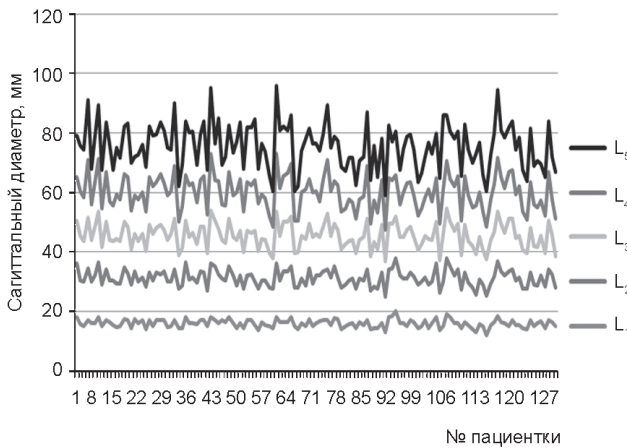


Рис. 2. Фактический диаметр *i*-го канала поясничного позвонка у обследованных женщин

Таблица 2

Характеристика ССД поясничных позвонков

ССД	R ²	R
L ₁ =ИСД L ₁ :Дл-0,003+7,123	0,601	0,775
L ₂ =ИСД L ₂ :Дл-0,004+5,010	0,659	0,812
L ₃ =ИСД L ₃ :Дл-0,004+4,020	0,708	0,814
L ₄ =ИСД L ₄ :Дл-0,005+3,437	0,809	0,899
L ₅ =ИСД L ₅ :Дл-0,005+1,972	0,861	0,928

Примечание. R² — коэффициент детерминации, измеряющий долю разброса относительно среднего значения; R — коэффициент корреляции, указывающий на силу связи между переменными величинами.

ется у лиц старшего возраста (60 лет и более). Наиболее подвержены деформации L₄ и L₅.

Для подтверждения значения длины поясничного отдела позвоночника приводим результаты измерений у 2 пациентов с одинаковыми размерами каналов поясничных позвонков, но с разной длиной поясничного отдела (табл. 3).

Таблица 3

Фактический и ССД канала поясничных позвонков у пациентов с одинаковыми размерами каналов поясничных позвонков, но с разной длиной поясничного отдела

№ п/п	Вид сагиттальных диаметров	Длина поясничного отдела, мм	Сагиттальный диаметр, мм				
			L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
1	Фактический/искомый	165	17,0/15,53	17,0/16,23	17,0/15,24	18,0/18,28	21,0/19,29
2	Фактический/искомый	169	17,0/15,74	17,0/16,5	17,0/15,51	18,0/18,64	21,0/19,71

Таблица 4

Фактический и ССД канала поясничных позвонков у пациентов с одинаковой длиной поясничного отдела, но с разными сагиттальными диаметрами поясничных позвонков

№ п/п	Вид сагиттальных диаметров	Длина поясничного отдела, мм	Сагиттальный диаметр, мм				
			L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
3	Фактический/искомый	152	15,0/13,96	16,0/14,73	16,4/13,99	15,8/15,43	15,6/13,82
4	Фактический/искомый	152	17,5/15,10	17,2/15,46	15,5/13,44	16,0/15,58	16,0/14,13

Здесь выявляется четкая закономерность: ССД у всех поясничных позвонков меньше фактических размеров сагиттальных диаметров.

Такая же закономерность прослеживается у пациентов с одинаковой длиной поясничного отдела, но с разными сагиттальными диаметрами (табл. 4)

У данных пациентов длина поясничного отдела оказывает свое влияние в сторону объективности: ССД позвонков меньше фактических диаметров.

Анализ всех эмпирических данных позволил построить регрессионные зависимости для всех исследованных случаев. Результаты определения ССД поясничных позвонков у 302 пациентов представлены в табл. 5. Учтены пол, возраст.

Об изменениях ССД поясничных позвонков у обследованных пациентов в зависимости от структурных изменений шейного отдела позвоночника свидетельствует табл. 6.

Результаты исследования показали заметные различия как в характере зависимости, так и в размерах сагиттальных диаметров для мужчин и женщин. Кроме того, заметна разница и в показателях для мужчин и женщин разного возраста, имеющих различные заболевания, что указывает на возможность применения данного аналитического метода при постановке диагноза.

Выводы

1. Разработан и апробирован новый способ измерения сагиттального диаметра канала поясничных позвонков с учетом длины поясничного отдела позвоночника.

2. На основании законов математической статистики составлена формула расчета с выделением, кроме длины поясничного отдела

Таблица 5

ССД поясничных позвонков у пациентов разного возраста и пола

Показатель	ССД, мм				
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
Пол:					
женский	0,004·x+5,282 R ² =0,635	0,004·x+3,892 R ² =0,694	0,005·x+2,388 R ² =0,749	0,005·x+2,144 R ² =0,794	0,005·x+2,338 R ² =0,800
мужской	0,003·x+7,873 R ² =0,614	0,003·x+5,522 R ² =0,674	0,004·x+4,601 R ² =0,694	0,004·x+4,073 R ² =0,772	0,004·x+3,375 R ² =0,851
Возраст:					
30 лет (n=10)	0,003·x+7,063 R ² =0,614	0,004·x+3,732 R ² =0,657	0,005·x+1,946 R ² =0,694	0,006·x+0,544 R ² =0,812	0,005·x+2,227 R ² =0,848
31—50 лет (n=28)	0,003·x+7,735 R ² =0,613	0,004·x+5,361 R ² =0,697	0,004·x+3,910 R ² =0,768	0,004·x+3,840 R ² =0,826	0,004·x+3,762 R ² =0,908
51—60 лет (n=9)	0,004·x+6,269 R ² =0,625	0,004·x+5,608 R ² =0,695	0,004·x+4,226 R ² =0,727	0,004·x+3,557 R ² =0,786	0,004·x+3,764 R ² =0,751
61—70 лет (n=9)	0,004·x+6,022 R ² =0,627	0,004·x+6,022 R ² =0,627	0,004·x+3,166 R ² =0,695	0,005·x+3,818 R ² =0,742	0,005·x+3,818 R ² =0,742

Таблица 6

Изменение ССД поясничных позвонков у пациентов с различной патологией шейного отдела позвоночника

Показатель	ССД, мм				
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
Остеохондроз, спондилез, спондилоартроз (n=35)	0,003·x+6,599 R ² =0,445	0,004·x+4,296 R ² =0,642	0,004·x+4,004 R ² =0,647	0,004·x+4,187 R ² =0,712	0,005·x+3,489 R ² =0,741
Остеохондроз:					
I степени (n=255)	0,003·x+7,507 R ² =0,575	0,003·x+6,102 R ² =0,632	0,004·x+4,439 R ² =0,718	0,004·x+4,645 R ² =0,775	0,004·x+4,916 R ² =0,891
II степени (n=62)	0,003·x+8,426 R ² =0,626	0,003·x+6,755 R ² =0,686	0,004·x+5,267 R ² =0,687	0,004·x+5,090 R ² =0,764	0,004·x+5,222 R ² =0,891
III степени (n=28)	0,005·x+2,051 R ² =0,682	0,006·x+0,918 R ² =0,690	0,005·x+1,769 R ² =0,832	0,005·x+2,558 R ² =0,833	0,005·x+3,305 R ² =0,909
первично суженный позвоночный канал (n=17)	0,003·x+6,247 R ² =0,837	0,003·x+5,805 R ² =0,649	0,002·x+7,299 R ² =0,462	0,003·x+5,691 R ² =0,732	0,004·x+4,173 R ² =0,648

позвоночника, фактических размеров сагиттальных диаметров позвонков, тангенса угла наклона линии регрессии и коэффициента уравнения линейной регрессии для каждого позвонка в отдельности.

3. Соотносительные сагиттальные диаметры канала поясничных позвонков закономерно меньше фактических размеров сагиттальных диаметров, что свидетельствует о более точной и объективной характеристике поясничного позвоночного канала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Античко Л. Э. Стеноз позвоночного канала.— Воронеж, 2001.
2. Орлов С. В., Щедренок В. В., Могучая О. В. // Тр. Всерос. науч.-практич. конф. «Поленовские чтения».— СПб., 2010.— С. 149—151.
3. Ульрих Э. В., Мушкин А. Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках.— СПб., 2002.— С. 42.
4. Hirsch V. C., Hopkins C. T., Clark W. M. // Radiology.— 1965.— № 89.— P. 929—937.
5. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: Учебник.— М., 2009.— С. 59—74.

6. Меллер Т. В., Рейтер Э. Атлас рентгенологических укладок.— М., 2008.— С. 56—62.

7. Михайлов А. Н. Руководство по медицинской визуализации.— Минск, 1996.

Поступила 12.11.14.

