



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№3/2016

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



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

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.
ЖЕРНОСЕК В. Ф.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КРАСНЫЙ С. А.
КУБАРКО А. И.

МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
МОХОРТ Т. В.
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
СЛОБОЖАНИНА Е. И.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИНА 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. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)
ГАЕВСКИЙ И. В. (Минск)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)
ЖИЛИН А. Д. (Могилев)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П. (Брест)
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина, Киев)

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТРИЖАК А. А. (Гродно)
СУКАЛО А. В. (Минск)
СУКОНКО О. Г. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШИЛО В. Д. (Минск)
ЩАСТНЫЙ А. Т. (Витебск)
ЮРКЕВИЧ И. В. (Минск)

Дорогие коллеги!

В медицине широко используются словарные элементы, заимствованные из классических древних языков (греческий, латинский). В последние 100 лет в научную литературу все чаще проникают термины из европейских, реже восточных языков. Иноземными терминами наука пользуется в силу необходимости, однако некоторые авторы «притягивают за уши» иностранные слова пусть даже в ущерб ясности и точности изложения.

Отечественная медицинская литература буквально наводнена новыми лексическими элементами, отличающимися «тяжестью», «грубостью», наконец просто бессмысленностью. Появился какой-то птичий язык, изобилующий туманными терминами. Всем ясное определение «экстренная» заменили на ургентная, чувствительность — на сенситивность, взамен удаление говорят абляция, вместо длительный — лонгитудинальный. Не понятно, зачем употребляются: паттерн (образец), контент (содержание), месидж (сообщение), комплаентность (приверженность), экзацербация (обострение), преваленс (общая заболеваемость), инцидент (первичная заболеваемость), вапоризация (выпаривание), промоутер (учредитель), креативный (творческий), предиктор (предсказатель), конфаундер (неучтенный), хаб (центр). Все чаще встречаются симультанные (синхронные) операции, ассоциированные (сопутствующие) вмешательства, пилотные (пробные) исследования, эскалационное и даже флюктуирующее лечение. Чем это лучше? Почему забыта важность сохранения чистоты своего языка? Так ли он беден, что без иностранных «подпорок» не может обойтись?

Увлечшись терминологическим «протезированием», мы забыли сказанное известным языковедом Р. Ф. Брандтом (1853—1920): «А всякий человек (в разговоре, а еще более на письме) должен дорожить правильностью, точностью, простотой и ясностью своей речи — одно из средств к достижению этих качеств есть строгая разборчивость в употреблении иностранных слов: только при таком употреблении слова эти являются не лишним балластом, а полезным дополнением родного языка». Каждый соглашается, что все гениальное просто. Так откуда же берется стремление говорить отвлеченно и путано?

Любая идея облекается в слово, которое должно быть понятным. «Компьютер», «факс», «принтер», «файл» — эти слова везде будут поняты однозначно. Подобные заимствования приемлемы и полезны. «К иностранным словам мы прибегаем для того, чтобы выразить понятия, для которых в родном языке недостает выражения, а отнюдь не для того, чтобы блеснуть знанием иностранных языков» (Р. Ф. Брандт).

Наши образованные предшественники, ученые-врачи XIX века, владевшие, как правило, несколькими иностранными языками, не пускали чужое слово в обиход без надобности, высказываясь следующим образом: «Иностранное слово не вправе идти против обычая приютившего его языка» (цит. по Г. В. Сериков, 2008). С. Я. Маршак говорил: «Мы должны оберегать язык от засорения, помня, что слова, которыми мы пользуемся сейчас, — с придачей некоторого количества новых — будут служить многие столетия после нас для выражения еще неизвестных нам идей и мыслей».

Что скрывается за неоправданным употреблением чужеземных терминов? Прежде всего, наукообразность, которая позволяет повторять на новый лад хорошо известное старое, подавая его в ином оформлении, камуфлированном модными научными этикетками. Терминологическое раздолье дает возможность мудрствующим авторам скрывать нищету своих мыслей, из ничего делать видимость чего-то, прикрываясь ширмой «высокой академичности». Неискушенный читатель с изумлением прислушивается к бессодержательным, ослепляющим новым словечкам и «видит» научную реальность там, где нет ничего кроме пустого звука.