ASSOCIATION BETWEEN CANAL SAGITTAL DIAMETER OF LUMBAR VERTEBRAE AND LUMBAR SPINE LENGTH UNDER OSTEOCHONDROSIS

A. V. Beletsky, V. T. Pustovoitenko, I. N. Somova, V. Ya. Asanovich

A new technique for measuring the sagittal diameter of the lumbar vertebrae taking into account the lumbar spine length was developed and tested on 302 patients. A formula for calculating the sagittal diameter of each lumbar vertebra relatively the patient's height was developed. The sagittal diameters of the lumbar spinal canal were analyzed taking into account the patient's height, age, sex, and pathology.

Key words: lumbar spinal canal, canal sagittal diameter, lumbar spine length, formula for calculating.

Адрес для корреспонденции:

Пустовойтенко Владлен Тарасович.
Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.
220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60, корп. 4;
сп. тел. (8-017) 279-72-37.



Н. В. РЯБОВА, Х. Х. ЛАВИНСКИЙ, О. И. СВЕТЛИЦКАЯ

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТАТУСА ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования

При хроническом панкреатите (ХП) в ответ на селективную стимуляцию в поджелудочной железе происходит некоординированный по составу и неадекватный по количеству выброс ферментов, в результате чего нарушаются процессы полостного и пристеночного пищеварения в тонком кишечнике, снижается всасывание нутриентов, что приводит к недостаточности питания. Результаты исследований статуса питания пациентов с ХП выявили наличие энергетического дефицита, уменьшение массы тела, в том числе тощей массы, потерю организмом 823,8 [607,8—1058,5] г белков в течение стационарного лечения. Необходима нутритивная поддержка пациентов с ХП, вопросы ее проведения, несомненно, актуальны. Патогенетически обоснованное питание способствует увеличению массы тела пациентов, в том числе мышечной, улучшению их субъективного состояния. Гомеостаз — это постоянство внутренней среды организма человека, которое обусловлено в том числе и питанием. Метаболическая коррекция статуса питания способствует восстановлению гомеостаза и выздоровлению пациента.

Ключевые слова: хронический панкреатит, статус питания, метаболическая коррекция.

Хронический панкреатит (ХП) — алиментарно-зависимое заболевание. Злоупотребление алкоголем, острой и жирной пищей, повышенная энергетическая ценность рациона на фоне дефицита в питании полноценных белков, витаминов и микроэлементов повышает вероятность развития и частоту обострений заболевания [1, 2, 4].

Известные на сегодняшний день лечебные диеты, предназначенные для пациентов с ХП, не имеют достоверных обоснований и были созданы эмпирически [2]. Поэтому использование пациентами рекомендуемой диеты, которая характеризуется значительным ограничением жиров, запретом употребления сырых овощей и фруктов, может сопровождаться усилением абдоминальной боли [2, 3]. Развитие у пациентов с ХП явлений ситофобии, мальабсорбции,

мальдигестии, а также жесткое соблюдение лечебной диеты без альтернативной нутритивной поддержки повышает вероятность развития трофической недостаточности, что усугубляет состояние пациентов в целом [4, 5].

Статус питания — это состояние здоровья, связанное с характером питания. В современной литературе используется ряд синонимов данного термина: пищевой, трофический, нутриентный, нутритивный, алиментарный статус [3]. Анализ результатов многочисленных исследований и собственный опыт показывают, что статус питания относится к числу интегральных и репрезентативных показателей состояния здоровья [2, 4, 5]. Нарушение трофического статуса свидетельствует о нарушении гомеостаза. Гомеостаз — это постоянство внутренней среды организма человека, которое обусловлено в том числе и питанием. Воздействие на трофический статус способствует восстановлению гомеостаза и, следовательно, выздоровлению пациента.

Цель исследования — провести метаболическую коррекцию статуса питания у пациентов с ХП. Задачами метаболической коррекции, или патогенетически обоснованного питания, у пациентов с ХП в условиях стационара являются: компенсация энергетического дефицита, предотвращение уменьшения массы тела, особенно мышечной, содействие ее увеличению, улучшение субъективного состояния пациента.

Материал и методы

В течение 2014 г. на базе отделения хирургической гепатологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска обследованы 110 пациентов мужского пола с ХП. Исходя из характера нутритивной поддержки пациенты разделены на 3 группы: 1-я — 35 пациентов; 2-я — 35 пациентов; 3-я — 40. Группы сопоставимы по нозологическим формам заболевания и возрастному составу: возраст пациентов 1-й группы составил 45,0 [36,0—55,0] года, 2-й — 42,0 [38,0—52,0], 3-й — 43,5 [37,0—55,5].

Статус питания пациентов оценивали в динамике стационарного лечения. Тяжесть субъективного и объективного их состояния обуславливает деление стационарного лечения на два

периода. Первые 3—4 сут лечения пациентов с ХП в условиях стационара являются наиболее сложными как для пациента, так и для лечащего врача. Отсутствие аппетита и страх приема пищи во время обострения заболевания повышают вероятность развития трофической недостаточности, что диктует необходимость оценки и коррекции статуса питания в этот период. Последующие сутки характеризуются постепенным увеличением объема принимаемой пищи, однако встает вопрос об энергетической и нутриентной адекватности рациона питания потребностям организма пациента.

Длительность стационарного лечения лиц из 1-й группы составляла 14—18 сут. В течение первого периода лечения (3—4 сут) пациентам назначали парентерально 5% раствор глюкозы от 500 до 1000 мл/сут; 7,5% раствор калия хлорида — 5 мл; 0,9% физиологический раствор — 500—1000 мл; раствор Рингера, содержащий натрия хлорида 4500 мг, кальция хлорида 130 мг, калия хлорида 150 мг, — 500 мл; витамины В₁ и В₆ — по 2 мл, витамин С — 6 мл. В данный период пациенты находились в состоянии полного голодания. В течение второго периода лечения (последующие 11—15 сут) питание осуществлялось в соответствии с лечебным столом П, листами назначений (инфузионная терапия).

Пациенты 2-й группы находились на стационарном лечении 14—17 сут. В течение первого периода лечения (первые 3—4 сут) пациентам назначали парентерально 5% раствор глюкозы от 500 до 1000 мл/сут; 7,5% раствор калия хлорида — 5 мл, 0,9% физиологический раствор — 500—1000 мл; раствор Рингера — 500 мл; витамины В₁ и В₆ — по 2 мл; витамин С — 6 мл. В течение первых 4 сут они питались в соответствии с лечебным столом П и рекомендациями по метаболической коррекции статуса питания. В течение второго периода лечения (последующие 10—13 сут) питание пациентов осуществлялось в соответствии с листами назначений (инфузионная терапия), лечебным столом П, рекомендациями по метаболической коррекции статуса питания.

Пациенты 3-й группы находились на стационарном лечении в течение 9—11 сут. Питание в течение первых 3—4 сут осуществлялось в соответствии с листами назначений (инфузионная терапия), также был назначен специализированный продукт диетического питания,

длительность применения и объем которого колебались в зависимости от состояния пациента: от 4—6 сут с момента поступления пациентов в стационар, 500—1000 мл/сут соответственно. Постепенно по мере улучшения состояния пациента увеличивали объем съедаемой пищи основного рациона лечебного стола П с учетом рекомендаций по метаболической коррекции статуса питания, при этом количество назначаемой дополнительно смеси для энтерального питания снижали. В течение последующих 4—6 сут питание осуществлялось в соответствии с листами назначений (инфузионная терапия), лечебным столом П, рекомендациями по метаболической коррекции статуса питания.

В качестве специализированного продукта диетического питания был использован «Пептамен АФ». В 100 мл смеси содержится гидролизат белка молочной сыворотки — 9,4 г (25% ккал); крахмал и мальтодекстрин — 14 г (37% ккал), все жиры — 6,5 г (38% ккал). В его состав (1000—1500 мл) входит достаточное количество витаминов и микроэлементов для обеспечения 100% ежедневной потребности.

Биохимические показатели крови и мочи оценивали при помощи автоматического анализатора «Olympus AU680» (Япония) в динамике. Определение общего азота в моче проводили модифицированным методом Кьельдаля. Состав тела и основной обмен изучали методом биоэлектрического импеданса; энерготраты — методом алиментарной энергетрии. Состояние фактического питания пациентов определяли методом интервьюирования, гигиенического анализа меню-раскладок и на основании листов назначений на протяжении всего периода лечения в стационаре.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10,0. Количественные признаки описывали медианой и интерквартильным размахом [25%—75%]. Для сравнения по количественным признакам применяли критерий Манна—Уитни (для независимых групп) и критерий Уилкоксона (для зависимых групп). Различия между тремя зависимыми группами показателей изучали с помощью однофакторного дисперсионного анализа Фридмана, тремя независимыми группами показателей — методом ANOVA Краскела—Уоллиса. Полученные различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эффективность метаболической поддержки пациентов с ХП определяется мониторингом следующих показателей: массы и структуры тела, белкового обмена, качества жизни.

Потеря массы тела у пациентов 1-й группы в течение первого периода стационарного лечения составила 1,6 [1,5—1,7] кг. Установлено, что уменьшение массы тела у них в первые 4—5 сут стационарного лечения в большей мере ($P < 0,01$) происходило за счет потерь тощей массы тела (ТМТ) — на 0,9 [0,8—1,2] кг, жировая масса тела (ЖМТ) уменьшалась на 0,6 [0,4—0,7] кг.

Активная клеточная масса (АКМ) характеризует содержание метаболически активных тканей в организме и указывает на достаточность белкового компонента питания [3]. В первые 4—5 сут величина АКМ у пациентов 1-й группы уменьшилась на 0,7 [0,6—0,9] кг.

С целью оценки белкового статуса пациентов изучили динамику показателей азотистого баланса, креатинино-ростового индекса (КРИ) и содержание белков в крови у пациентов с ХП.

Азотистый баланс считается одним из надежных критериев оценки белкового обмена организма [3]. Значимые колебания отрицательного азотистого баланса ($\chi^2 = 70,0$, $P = 0,000$) у пациентов с ХП подтверждают катаболическую направленность патологического процесса. Значение отрицательного азотистого баланса у пациентов 1-й группы достоверно увеличилось к 4-м суткам с 17,4 [15,5—18,9] г/сут до 19,8 [17,4—21,9] г/сут ($T = 0,0$, $P = 0,000$), что свидетельствует о наличии у данных пациентов тяжелой степени алиментарной недостаточности в первый период стационарного лечения. Среднесуточный показа-

тель отрицательного азотистого баланса за первые 4 сут у пациентов 1-й группы составлял 18,8 [16,4—20,6] г/сут, следовательно, среднесуточные потери белка в этот период — 117,5 [102,5—128,8] г/сут.

Для более достоверного отражения состояния мышечной массы у пациентов с ХП рассчитывали КРИ: отношение фактической экскреции креатинина к идеальной [3]. Его величина у пациентов значимо колебалась ($\chi^2 = 61,4$, $P = 0,000$), что отражает наличие изменений в состоянии мышечной массы. На момент поступления пациентов в стационар КРИ составил 74,9 [68,4—78,8]%, что свидетельствует о наличии средней степени недостаточности питания у 21 (60,0%) пациента, тяжелой степени — у 9 (25,7%), легкой степени — у 5 (14,3%). КРИ к 4—5-м суткам лечения достоверно ($T = 0,0$, $P = 0,000$) снизился до 64,3 [62,1—66,9]%, что подтверждает потерю ТМТ за период полного голодания.

Катаболизм собственных белков в организме пациентов 1-й группы в первый период лечения подтверждают результаты определения содержания белков в крови. Динамика показателей белков представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что концентрация альбумина в крови у пациентов на момент поступления в стационар соответствовала норме (35,0—52,0 г/л) у всех (100%) пациентов, трансферрина (норма 2,0—3,6 г/л) — у 10 (28,6%) пациентов. За время полного голодания содержание белков в крови достоверно снизилось к 4—5-м суткам и было ниже нормативных значений (альбумина — у 34 (97,1%) пациентов, трансферрина — у 35 (100%)).

В течение последующих 11—15 сут масса тела у пациентов 1-й группы уменьшилась на

Таблица 1

Динамика содержания белков в крови у пациентов 1-й группы

Показатель	Время исследования, сут			Влияние	Достоверность различий
	1—2-е	4—5-е	14—18-е		
Альбумин, г/л	39,8 [37,0—44,9]	33,3 [31,8—34,4]	40,8 [38,0—46,0]	$\chi^2 = 53,3$, $P = 0,000$	$T_{1-2} = 0,0$ $P = 0,000$ $T_{2-3} = 0,0$ $P = 0,000$
Трансферрин, г/л	1,9 [1,7—2,1]	1,7 [1,5—1,8]	1,9 [1,8—2,3]	$\chi^2 = 47,1$, $P = 0,000$	$T_{1-2} = 0,0$ $P = 0,000$ $T_{2-3} = 28,5$ $P = 0,000$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: T_{1-2} , P — степень достоверности по критерию Уилкоксона между показателями на 1—2-е и 4—5-е сутки; T_{2-3} , P — на 4—5-е сутки и накануне выписки.

1,2 [1,0—1,3] кг. Потеря массы тела у пациентов за весь период стационарного лечения составила 2,7 [2,6—2,8] кг. В течение второго периода стационарного лечения уменьшение массы тела у пациентов происходило в большей мере ($P<0,01$) за счет потерь жира — 0,7 [0,6—1,0] кг и в меньшей степени — за счет ТМТ — 0,4 [0,2—0,6] кг. Во втором периоде стационарного лечения величина АКМ увеличилась на 0,3 [0,2—0,3] кг, что свидетельствует о поступлении белков в организм пациентов в составе лечебного стола П.

Показатель отрицательного азотистого баланса у пациентов в течение второго периода лечения достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) уменьшился до 5,5 [3,5—8,4] г/сут по сравнению с величиной на 4—5-е сутки — 19,8 [17,4—21,9] г/сут, что свидетельствует о снижении интенсивности катаболизма собственных белков организма и наличии алиментарной недостаточности средней степени у 19 (54,3%) пациентов и легкой — у 16 (45,7%). Среднесуточные потери белка в этот период составляли 34,4 [21,9—52,5] г/сут, что достоверно меньше ($P<0,01$), чем потери белка у пациентов 1-й группы в течение первого периода лечения.

Величина КРИ к моменту выписки незначительно ($T=0,0$, $P=0,000$) увеличилась (до 69,0 [66,2—74,3]%) по сравнению со значением на 4—5-е сутки — 64,3 [62,1—66,9]%, что свидетельствует о наличии тяжелой степени недостаточности питания у 21 (60,0%) пациента, средней — у 12 (34,3%) и легкой — у 2 (5,7%).

Содержание белков в крови у пациентов с ХП достоверно увеличилось к моменту выписки из стационара и соответствовало нормативным значениям: альбумин — у 35 (100%), трансферрин — у 23 (65,7%) пациентов (см. табл. 1).

У пациентов 2-й группы в течение первого периода стационарного лечения уменьшилась

масса тела. Ее потеря (1 [1,0—1,2] кг) в данный период происходила в большей мере ($P<0,01$) за счет ЖМТ — 0,7 [0,5—1,0] кг и ТМТ — 0,4 [0,3—0,5] кг. АКМ у пациентов 2-й группы уменьшилась на 0,4 [0,3—0,4] кг.

Значимые колебания отрицательного азотистого баланса ($\chi^2=70,0$, $P=0,000$) у пациентов 2-й группы при лечении в условиях стационара подтверждают катаболическую направленность патологического процесса. Показатель отрицательного азотистого баланса у пациентов данной группы достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) уменьшился к 4—5-м суткам: с -13,8 [12,5—15,3] г/сут до -10,1 [8,0—12,0] г/сут, что свидетельствует о наличии алиментарной недостаточности средней степени у 20 (57,1%) пациентов и тяжелой — у 15 (42,9%) в первый период лечения. Среднесуточное значение отрицательного азотистого баланса за первые 4 сут у пациентов 2-й группы составило -12,3 [10,4—13,8] г/сут, следовательно, потеря белка у пациентов в этот период была 76,9 [65,0—86,3] г/сут, что достоверно меньше ($P<0,01$) потерь белка у пациентов 1-й группы.

Величина КРИ у пациентов 2-й группы в течение лечения значимо колебалась ($\chi^2=57,7$, $P=0,000$), что отражает изменения мышечной массы. На момент поступления пациентов в стационар КРИ составил 76,7 [70,1—83,8]%. Недостаточность питания средней степени отмечалась у 25 (71,4%) пациентов, тяжелой — у 7 (20,0%) и легкой — у 3 (8,6%) пациентов. КРИ к 4—5-м суткам стационарного лечения достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) снизился до 70,1 [63,3—76,4], что указывает на потерю ТМТ в течение первого периода лечения.

Динамика изменений белков в крови у пациентов 2-й группы за весь период лечения в стационаре приведена в табл. 2.

Содержание белков в крови у пациентов 2-й группы на момент поступления в стационар

Таблица 2

Динамика содержания белков в крови у пациентов 2-й группы

Показатель	Время исследования, сут			Влияние	Достоверность различий
	1—2-е	4—5-е	14—17-е		
Альбумин, г/л	43,1 [39,4—47,9]	36,78 [35,7—38,5]	41,6 [39,8—45,6]	$\chi^2=46,7$, $P=0,000$	$T_{1-2}=0,0$ $P=0,000$ $T_{2-3}=11,0$ $P=0,000$
Трансферрин, г/л	2,2 [2,0—2,3]	1,9 [1,8—2,1]	2,3 [2,1—2,5]	$\chi^2=43,5$, $P=0,000$	$T_{1-2}=0,0$ $P=0,000$ $T_{2-3}=22,0$ $P=0,000$

соответствовало нормативным значениям. К 4—5-м суткам отмечается тенденция к их снижению. У 34 (97,1%) пациентов концентрация альбумина и у 21 (60,0%) трансферрина соответствовала норме.