Словесное выражение действительно научных достижений требует ясности и простоты, не нуждаясь в терминологической вычурности. Заимствования иностранных слов нельзя избежать полностью, их употребление имеет и положительное значение. Выдающийся филолог и историк Я. К. Грот (1812—1893) отмечал: «Потерять счастливую мысль или выразить ее слабо, для которой чистоты языка, будет непростительное педантство». Однако всегда ли так удачны и сильны мысли, выражаемые с помощью заимствований?

Только веской причиной, а не легкомысленным модничаньем можно оправдать употребление иностранной лексики. Осмотрительность в использовании иноземных терминов — один из способов уберечь науку от авантюристических концепций, «новых» теорий и словесных баррикад, которыми все больше загромаждается и без того сложная дорога к истине.

С уважением

Ю. К. Абеев

Содержание

Клиническая медицина

Шотт В. А., Рубахов О. И. Влияние вида шва гастроэуноанастомоза на выраженность воспаления и обсеменение слизистой оболочки культи желудка *Helicobacter Pylori* 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Семёнова С. Г., Цыркунов В. М., Стасюкевич А. К. Респираторно-синцитиальная инфекция в структуре острых респираторных вирусных инфекций с учетом методов идентификации возбудителей в разные годы 7

Давыдов А. В., Титов Л. П., Ключко Н. Л., Гуринович В. В. Серотиповая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с острыми средними отитами и синуситами 12

Лекции и обзоры

Савченко В. К. Вклад генома человека и внешней среды в формирование здоровья социума 21

Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Тиотриазолин в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 36

Абаев Ю. К. Костные осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза у детей 44

Обмен опытом

Старец Е. А., Хименко Т. Н., Михайленко В. Е., Адаховская А. А. Анализ факторов постнатальной задержки темпов физического развития у недоношенных детей 51

В помощь практическому врачу

Двойрин В. В. Какие публикации заслуживают доверия практического врача? 56

Круглый стол

Духовность и проблемы здоровья человека 60

Срочные публикации

Иовве А. В., Кардаш О. Ф. Влияние аминокислот на состояние антиоксидантной системы кардиомиоцитов в условиях гипотермической ишемии 67

Давидовский С. В. Особенности суицидального поведения среди жителей г. Минска 72

Новости

ВАК Беларуси

О перечне научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований 78

История медицины

Шумин Н. С. Первое патологоанатомическое вскрытие на территории Восточной Европы 79

Contents

3

Clinical Medicine

Shott V. A., Rubakhov O. I. Gastroeunoanastomosis suture kind impact on inflammation severity and gastric remnant mucosa insemination with *Helicobacter pylori*

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Semeonova S. G., Tsyrkunov V. M., Stasyukevich A. K. Respiratory syncytial virus infection in acute respiratory viral infections occurrence structure at different times taking into account methods of pathogen identification

Davydov A. K., Titov L. P., Klyuiko N. L., Gurinovich V. V. Serotypic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children with acute otitis media and sinusitis

Lectures and Reviews

Sauchanka V. K. Contribution of human genome and environment to shaping health of society

Romanova I. S., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Thiotriazoline in complex treatment of patients with ischemic heart disease

Abayev Yu. K. Bone related complications in childish tuberculosis vaccine prevention

Sharing Experience

Starets E. A., Khimenko T. N., Mikhailenko V. E., Adakhovskaya A. A. Analysis of risk factors of postnatal delayed physic development of premature infants

Help to Practitioner

Dvoirin V. V. Which publications deserve practitioner's reliance?

Talking at Round Table

Spirituality and problems with human health

Urgent Publications

Iovve A. V., Kardash O. F. Amino acids effect on cardiomyocytes antioxidant system in experimental model of hypothermic ischemia

Davidouski S. V. Features of suicidal behavior among Minsk inhabitants

News of State Commission for Academic Degrees and Titles

Information about List of the Republic of Belarus Scientific Editions Recommended for Publishing Results of thesis Researches

History of Medicine

Shumin N. S. First post-mortem examination in Eastern Europe



В. А. ШОТТ, О. И. РУБАХОВ

ВЛИЯНИЕ ВИДА ШВА ГАСТРОЕЮНОАНАСТОМОЗА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ОБСЕМЕНЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА *HELICOBACTER PYLORI*

Белорусский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Изучить влияние вида шва гастроэюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-II на выраженность воспаления, обсеменение *Helicobacter pylori* слизистой оболочки соустья и частоту послеоперационных осложнений.

Материал и методы. Исследован биопсийный материал зоны швов соустья на 13—14-е сутки после операции у пациентов, которым гастроэюноанастомоз формировали механическим ($n=14$) и ручным ($n=7$) швами. Изучены 84 гистологических среза, окрашенных гематоксилином и эозином и по Гимзе. Проведена сравнительная оценка частоты послеоперационных осложнений в группах пациентов.

Результаты. Выявлено снижение обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки культивированного желудка в 3 раза, существенное уменьшение выраженности воспаления слизистой оболочки и частоты послеоперационных осложнений в 2 раза при формировании гастроэюноанастомоза механическим недренирующимся швом по сравнению с ручным.

Ключевые слова: гастроэюноанастомоз, способ формирования, воспаление слизистой оболочки культивированного желудка, *Helicobacter pylori*, послеоперационные осложнения.

По данным литературы, осложнения после резекции желудка по Бильрот-II наблюдаются у 15—27% больных и во многом зависят от вида шва гастроэюноанастомоза [1, 2]. С 1998 г. мы применяем для формирования гастроэюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-II механический шов. Это улучшило результаты операции в ближайшем и отдаленном периодах и снизило частоту послеоперационных осложнений, в частности, кровотечений из шва гастроэюноанастомоза [2]. Морфометрическое исследование гистологических препаратов тканей зоны гастроэюноанастомоза у экспериментальных животных показало, что динамика заживления и степень инфицирования зоны шва

соустья зависят от дренирования использованного кишечного шва [3]. Остается неясным влияние вида шва гастроэюноанастомоза на выраженность воспаления слизистой оболочки культивированного желудка, обсеменение ее *Helicobacter pylori* и частоту послеоперационных осложнений у пациентов.

Цель исследования — изучить влияние вида шва гастроэюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-II на выраженность воспаления, на обсеменение *Helicobacter pylori* слизистой оболочки соустья и на частоту послеоперационных осложнений.

Материал и методы

Резекция желудка по Бильрот-II выполнена 21 пациенту (16 мужчин и 5 женщин) в 9-й городской клинической больнице Минска по поводу осложнений язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. По экстренным показаниям прооперировано 6 (28,6%) пациентов, в плановом порядке — 15 (71,4%). Кровотечение из язвы было у 8 (38%) пациентов, пилородуоденальный стеноз — у 7 (33,3%), пенетрация — у 3 (14,3%), прободение язвы — у 2 (9,5%) и малигнизация язвы — у 1 (4,76%) пациента. Средний возраст пациентов составил 49 лет (от 18 до 79 лет).

У 7 пациентов (1-я группа) гастроэюноанастомоз формировали ручным швом Альберта — Шмидена с перитонизацией серозно-мышечными швами Ламбера (традиционная методика). У 14 (2-я группа) переднюю стенку соустья формировали механическим эвертированным, заднюю — механическим инвертированным швом [2, 3]. В таком виде формирование передней стенки гастроэюноанастомоза выполняли недренирующимся, задней стенки — дренирующимся механическим швом. При формировании соустья ручным способом использованы дренирующиеся швы.

На 13—14-е сутки после операции всем пациентам выполняли фиброгастроскопию. Во время исследования брали биопсию слизистой оболочки передней и задней стенок гастроэюноанастомоза. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по методике Гимза. Всего исследовано 84 гистологических среза, в каж-

дом из них определяли количество лимфоцитов в трех полях наблюдения. О степени выраженности воспаления слизистой оболочки судили по среднему количеству лимфоцитов в одном поле наблюдения микроскопа (объектив $\times 40$). Оценку проводили согласно визуально-аналоговой шкале выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка [4]. Умеренную инфильтрацию лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки считали слабой и оценивали в 1 балл. Более выраженную инфильтрацию лимфоцитами собственной пластинки с переходом на поверхностно-ямочный эпителий считали умеренной и оценивали в 2 балла. Инфильтрацию лимфоцитами поверхностно-ямочного эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки в сочетании с внутриямочными абсцессами считали выраженной и оценивали в 3 балла.

Определение степени колонизации слизистой оболочки *Helicobacter pylori* проводили гистологическим методом после окраски срезов по Гимзе. Наличие в поле зрения более 50 бактерий либо их скоплений оценивали в 3 балла, от 20 до 50 бактерий в одном поле зрения — 2 балла, менее 20 бактерий в поле зрения — 1 балл, отсутствие бактерий в поле зрения документировали как 0 баллов. Выраженность воспалительной реакции и колонизацию слизистой оболочки *Helicobacter pylori* оценивали с учетом частоты осложнений в каждой группе пациентов. Оценку послеоперационного анатомозита проводили по классификации Г. П. Рычагова [5].