В последующие 1—13 сут стационарного лечения уменьшение массы тела у пациентов 2-й группы происходило в большей мере ($P<0,01$) за счет потерь жира — на 0,5 [0,3—0,7] кг и в меньшей за счет ТМТ — на 0,2 [0,2—0,3] кг. Во втором периоде стационарного лечения АКМ у пациентов 2-й группы увеличилась на 0,2 [0,2—0,3] кг, что обусловлено содержанием в рационе питания белков.

Отрицательный азотистый баланс у пациентов 2-й группы в течение второго периода лечения достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) уменьшился до $-2,3$ [0,9—3,3] г/сут по сравнению с $-10,1$ [8,0—12,0] г/сут на 4—5-е сутки, что свидетельствует о снижении интенсивности катаболизма собственных белков организма и наличии легкой степени алиментарной недостаточности у всех пациентов 2-й группы во второй период лечения. Среднесуточная потеря белка в этот период составила 14,4 [5,75—20,6] г/сут, что достоверно ($P<0,01$) меньше, чем потеря белка у пациентов 1-й группы.

КРИ у пациентов 2-й группы к моменту выписки достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) увеличился до 76,4 [68,3—82,1]% по сравнению с 70,1 [63,3—76,4]% на 4—5 сутки, что указывает на наличие у 24 (68,6%) пациентов недостаточности питания средней степени, у 9 (25,7%) — тяжелой и у 2 (5,7%) — легкой.

Содержание белков в крови у пациентов достоверно увеличилось к моменту выписки из стационара и соответствовало нормативным значениям у всех (100%) пациентов (см. табл. 2).

У пациентов 3-й группы выявлено увеличение массы тела во время лечения. В первый

период (5—6 сут) увеличение массы тела (на 0,7 [0,6—0,8] кг) в большей мере ($P<0,01$) происходило за счет ТМТ — на 0,4 [0,3—0,5] кг, за счет ЖМТ — на 0,3 [0,1—0,4] кг. АКМ увеличилась на 0,4 [0,2—0,7] кг.

Исходное значение отрицательного азотистого баланса у пациентов 3-й группы составило $-13,0$ [11,4—14,5] г/сут. Азотистый баланс имел положительный характер к концу второго периода стационарного лечения (1,9 [1,1—2,5] г/сут), что свидетельствовало об адекватном поступлении белка в составе специализированного продукта в соответствии с рационом питания и хорошем его усвоении. Нутритивная поддержка пациентов 3-й группы позволила предотвратить использование эндогенных запасов организма в течение лечения.

Показатель КРИ у пациентов 3-й группы в первые 1—2 сут стационарного лечения, равный 74,9 [68,0—79,9]%, свидетельствует о наличии недостаточности питания средней степени у 25 (63,5%) пациентов, тяжелой — у 10 (25%) и легкой — у 5 (12,5%). Среднесуточная величина КРИ у пациентов 3-й группы к 4—5-м сут достоверно ($T=0,0$, $P=0,000$) увеличилась до 84,0 [79,3—89,2]%, что указывает на повышение ТМТ.

Динамика изменений содержания белков в крови у пациентов 3-й группы за весь период лечения в стационаре приведена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, полученные результаты отражают достоверную положительную динамику содержания белков в крови у пациентов 3-й группы в течение первого периода лечения в условиях стационара.

В течение последующих 4—6 сут пациенты 3-й группы продолжали набирать массу тела на 0,8 [0,7—0,9] кг). Увеличение массы тела у них происходило в основном ($P<0,01$) за счет жирового компонента — на 0,5 [0,3—0,6] кг и в меньшей степени за счет ТМТ — на 0,3 [0,2—

Таблица 3

Изменение содержания белка в крови у пациентов 3-й группы

Показатель	Время исследования, сутки			Влияние	Достоверность различий
	1—2-е	4—5-е	9—11-е		
Альбумин, г/л	38,8 [37,8—46,2]	41,9 [39,4—47,7]	45,5 [41,6—49,9]	$\chi^2=79,5$, $P=0,000$	$T_{1-2}=0,0$ $P=0,000$ $T_{2-3}=0,0$ $P=0,000$
Трансферрин, г/л	1,9 [1,8—2,2]	2,2 [2,1—2,4]	2,4 [2,3—2,6]	$\chi^2=79,5$, $P=0,000$	$T_{1-2}=0,0$ $P=0,000$ $T_{2-3}=0,0$ $P=0,000$

0,4] кг. Величина АКМ в течение второго периода лечения увеличилась на 0,2 [0,1—0,5] кг.

Азотистый баланс у пациентов 3-й группы в течение второго периода стационарного лечения оставался положительным и составлял 1,9 [1,5—2,8] г/сутки. КРИ к концу лечения в стационаре был равен 81,2 [75,2—86,3]%, что свидетельствовало о наличии у 27 (67,5%) пациентов недостаточности питания легкой степени, у 13 (32,5%) обследованных отмечалась средняя степень. Показатели содержания белков в крови у пациентов накануне выписки были в пределах нормативных значений и достоверно выше величин на 4—5-е сутки стационарного лечения (см. табл. 3).

Таким образом, катаболическую направленность обмена веществ у пациентов 1-й и 2-й групп подтверждают данные анализа состава тела в динамике стационарного лечения. За весь период лечения величины потерь ТМТ и АКМ у пациентов 1-й группы были достоверно ($P < 0,01$) большими (ТМТ — 1,4 [1,1—1,6] кг, АКМ — 0,4 [0,3—0,7] кг), чем у пациентов 2-й группы (ТМТ — 0,6 [0,5—0,7] кг, АКМ — 0,2 [0,1—0,2] кг). Потеря жира у пациентов 1-й группы составила — 1,4 [0,9—1,6] кг, 2-й группы — 1,2 [1,0—1,6] кг (различия не достоверны, $P > 0,05$). Масса тела пациентов 3-й группы увеличивалась за счет как ТМТ, так и ЖМТ.

За время стационарного лечения пациенты 1-й группы потеряли 823,8 [607,8—1058,5] г белка, что достоверно ($P < 0,01$) больше, чем у пациентов 2-й группы — 457,4 [317,5—612,5] г. Нутритивная поддержка пациентов 3-й группы позволила предотвратить использование эндогенных запасов организма в течение лечения и способствовала накоплению 11,9 [8,1—15,6] г/сут белка.

Метаболическая коррекция статуса питания у пациентов с ХП специализированным продуктом питания «Пептамен АФ» является наиболее

эффективной. Включение данного продукта в лечебный рацион питания в первые сутки лечения в стационаре позволило увеличить энергетическую и нутриентную ценность лечебного рациона, не повышая функциональной нагрузки поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 1996.— № 4.— С. 10—18.
2. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. *Хронический панкреатит.*— М., 2005.
3. Хорошилов И. Е. *Руководство по парентеральному и энтеральному питанию.*— СПб., 2000.
4. Хубутия М. Ш., Попова Т. С., Салтанов А. И. *Парентеральное и энтеральное питание: Национальное руководство.*— М., 2014.
5. Шевченко В. П., Ивашкин В. Т. *Клиническая диетология.*— М., 2010.

Поступила 11.06.15.

METABOLIC CORRECTION OF NUTRITION STATUS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS

N. V. Ryabova, Kh. Kh. Lavinsky, O. I. Svetlitskaya

Uncoordinated and inadequate ejection of enzymes in response to a pancreas selective stimulation is observed in persons suffering from chronic pancreatitis. The ejection results in the abdominal and parietal digestion disorders, nutrients are absorbed insufficiently thus leading to malnutrition. The results of studying the status of persons suffering from chronic pancreatitis showed presence of energetic deficiency, body mass reduction including the lean body mass, body loss of 823.8 [607.8—1058.5] g of proteins during the in-hospital management. Persons suffering from chronic pancreatitis need nutritional support the problem being really important. Pathogenically substantiated nutrition favors the patient's body mass, including the muscular mass gain and the subjective state improvement. Homeostasis is a constant of the human internal milieu determined by the nutrition, too. The nutrition status metabolic correction favors the homeostasis restoration and the patient recovery.

Key words: chronic pancreatitis, nutrition status, metabolic correction.

Адрес для корреспонденции:

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



В. С. УЛАЩИК

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 20. АКАДЕМИК К. М. БЫКОВ: ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ КУРОРТОЛОГИИ И ФИЗИОТЕРАПИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

В статье приводятся биографические данные и сведения о научном творчестве академика АН и АМН СССР, выдающегося физиолога К. М. Быкова. Детально проанализированы работы ученого, посвященные проблемам курортологии и физиотерапии.

Ключевые слова: К. М. Быков, биография, научное творчество, труды по физиологии и бальнеологии.

Константин Михайлович Быков — выдающийся отечественный физиолог, педагог и общественный деятель, имя которого навсегда вписано в летопись отечественной и мировой медицинской науки. Воспитанник Казанской физиологической школы, один из ближайших учеников И. П. Павлова К. М. Быков хорошо известен как основоположник кортико-висцеральной физиологии и патологии. Но лишь немногие знают, что с трудами этого большого ученого связаны становление и развитие первых в СССР исследований в области курортологии, особенно по экспериментальной бальнеологии. Именно этой стороне научной деятельности К. М. Быкова посвящена настоящая статья.