Результаты оценивали при помощи пакета программ Origin Lab v.8.0 для Windows с использованием критерия Манна — Уитни и качественного бинарного признака. Статистически зна-

чимыми считали результаты при $P < 0,05$. По результатам анализа полученных данных делали вывод о зависимости выраженности воспаления, инфицирования слизистой оболочки культи желудка *Helicobacter pylori* и частоты послеоперационных осложнений от вида шва, которым формировали гастроэюноанастомоз.

Результаты и обсуждение

Выраженность воспаления слизистой оболочки гастроэюноанастомоза, сформированного механическим швом, по лимфоцитам составила 1,8 балла, что достоверно ниже показателя для анатомоза, сформированного ручным швом (2,3 балла, $P < 0,05$). При этом не выявлено влияние ручного и механического шва на выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки задней стенки соустья. Для анатомоза, сформированного механическим швом, этот показатель составил 2,25 балла, для анатомоза, сформированного ручным швом, — 2,40 балла (табл. 1).

Инфицирование *Helicobacter pylori* слизистой оболочки гастроэюноанастомоза, сформированного механическим швом, было в 3 раза меньше, чем при формировании соустья ручным швом ($P = 0,0069$) (табл. 2).

Наличие в просвете соустья прорезавшихся лигатур, как известно, влияет на выраженность воспаления в зоне шва и на сроки заживления гастроэюноанастомоза. При выполнении фиброгастроскопии каждую прорезавшуюся лигатуру или скрепку оценивали в 1 балл. Количество инородных тел (лигатуры, танталовые скрепки) при формировании гастроэюноанастомоза механическим швом было в 2,3 раза меньше, чем при формировании его ручным швом ($P = 0,009$) (табл. 3).

Таблица 1

Выраженность лимфоцитарной реакции слизистой оболочки желудка в зоне желудочно-тощекишечного соустья

Место биопсии	Механический шов, балл	Ручной шов, балл	P
Передняя стенка	1,8	2,3	0,011
Задняя стенка	2,25	2,4	0,73

Таблица 2

Обсеменение слизистой оболочки *Helicobacter pylori* в зоне желудочно-тощекишечного соустья

Группа пациентов	Не обнаружено, %	<20 микробных тел, %	20—50 микробных тел, %	>50 микробных тел, %
1-я	57	14	29	0
2-я	79	14	7	0

Таблица 3

Количество инородных тел в зоне шва гастроэюноанастомоза, сформированного ручным и механическим способом

Группа пациентов	Количество исследований	Количество лигатур и скобок
1-я	7	4
2-я	14	2

Результаты исследования показали, что формирование гастроэюноанастомоза механическим швом существенно уменьшает воспаление в зоне шва. Различную степень инфицирования *Helicobacter pylori* слизистой оболочки соустья передней и задней стенок можно объяснить видом шва, который на передней стенке был недренирующимся. Его заживление сопровождалось менее выраженным инфицированием слизистой оболочки соустья. Заднюю стенку анастомоза формировали дренирующимися механическим и ручным швами. Здесь отсутствовала достоверная разница степени инфицирования слизистой оболочки в зависимости от вида шва [3].

В 1-й группе пациентов, где гастроэюноанастомоз формировали ручными швами, послеоперационные осложнения выявлены у 2 из 7 (28,6%). В одном случае имел место послеоперационный анастомозит (0 степень по Г. П. Рычагову), у другого пациента выявлен послеоперационный инфильтрат подпеченочного пространства, разрешившийся под влиянием консервативного лечения. Из 14 пациентов, у которых соустье формировали механическим швом, послеоперационные осложнения отмечены у 2 (14,3%): у одного послеоперационный анастомозит (0 степень по Г. П. Рычагову), у другого — кровотечение из верхнего угла гастроэюноанастомоза, потребовавшее оперативного лечения. При сравнении частоты послеоперационных осложнений в обеих группах пациентов (относительная частота: 1-я группа — 0,286, 2-я группа — 0,143) по качественному бинарному признаку достоверные различия между ними не выявлены.

Таким образом, формирование гастроэюноанастомоза механическим швом существенно снижает выраженность воспалительного процесса и инфицирования *Helicobacter pylori* слизистой оболочки по сравнению с ручным швом, оно уменьшает общее количество инородных тел в просвете анастомоза, что положительно сказывается на заживлении шитых тканей.

Выводы

1. Формирование гастроэюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-II механическим швом снижает обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки культи желудка в 3 раза по сравнению с ручным швом и снижает частоту послеоперационных осложнений.

2. Выраженность воспаления и контаминации *Helicobacter pylori* слизистой оболочки гастроэюноанастомоза при резекции желудка по Бильрот-II зависит от характера дренирования шва, которым сформировано соустье, они уменьшаются при использовании недренирующегося механического шва.

3. Механический недренирующийся шов оказался лучшим при резекции желудка по Бильрот-II для формирования гастроэюноанастомоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы теории и практики кишечного шва // Под ред. А. В. Шотта, А. А. Запорожца.— Минск, 1994.
2. Шотт В. А. // Здоровье.— 2002.— № 7.— С. 19–20.
3. Шотт В. А. // Хирургия.— 2011.— № 12.— С. 59–63.
4. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология.— М., 2009.
5. Рычагов Г. П. Ошибки, опасности и осложнения в желудочной хирургии.— Минск, 1993.

Поступила 30.12.15.

GASTROEUNOANASTOMOSIS SUTURE KIND IMPACT ON INFLAMMATION SEVERITY AND GASTRIC REMNANT MUCOSA INSEMINATION WITH HELICOBACTER PYLORY

V. A. Shott, O. I. Rubakhov

Object. Determination how the gastroeunoanastomosis kind impacts on the inflammation severity, the anastomosis mucosa insemination with *Helicobacter pylori*, and postoperative complications frequency after Billroth-II operations was the aim of the study.

Materials and methods. The biopsy material taken from the anastomosis suture area on Days 13 or 14 after the operation when the gastroeunoanastomosis was formed by mechanical (n=14) or by hand (n=7) sutures. Eighty four histological slices stained with hematoxylin and eosine after Giemsa. The postoperative complications frequency was compared in the groups.

Results. The gastric remnant mucosa insemination with *Helicobacter pylori* was 3 times lower, the mucosa inflammation was evidently less severe and the postoperative complications frequency was twice lower when the gastroeunoanastomosis was formed by mechanical non-draining sutures as compared with the hand-made suture.

Key words: gastroeunoanastomosis, formation technique, gastric remnant mucosa inflammation, *Helicobacter pylori*, postoperative complications.

Адрес корреспонденции:

Шотт Владимир Александрович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, пр-т Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 298-79-29.



С. Г. СЕМЁНОВА, В. М. ЦЫРКУНОВ,
А. К. СТАСЮКЕВИЧ

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С УЧЕТОМ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РАЗНЫЕ ГОДЫ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

Цель исследования. Оценить диагностическую ценность разных методов лабораторной идентификации возбудителей ОРВИ в 2009—2014 гг., установить удельный вес и клинические особенности RSV-инфекции при моно- и микст-формах ОРВИ.

Материал и методы. Материалом служили назофарингеальные мазки, взятые у пациентов с ОРВИ в 2009—2014 гг. Идентификация возбудителей проведена методами иммунофлюоресценции (МИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Изученная этиологическая структура ОРВИ, диагностированных разными методами, различалась в разные годы. МИФ и ПЦР имеют различную диагностическую ценность, что является основанием для применения одновременно нескольких методов.

RSV-инфекция суммарно с RV-инфекцией у детей первых месяцев жизни среди моноинфекций является причиной ОРВИ в 83,1% случаев. Среди микст-инфекций ОРВИ доминирует RSV-инфекция, которая составляет 75,0%.

Ключевые слова: ОРВИ, hRSV, RSV-инфекция, микст-инфекция, лабораторная диагностика.

Полиэтиологичность поражения верхних и нижних дыхательных путей в виде моно- и микст-инфекции обусловлена человеческими респираторно-синцициальным вирусом (hRSV), метапневмовирусом (hMPV), риновирусом (hRV), бокавирусом (hBov), энтеровирусом, аденовирусом (hAdV), вирусами гриппа (A, B influenza), коронавирусами (hCoV) и вирусом парагриппа (hPiV) [1—3, 5]. Лидирующей причиной возникновения обструктивного бронхита, бронхиолита у младенцев и острого стенозирующего ларинготрахеобронхита у детей младшего возраста является hRSV [2, 4]. У детей старшего возраста и взрослых hRSV вызывает

ринофарингит, ларингит и пневмонию. При сравнительном анализе клинических симптомов при hRSV-, hRV- и hMPV-инфекциях с клинической точки зрения отмечается схожесть: фебрильная лихорадка, сильный кашель, одышка, ринорея, миалгия, при этом тяжесть заболевания более выражена при hRSV-инфекции [6—10]. Существует дефицит информации по проблеме ОРВИ в разделе микст-инфекций у детей в условиях разных возможностей лабораторной диагностики.