Основные биографические сведения.

К. М. Быков родился 8 (21) января 1886 г. в г. Чухломе Костромской губернии в семье купца. После учебы в духовном училище (г. Солигалич) и духовной семинарии (г. Кострома) он сдал экзамен на аттестат зрелости в Казанской гимназии и в 1905 г. стал студентом физико-математического факультета Казанского университета.

В октябре 1906 г. из-за участия в студенческих демонстрациях он был вынужден покинуть университет и уехать за границу, где продолжил учебу на физико-математическом факультете Женевского университета. Летом 1907 г. К. М. Быков возвратился в Казань и после неоднократных прошений был зачислен на меди-

цинский факультет Казанского университета, который окончил с отличием в ноябре 1912 г. в звании лекаря. С этого времени и до октября 1921 г. К. М. Быков работал помощником прозектора, прозектором кафедры физиологии Казанского университета, а также служил в армии в качестве врача (1915—1917). В этот период под руководством известных профессоров Д. В. Полумордвинова, Н. А. Миславского и А. Ф. Самойлова он овладел различными методами исследований, опубликовал свои первые научные работы и сдал докторские экзамены при Казанском университете.

С 1 октября 1921 г. К. М. Быков начал работать под руководством И. П. Павлова в физиологическом отделе Института экспериментальной медицины, что было его давней мечтой. Он был избран помощником И. П. Павлова по заведованию отделом, а также одновременно профессором Педагогического института им. А. И. Герцена, где читал лекции до 1937 г. Кроме этого, в 1923—1927 гг. он заведовал лабораторией по изучению высшей нервной деятельности при научном отделе курсов физического образования РККА. В 1926 г. К. М. Быков избран приват-доцентом кафедры физиологии животных Ленинградского университета, в 1928 г. — профессором этой же кафедры. Все эти годы, наряду с педагогической и организационной деятельностью, он активно занимался научно-исследовательской работой, и опубликовал ряд статей по физиологии высшей нервной деятельности и пищеварения, а также выполнил комплекс исследований по экспериментальной бальнеологии. В 1927 г. К. М. Быков находился в 4-месячной командировке в Германии и Франции, где ознакомился с новейшими методами физиологических исследований.

21 октября 1931 г. К. М. Быков приказом директора Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) назначен заведующим отделом прикладной физиологии, который затем был реорганизован в отдел общей физиологии. Этот отдел он возглавлял с 1933 г. по 1950 г. Под руководством К. М. Быкова разрабатывались следующие научные направления: кортиколизация вегетативных функций, трофические влияния коры головного мозга, интеро-

цепция, гуморальные факторы в течении корковых процессов, нервно-гуморальная физиология и патология пищеварения.

В 1940 г. Президиум Верховного Совета РСФСР удостоил К. М. Быкова почетного звания «Заслуженный деятель науки», а годом раньше ему была присуждена премия им. И. П. Павлова.

В годы Второй мировой войны К. М. Быков продолжал работу в эвакуации (г. Киров), занимаясь исследованиями, в том числе и по военной тематике. В Кирове впервые вышел из печати его капитальный труд «Кора головного мозга и внутренние органы». Одновременно он работал (1940—1951) начальником кафедры физиологии Военно-морской медицинской академии, в 1943 г. ему было присвоено звание генерал-майора медицинской службы.

После окончания войны К. М. Быков возвратился вместе с сотрудниками в институт и вновь стал во главе отдела общей физиологии ВИЭМ. Проводимые исследования были посвящены изучению нервных и гуморальных механизмов регуляции основного обмена, специфически-динамическому действию различных сортов пищи и роли органов желудочно-кишечного тракта в обменных процессах в организме. В 1945 г. К. М. Быков стал действительным членом АМН СССР, в 1946 г.— академиком АН СССР. В этом же году за работу «Кора головного мозга и внутренние органы» он получил Государственную премию СССР.

В октябре 1948 г. в Ленинграде был организован Институт физиологии центральной нервной системы АМН СССР и К. М. Быкова назначили его директором. Основное внимание в работе института (по предложенной Константином Михайловичем программе) уделялось углублению исследований в области физиологии и патологии кортико-висцеральных отношений. В августе 1950 г. принято решение о включении Института физиологии центральной нервной системы в состав вновь организованного Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР. К. М. Быков возглавлял этот институт до конца жизни (1959). Под его руководством институт стал крупнейшим в стране исследовательским центром по физиологии. Как и прежде, К. М. Быков организационную деятельность блестяще сочетал с педагогической, научной, научно-популяризаторской и общественной работой. Под его руководством написан учебник по нор-

мальной физиологии для студентов медицинских институтов, который выдержал три издания и был переведен на многие иностранные языки.

Страна высоко оценила научную, педагогическую и общественную деятельность К. М. Быкова: он награжден орденом Ленина, тремя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Красной Звезды, медалями; удостоен золотой медали им. И. П. Павлова, Государственной премии СССР, звания «Заслуженный деятель науки»; избран академиком АН и АМН СССР, дважды избирался депутатом Верховного Совета РСФСР. АН СССР учредила премию имени К. М. Быкова, присуждаемую раз в 3 года.

Являясь учеником И. П. Павлова, К. М. Быков до конца своей жизни развивал павловские идеи нервизма и, следуя заветам своего учителя, стремился сочетать достижения физиологической науки с задачами практической медицины.

Умер К. М. Быков 13 мая 1959 г.

О научном творчестве К. М. Быкова. Он опубликовал свыше 170 научных работ. Из лабораторий, руководимых ученым, вышло около 100 диссертаций (1/3 из них — докторские) и более 600 научных работ, в том числе 5 монографий и 3 учебника для вузов. Ученики Константина Михайловича опубликовали около 140 монографий и сборников научных работ. Среди его учеников много известных ученых: академики В. Н. Черниговский, И. А. Булыгин, Б. И. Ткаченко и др., впоследствии создавшие свои крупные научные физиологические школы.

Как отмечали Б. И. Ткаченко и Ю. П. Голиков (2006), деятельность научной школы К. М. Быкова характеризовалась целеустремленностью и концентрацией усилий ее коллектива на разработке основной научной идеи. Константин Михайлович умел увлечь сотрудников, но в то же время не ограничивал свободу выбора тем исследований в русле основного направления школы, обеспечивая плодотворный симбиоз коллективности с единоличием. Научная школа Константина Михайловича, как и любая другая, отличалась своими, только ей свойственными особенностями организации, стилем взаимоотношений между учителем и учениками, подходом к воспитанию молодых ученых, к реализации исследовательских программ. Всем хорошо известна его удивительная интуиция, способность чувствовать все новое, прогрессивное, находить главное в научных исследо-

ваниях и включать в общую работу всего коллектива. Его отличала тяга к комплексным исследованиям на стыке биохимии и морфологии. Он всегда сам анализировал исследования своих учеников и стремился увязывать теорию с практикой, стараясь как можно скорее внедрить результаты завершенных исследований в клинику.

Основные научные исследования К. М. Быкова и его школы посвящены изучению функциональных взаимоотношений коры головного мозга и внутренних органов. В ряде исследований идея К. М. Быкова об универсальности связей внутренних органов с корой головного мозга нашла блестящее подтверждение в возможности образования условных рефлексов на деятельность печени, селезенки, кишечника, сердца, сосудов, дыхательного аппарата и др. Изучая регулирующее влияние коры больших полушарий головного мозга на работу внутренних органов, он показал возможность изменения их деятельности условно-рефлекторным путем, доказал корригирующий механизм коры головного мозга как особую форму ее связи с внутренними органами. Ему принадлежит разработка теории неврогенного генеза нарушений деятельности внутренних органов. На этой основе К. М. Быков выдвинул идею о кортико-висцеральном патогенезе ряда заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда), а также разработал кортико-висцеральную теорию происхождения и развития язвенной болезни (совместно с И. Т. Курциным).

Исследования К. М. Быкова проблемы чувствительности внутренних органов, подробное изучение безусловно-рефлекторной деятельности этих органов при раздражении интероцепторов механическими, химическими и другими агентами заложили основу учения об интероцепции, получившего дальнейшее развитие в работах академика В. Н. Черниговского, а в Белоруссии — академика И. А. Булыгина и его учеников.

К. М. Быков обосновал физиологическое значение механического раздражения для желудочной секреции и разработал (совместно с И. Т. Курциным) метод получения с его помощью чистого желудочного сока у человека. Ему принадлежит приоритет в разработке концепции секреторных полей желудка, согласно которой железам малой кривизны отводится роль «водителей ритма» в механизме желудоч-

ной секреции. Эти работы, а также наблюдения за больными с фистулами в различных отделах пищеварительного тракта явились серьезным вкладом в клиническую физиологию пищеварения.

Константин Михайлович много внимания уделял авиационной физиологии, физиологии подводного плавания и водолазного дела. Работы эти получили широкое развитие в годы Великой Отечественной войны и в послевоенные годы, когда при его активном участии была создана специальная база для изучения вопросов физиологии и гигиены подводного плавания.

Отдельно следует остановиться еще на одном направлении научных исследований, проводимых К. М. Быковым. Речь идет о впервые предпринятых им в стране систематических работах в области изучения влияния на организм животных и человека курортных факторов. В 1924 г. по предложению И. П. Павлова К. М. Быков выезжает в Пятигорск в Бальнеологический институт для организации исследований действия минеральных вод на животный организм. По его инициативе в Пятигорском бальнеологическом институте была создана экспериментальная физиологическая лаборатория, задачей которой являлось «специальное изучение влияния минеральных вод на функциональную деятельность организма и выяснение механизма их действия с целью полного всестороннего лечебного овладения ими». В Ленинграде и Пятигорске было изучено действие кавказских минеральных вод (10 наиболее типичных минеральных источников Пятигорска, Ессентуков, Кисловодска и Железноводска) на отделение желудочного сока и двигательную активность желудка у собак, влияние их на образование желчи и выделение ее в кишечник, на ферменты панкреатического сока и кишечную секрецию. Результаты экспериментальных исследований проверялись на больных, которых направляли на курорты Кавказских Минеральных вод из клиники заболеваний органов пищеварения при отделе общей физиологии ВИЭМ. Материалы совместных с врачами курортов научных исследований доложены на V и VI Всесоюзных съездах курортологов, а также на Всемирном конгрессе бальнеологов в Лионе (1928) и на заседании Берлинского медицинского общества. Для расширения этих исследований в 1930 г. в Институте экспериментальной медицины была создана лабора-

тория экспериментальной бальнеологии под руководством К. М. Быкова. Сотрудники лаборатории изучали действие на организм различных ванн. Впервые было установлено, что биологически активные вещества, образующиеся под влиянием сероводородных ванн, действуют сходно с ацетилхолином, а при приеме радоновых ванн — с адреналином.

Под руководством К. М. Быкова и при участии И. Т. Курцина, А. Н. Бакурадзе и В. Н. Черниговского проведены экспериментальные и клинические исследования, позволившие обосновать лечебное действие авадхарской минеральной воды на секреторную и моторную деятельность желудочно-кишечного тракта. Были изучены механизмы действия различных природных факторов на здоровый и больной организм, доказано рефлекторное влияние минеральных вод. Все это дает веские основания считать, что К. М. Быков являлся основоположником экспериментальной бальнеологии, оказавшим исключительное влияние на развитие дифференцированного питьевого лечения минеральными водами на курортах СССР. К сожалению, в Беларуси такие исследования в последние годы перестали проводиться, несмотря на то, что резко возросло бутилирование белорусских минеральных вод.

К. М. Быков также руководил первыми в Советском Союзе физиологическими исследованиями влияния высокогорного климата на организм человека и животных, позволившими выявить ряд закономерностей акклиматизации и

обосновать принципы организации работы высокогорных курортов. За комплекс работ, проведенных в высокогорных экспедициях, его ученики были удостоены Золотой медали И. П. Павлова.

О размахе исследований по курортологии, организованных К. М. Быковым, свидетельствует таблица, в которой указаны его сотрудники, опубликовавшие работы в данной области медицины (Б. И. Ткаченко, А. А. Аношина, 1988).

Как видим, Константин Михайлович Быков — ученый многогранных интересов и крупных научных обобщений. Если начальный период его научной деятельности связан с вопросами бальнеологии и курортологии, то в последующем во главу угла была поставлена проблема взаимоотношения коры головного мозга и внутренних органов, а также нейрогуморальных механизмов регуляции висцеральных функций. Важно подчеркнуть, что исследования К. М. Быкова по этим направлениям оказали огромное влияние на развитие отечественной курортологии и физиотерапии. В частности, большое значение для физической медицины имело его выступление с программным докладом на объединенной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР, посвященной проблемам физиологического учения академика И. П. Павлова (1950). В докладе он подчеркивал, что «в организации отдыха и восстановлении работоспособности большую роль играют физиотерапия и курортология, которая, однако, до сих пор оторвана от современных про-

Сотрудники К. М. Быкова, опубликовавшие результаты своих работ в области бальнеологии и курортологии

Область исследований	Период	Сотрудники
Механизм действия лечебных минеральных вод и других курортных факторов на организм	До 1947 г. После 1947 г.	Р. П. Ольянская, А. В. Рикль, С. А. Щербаков, Э. Э. Мартинсон, И. Н. Сидоренко, М. Н. Агулова, В. М. Шаверин, С. М. Горшкова, В. Д. Зипалов, А. Н. Лидская, П. Н. Острогорский, Л. Д. Рудник, В. Г. Прокопенко, А. Л. Безбородко, А. В. Соловьев, Н. С. Савченко, В. Б. Болдырев, В. Н. Черниговский, П. М. Потапова, Б. Г. Гордон, Н. А. Невский, И. А. Ветюков, И. Т. Курцин, З. Г. Малахова, А. Я. Воробьева, А. В. Соловьев
Влияние высокогорного климата на организм человека и животных	До 1940 г. После 1940 г.	Г. Е. Владимиров, А. В. Рикль, Э. Э. Мартинсон, Р. П. Ольянская, А. Д. Слоним, И. М. Дедюлин, Я. А. Эпштейн, Г. Ф. Милюшкевич, И. И. Федоров, И. Ф. Григорьев, З. А. Райко, Л. И. Острогорская А. Д. Слоним, Р. П. Ольянская, Н. С. Савченко, Л. Г. Филатова, Л. Г. Кабанова, Р. Д. Рвачева
Выработка пищевого режима для высокогорного климата	После 1940 г.	Г. Е. Владимиров, Н. Ф. Григорьев, И. М. Дедюлин, Л. И. Острогорская, И. И. Федоров

блем физиологии и патологии. Этот отрыв является следствием того, что экспериментальная курортология шла по путям изучения частных вопросов, вытекающих из узкой курортной практики, тогда как общая физиология, а за ней и патология шли по путям изучения не только частных, но и главным образом общих закономерностей, лежащих в основе различных функций организма как единого целого.... Эти недочеты в организации курортологии как экспериментальной науки являются основной причиной того, что курортная практика до сего времени в значительной степени остается в тисках грубой эмпирики. Замыкаясь в кругу частных вопросов, она все более и более суживала границы своих исследований в области курортологии и зашла в тупик. Нет в настоящее время и общей теории действия курортных факторов на организм человека. Необходимо, чтобы экспериментальное исследование заняло свое место в системе курортного лечения и подняло бы курортную практику до уровня передовых разделов медицинской практики...».

По итогам выступления К. М. Быкова и Постановления объединенной сессии двух академий наук СССР в июне 1951 г. состоялся объединенный Пленум правления Всесоюзного общества физиотерапевтов и курортологов и ученого совета ГНИИ физиотерапии Министерства здравоохранения РСФСР. Первым на этом Пленуме обсуждался вопрос о пересмотре положений физиотерапии в свете учения И. П. Павлова.

Принятая и доведенная до всех институтов курортологии и физиотерапии резолюция Пленума содействовала перестройке научно-исследовательских работ в стране по физиотерапии и курортологии, широкому изучению роли нервной системы и коры головного мозга, особенно в механизмах действия естественных и преформированных физических факторов, а также расширению экспериментальных исследований в данной области. Реализация принятых решений способствовала не только развитию современных представлений о механизмах физиологического и лечебного действия физических факторов, но и значительному расширению и

более эффективному использованию физиотерапевтических и курортных методов в лечении, оздоровлении и реабилитации пациентов с различными заболеваниями. Импульс этому прогрессу в физиотерапии и курортологии, вне сомнения, придал упомянутый программный доклад К. М. Быкова.

Как представляется автору, краткий очерк о жизни и творчестве академика К. М. Быкова — это не только дань уважения крупному ученому и видному общественному деятелю, получившему широкую известность у нас и за рубежом. Рассказ о становлении личности и ученого такого масштаба интересен как состоявшимся ученым, так и молодым людям, решившим посвятить себя науке, научным исследованиям в той или иной области физиологии и медицины.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Константин Михайлович Быков // *Материалы библиографии ученых СССР*.— М., 1952.
2. Ткаченко Б. И., Ланге К. А. Быков К. М.— М., 1987.
3. Ткаченко Б. И., Аношина А. А. // *Физиологические научные школы в СССР: Очерки*.— Л., 1988.— С. 209—222.
4. Ткаченко Б. И., Голиков Ю. П. // *Историч. вестн. Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова*.— М., 2006.— С. 71—77.
5. Быков К. М. *Избранные произведения*.— Т.1.— М., 1953.
6. Черниговский В. Н. // *Кортико-висцеральные взаимоотношения в физиологии, биологии и медицине*.— Л., 1971.— С. 3—19.
7. *Проблемы бальнеологии / Под ред. К. М. Быкова*.— М., 1952.

Поступила 13.04.15.

GREAT NAMES IN HISTORY OF PHYSIOTHERAPY. REPORT 20. ACADEMICIAN K. M. BYKOV: RESEARCHES IN BALNEOLOGY AND PHYSIOTHERAPY

V. S. Ulashchyk

Biographic data and information on scientific work of the Academy of Sciences and the Academy of Medical Sciences of the USSR, an outstanding physiologist K. M. Bykov are presented in the article. The scientist's works dedicated to balneology and physiotherapy aspects have been analyzed thoroughly.

Key words: K. M. Bykov, biography, scientific work, scientific works on balneology and physiotherapy.

Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.



ПАМЯТИ ПЕТРА МАРКОВИЧА КУЗЮКОВИЧА

23 ноября 2014 г. на 91-м году жизни скончался известный белорусский торакальный хирург, доктор медицинских наук, профессор Петр Маркович Кузюкович.

П. М. Кузюкович родился 24 февраля 1924 г. в д. Повязвень Молодечненского района Минской области в бедной крестьянской семье. С 1930 г. он учился в польской начальной школе в Радошковичах, после окончания которой поступил в Виленскую гимназию (ныне г. Вильнюс), с 1939 г. по 1941 г. учился в Минске в школе № 60. С 1941 г. по 1944 г. работал на крестьянском подворье отца, затем поступил в Белорусский институт физической культуры, а в 1945 г. — в Минский медицинский институт, который успешно окончил в 1950 г.

После окончания института П. М. Кузюкович работал врачом Свислочской районной больницы, затем хирургом Волковысской больницы, заведующим хирургическим отделением Слонимской районной больницы. В 1957 г. он прошел курсы усовершенствования по грудной хирургии и туберкулезу в Центральном институте усовершенствования врачей и начал работать заведующим хирургическим отделением Слонимского противотуберкулезного диспансера. В условиях районной больницы Петр Маркович одним из первых в Белоруссии организовал оказание квалифицированной хирургической помощи больным туберкулезом легких. В 1959 г. его перевели в Белорусский научно-исследовательский институт туберкулеза на должность научного сотрудника — врача хирургического отдела. Через некоторое время он стал старшим научным сотрудником и руководителем этого отдела. В 1962 г. П. М. Кузюкович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Резекция легких при туберкулезе», в 1969 г. — докторскую диссертацию «Хирургическое лечение рас-

пространенных форм туберкулеза легких». В 1971 г. П. М. Кузюковичу присвоено звание профессора.

С 1971 г. по 1974 г. он был заместителем директора БелНИИ туберкулеза по научной работе. Этот период работы являлся самым продуктивным в развитии легочной хирургии в Белоруссии. В 1974 г. он был приглашен на должность профессора на кафедру фтизиатрии Белорусского института усовершенствования врачей, где работал до августа 1992 г. Под его непосредственным руководством было открыто отделение грудной хирургии в Минском областном противотуберкулезном диспансере (Боровляны), где базировалась кафедра пульмонологии и фтизиатрии БелГИУВа. Туда и переместился основной центр по решению этой сложной проблемы.

П. М. Кузюкович был высококвалифицированным специалистом в области легочной хирургии, талантливым организатором учебного процесса, плодотворным научным работником. Под его руководством успешно разрабатывались методы интенсивной терапии и хирургического лечения неспецифических заболеваний органов дыхания, дифференциальной диагностики бронхолегочной патологии.

Научная деятельность П. М. Кузюковича охватывала различные аспекты фтизиохирургии и пульмонологии. Им изданы две монографии: «Применение механического шва при хирургическом лечении туберкулеза легких» и «Хирургическое лечение больных распространенными формами туберкулеза легких». Являясь высоко эрудированным хирургом, Петр Маркович активно внедрял резекционные методы лечения больных туберкулезом в противотуберкулезных санаториях и тубдиспансерах Белоруссии. Лично им и его учениками выполнены тысячи подобных операций.

П. М. Кузюкович был председателем проблемной комиссии «Пато-

логия органов дыхания» при Ученом медицинском совете Минздрава БССР, членом проблемной комиссии «Патология органов дыхания» при Ученом медицинском совете Минздрава СССР, экспертом комиссии ВАК по легочной хирургии, заместителем председателя областного общества хирургов.

За плодотворную научную и организационно-методическую работу П. М. Кузюкович награжден медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина», значком «Отличнику здравоохранения», неоднократно отмечался благодарностями и премиями Министерства здравоохранения БССР. Внимательный и чуткий, скромный в общении с людьми, профессор Петр Маркович Кузюкович пользовался большим уважением и авторитетом у больных, сотрудников института, врачей-фтизиатров, хирургов и организаторов здравоохранения. Большой врачебный опыт, педагогический талант, плодотворная научная деятельность, принципиальность, неизменная доброжелательность снискали Петру Марковичу Кузюковичу широкую известность в республике. Прекрасный человек, профессионал, обладающий блестящей техникой оперирования, он всегда притягивал к себе молодых и опытных хирургов для общения и ведения диалога, что способствовало развитию общего дела. Он подготовил 6 кандидатов и 1 доктора медицинских наук. Его ученики трудятся во многих областях нашей республики и за ее пределами.

Светлая память о Петре Марковиче Кузюковиче надолго сохранится в наших сердцах.

Коллектив Белорусского республиканского и Минского областного обществ фтизиатров, кафедра пульмонологии и фтизиатрии БелМАПО.



В. Л. СЫСОЕВА

ИВАН УСТИНОВИЧ ЗДАНОВИЧ (1864—1915)

Музей истории медицины Беларуси

«Доктор Доброта» — так называли современники известного минского врача, подвижника, выдающегося общественного деятеля Ивана Устиновича Здановича. Народный любимец, которого особенно боготворила беднота, называя «Жданович», основатель первого в Беларуси учебного заведения для слепых, первый главный врач губернской земской больницы И. У. Зданович сыграл заметную роль в развитии общества и здравоохранения Минска.

Иван Устинович (Иустинович) Зданович родился в Минске 25 мая (6 июня) 1864 г. в семье чиновника. Его отец Иустин Игнатьевич Зданович работал в Минской духовной семинарии в качестве «мирского» преподавателя физики и математики, около десяти лет был секретарем Правления семинарии, занимался наукой. Дед по материнской линии, протоиерей Минского Кафедрального собора Петр Елиновский, был основателем Переспенской кладбищенской церкви (церковь Марии Магдалины).

Сын и внук этих незаурядных людей Иван Зданович окончил Минскую классическую гимназию. Поскольку после закрытия Виленского университета (1832) и Виленской медико-хирургической академии (1842) весь Северо-Западный край не имел высшего медицинского учебного заведения, уроженцы Беларуси уезжали учиться в университеты России и Европы. Поэтому и Иван Устинович поступил на медицинский факультет Киевского Императорского университета Святого Владимира, который закончил в 1889 г. и там же в 1890 г. был утвержден в степени лекаря.

После окончания университета он отправился за границу для изучения массажа и врачебной гимнастики, вернувшись в Минск открыл частную врачебную практику. Одновременно поступил на государственную службу. В октябре 1890 г. И. У. Зданович назначен сельским врачом Лошницкого участка Борисовского уез-

да, но предварительно направлен «для занятий» в Минские богоугодные заведения до февраля 1891 г. С апреля того же года Иван Устинович занимал должность сельского врача Заславльского участка Минского уезда, с мая — врача для командировок по сельско-врачебной части. В дальнейшем вся его медицинская деятельность будет связана с Минской губернской земской больницей (Минские богоугодные заведения, больница Приказа общественного призрения). С января 1892 г. назначен младшим врачом Минских богоугодных заведений с возложением на него обязанностей городского врача, в 1893 г. — Иван Устинович стал старшим врачом той же больницы.

Будучи старшим врачом, он направлял свои усилия на улучшение качества и введение новых методов лечения в больнице Приказа общественного призрения. В это время он организовал курсы массажа. В своем прошении он просил не только разрешить преподавать массаж, но и «... разрешить, чтобы лица, изучающие массаж, применяли под моим непосредственным наблюдением свои познания к тем больным в больнице, которые нуждаются в массажном лечении». Так, в течение нескольких лет в больнице имелись бесплатные работники для лечения больных.

Являясь врачом Минской Мариинской женской гимназии, впервые возбудил ходатайство (1893) о необходимости преподавания в гимназии гигиены. Получив разрешение, стал безвозмездно читать названный курс в старших классах.

И. У. Зданович взял на себя устройство в Минске бесплатного городского родильного приюта. Ознакомившись с организацией работы столичных приютов, он нашел подходящее помещение, сам занимался его ремонтом, приобретал инвентарь и в законченном виде сдал приют в дальнейшее заведывание городскому самоуправлению (1895).

В апреле 1903 г. в Минской губернии были введены Управления по делам земского хозяйства. Больница Приказа общественного призрения была передана в ведение земского губернского комитета и в 1904 г. переименована в Минскую губернскую земскую больницу. С этого вре-

мени в ней был проведен ряд преобразований. Главный врач И. У. Зданович для больницы разработал проект инструкции, утвержденной 11 марта 1905 г. губернским комитетом по делам земского хозяйства. Этой инструкцией определялась деятельность больницы в новых условиях. В документе подробно излагались обязанности персонала и всех структурных подразделений. Наряду с главным врачом в управлении больницей принимало участие правление, в состав которого входили все врачи и представитель губернской управы по делам земского хозяйства.

И. У. Зданович неоднократно сообщал в Совет больницы и губернскую управу о трудных условиях работы и просил оказать помощь в решении ряда вопросов, один из которых — строительство нового здания для городской больницы. «Расположение больницы в центре города, — писал Зданович Минской городской управе, — при скученности больничных построек является крайне нежелательным, и в интересах населения представляется необходимым позаботиться о выводе больницы куда-либо в другое более отдаленное место». Наиболее подходящим местом для перевода больницы он считал хутор «Людамонт» (район современного парка Победы). Городская дума создала комиссию под председательством И. У. Здановича с участием представителей от земской управы и гласных думы для решения этого вопроса. Однако новая больница так и не была построена.

Руководство больницы предпринимало все зависящие от него меры по обеспечению лечебного учреждения более совершенным оборудованием. По ходатайству главного врача в июне 1905 г. губернская управа разрешила приобрести оборудование на сумму до 1300 руб. и организовать бактериологическую лабораторию. В августе того же года губернская управа постановила «выдать старшему врачу хирургического отделения Минской губернской земской больницы О. Федоровичу 500 руб. на приобретение рентгеновского аппарата». Приобретались также новые хирургические инструменты, оборудование для операционной, приборы для электролечения и т. д.

Кроме этого, главный врач добился приобретения дезинфекционной камеры. Вот что писал И. У. Зданович в Минскую городскую управу «... губернская больница, сосредотачивая в себе

всякую заразу, не имеет вовсе дезинфекционной камеры — этой первой основы всякой благоустроенной больницы, перед которой бледнеют многие другие нужды больницы». Он не соглашался с решением городской управы отложить приобретение камеры до следующего года, считая «что можно было бы пока отложить хотя бы до следующего года приобретение аппарата для просвечивания тела и приобрести на ассигнованные для этой цели деньги дезинфекционную камеру». В конечном итоге в августе 1905 г. в больнице была установлена дезинфекционная камера системы Руденберга.

Приобретение нового оборудования способствовало поддержанию надлежащего эпидемиологического режима и давало возможность оказывать квалифицированную помощь.

В губернской земской управе, городской думе, Обществе минских врачей и в печати Иван Устинович вместе с О. О. Федоровичем, Ф. М. Кодисом, С. В. Балковцом, Ф. Л. Ульяновым и другими врачами выступал с докладами и статьями, в которых приводились доказательства необходимого преобразования больницы в научно-клиническое учреждение.

Иван Устинович состоял действительным членом Общества минских врачей, являвшегося центром научной медицинской мысли края. Выступал с докладами на заседаниях общества: «Несколько слов по поводу доклада д-ра Грацианова “К вопросу о больничном лечении проституток”», «Случай растяжения мочевого пузыря, симулировавший внутрибрюшную опухоль». В журнале «Русский врач» опубликовал сообщение, в котором на основании своего личного опыта рекомендовал сухой гипс как лучшее наружное средство при лечении оспы. Понимая важность использования чистой питьевой воды, разработал фильтр для ее очистки.

Ивана Устиновича можно считать основателем санатория «Криница». В 1909 г., занимаясь обустройством своего загородного дома на берегу Свислочи, он обнаружил незамерзающий источник, вода которого имела солоноватый вкус. Проведенные в лаборатории Санкт-Петербурга исследования подтвердили, что эта минеральная вода имеет целебные свойства. Вскоре врач устроил небольшое лечебное учреждение на шесть коек для больных с желудочно-кишечными заболеваниями. Для того чтобы облегчить людям доступ к целебному источнику, построил железнодорожную платфор-

му и добился у властей 2-минутной остановки пассажирского поезда Минск—Вильно—Санкт-Петербург. Долгое время платформа носила имя своего основателя и называлась Платформа Здановича (современная станция «Ждановичи»). Для массового отдыха использование этой местности началось в 1923 г., когда здесь был открыт дом отдыха «Ждановичи», а в дальнейшем построен санаторий «Криница».

Иван Устинович принимал деятельное участие в попечительстве о народной трезвости и устроил народную чайную на Троицкой горе. Он состоял земским гласным, гласным городской думы, членом различных благотворительных обществ, бесплатным врачом в общечитии Русского женского кружка, женского монастыря. Как любитель драматического искусства 12 лет состоял членом театральной городской комиссии и бесплатным театральным врачом. Являлся инициатором создания русской патриотической газеты «Минская Речь», позже переименованной в «Минское Слово», сотрудничал с журналом «Самообразование». Кроме того, он неоднократно выступал с чтением публичных лекций по вопросам медицины как по приглашению различных учреждений, так и по личной инициативе.

Но, возможно, самым значительным и любимым детищем Ивана Устиновича было училище для слепых детей, основанное в Минске (первое на территории Беларуси). Торжественное открытие училища состоялось 28 сентября 1897 г. Первоначально оно размещалось на частных квартирах и только в сентября 1900 г. переехало в собственное здание (район Дома Правительства и ул. Берсона). Со временем училище расширилось, имело свой сад, пять отдельных деревянных домов, баню и прачечную, большой каменный ледник, а также необходимые холодные постройки, магазин для торговли изделиями слепых. Всюду был проведен водопровод, имелось электрическое освеще-

ние, даже устроена биологическая очистка сточных вод — уникальное явление для Минска начала XX века. Являясь директором, Иван Устинович проектировал и лично участвовал в строительстве зданий и благоустройстве территории училища.

Так как слепые были лишены возможности посещать богослужения, особенно в крупные церковные праздники, Иван Устинович добился разрешения построить при училище церковь, нашел деньги на ее возведение. Вся художественная резьба в церкви была сделана врачом собственноручно по своим же рисункам. Работая по служебным обязанностям днем, он весь вечер, нередко и ночи в течение почти всего года (пока строилась церковь), проводил за столярным станком. Получив летом 1907 г. отпуск, все время посвятил окончанию резной работы по отделке церкви. Торжественное освящение церкви в честь иконы Богородицы «Всех скорбящих Радость» состоялось 24 ноября 1907 г.

Благодаря усилиям И. У. Здановича и его сподвижников Минское училище слепых было одним из лучших в России. В 1915 г., когда оно было вынуждено эвакуироваться в Мещовск Калужской губернии, в нем на полном содержании воспитывалось 30 слепых мальчиков. Позже деятельность школы (училища) была возобновлена в Минске в том же доме, но после начала строительства Дома правительства она переехала в Красный Берег, потом в Могилев, в Гродно. В 1986 г. в Минске вновь была открыта школа для детей с нарушениями зрения (№ 188).

Иван Устинович награжден орденами: Святого Станислава II и III степени, Святой Анны III степени и многочисленными серебряными медалями. За благотворительную деятельность был удостоен чина статского советника и в 1909 г. награжден орденом Святого Владимира IV степени. За свои заботы о сле-



пых И. У. Зданович награжден особым нагрудным золотым знаком, в 1904 г. «за выдающиеся заслуги в деле учреждения Минского училища слепых и за неустанные безвозмездные труды на должности директора помянутого училища» Всемиловейши удостоился благодарности Ея Императорского Величества Государыни Императрицы Марии Федоровны.

Скончался Иван Уститнович скоропостижно 11 (24) августа 1915 г. в больнице при исполнении врачебных обязанностей. Существует предположение, что внук основателя Переспенской кладбищенской церкви, известный в городе человек был похоронен на Переспенском (Сторожевском) кладбище, а могила его была уничтожена наряду со многими другими при сносе кладбища в 1940—1970 годы.

Для увековечивания памяти И. У. Здановича на здании специальной средней общеобразовательной школы № 188 для детей с нарушениями зрения в Минске установлена мемо-

риальная доска, а на нагрудном знаке «Заслуженный деятель ОО «БелТИЗ» изображен портрет (барельеф) И. У. Здановича.

Кроме того, каждого посетителя Музея истории медицины Беларуси знакомят с деятельностью и достижениями белорусских врачей, среди которых особое место отводится личности Ивана Устиновича. В фондах музея хранятся его подлинные фотографии, несколько печатных работ, рукопись с описанием фильтра для очистки питьевой воды, резной деревянный кинжал, сделанный и подаренный ему учениками училища для слепых, а также некролог и статья в газете «Минское слово» с воспоминаниями современников об Иване Устиновиче, свидетельствующие о большом творческом и подвижническом пути врача.

Поступила 10.04.15.

Адрес для корреспонденции:

Сысоева Вера Львовна.

Музей истории медицины Беларуси.

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 28; сп. тел. (8-017) 226-39-50.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©«Здравоохранение»(Минск), № 8 2015 г.

Рецензируемый научно-практический журнал

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

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

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 23.07.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,6

Тираж 1875 экз. Зак. 1856

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.