Цель исследования — оценить диагностическую ценность разных методов лабораторной идентификации возбудителей ОРВИ в 2009—2014 гг., установить удельный вес и клинические особенности RSV-инфекции при моно- и микст-формах ОРВИ.

Материал и методы

Клинико-лабораторные исследования проведены у пациентов стационаров и поликлиник Гродно и Гродненской области с клиническими симптомами ОРВИ в рамках дозорного эпиднадзора (40—20-я календарные недели) за гриппом и ОРВИ в период 2009—2014 гг. на базе Гродненского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья с учетом наличия в эти годы тест-систем для расшифровки этиологии ОРВИ. Материалом для исследования стали назофарингеальные мазки, взятые у 5497 пациентов с симптомами ОРВИ. Для этиологической расшифровки ОРВИ использовали метод иммунофлюоресценции (МИФ — тест-системы НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Россия), позволяющий выявить антигены вирусов гриппа A, B influenza, hPiV, hRSV и hAdV.

В период с октября 2013 г. по май 2014 г. для установления этиологии ОРВИ применяли метод ПЦР в режиме реального времени (набор «АмплиСенс», ФБУ НЦНИИ эпидемиологии, Роспотребнадзор, Россия), с помощью которого обследовано 142 пациента на РНК/ДНК RSV, influenza A, B, hPiV, hAdV, hBov, hRV, hMPV, hCoV и hRSV.

Обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты показали, что за период 2009—2014 гг. МИФ среди 5497 пациентов вирусная этиология заболевания верифицирована в 43,8% случаев (табл. 1).

Как видно, за весь период наблюдения преобладали моноинфекции (51,9—63,4%), частота выявления серологических маркеров ОРВИ с использованием МИФ существенно по годам не отличалась, за исключением 2009—2010 гг. в связи с увеличением обследования на высоко эндемичный штамм вируса гриппа А.

В табл. 2 представлены данные о структуре и частоте моноинфекций ОРВИ, верифицированных МИФ в разные годы.

Как видно из табл. 2, при выявлении маркеров возбудителей ОРВИ с использованием МИФ в 2009—2010 гг. среди вирусов при моно-

инфекции негриппозной этиологии преобладал hAdV (45,1% и 44,8% случаев), hRSV обнаружен в 34,3% и 37,8% случаев, вирус hPiV — в 16,3% и 10,0%. В 2011 г. лидирующее место занял hRSV (45,8%), на 2-е место вышел hAdV (30,7%), на 3-е — hPiV (19%). В 2012—2013 гг. среди моноинфекции вновь преобладал hAdV (48,4% и 25,0% случаев) и вирус hPiV (23,2% и 29,2% случаев) по сравнению с hRSV (17,4% и 16,6% случаев). В 2013—2014 гг. с одинаковой частотой выявлялись hRSV, hAdV и hPiV.

Учитывая достаточно высокую частоту диагностики микст-форм ОРВИ, проанализирована частота и этиологическая структура различных вариантов микст-форм ОРВИ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в период эпидемического подъема гриппа (2009—2010 гг.) hRSV-инфекция заняла одно из лидирующих мест в

Таблица 1

Частота выявления антигенов возбудителей ОРВИ МИФ в назофарингеальных мазках и моно- и микст-форм ОРВИ у пациентов Гродненского региона в 2009—2014 гг.

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Всего...
Общее количество	1929	1984	665	559	174	186	5497
Положительные результаты, абс. (%)	902 (46,8)	768 (38,7)	295 (44,4)	288 (51,5)	77 (44,3)	82 (44,0)	2412 (43,8)
Моноинфекция, %	59,8	51,9	51,9	53,8	62,3	63,4	57,2
Микст-инфекция, %	40,2	48,1	48,1	46,2	37,7	34,6	42,8

Таблица 2

Этиологическая структура и частота встречаемости (%) моноинфекций ОРВИ в Гродненской области, верифицированных МИФ

Вирусы	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
hRSV	34,3	37,8	45,8	17,4	16,6	25,0
hAdV	45,1	44,8	30,7	48,4	25,0	23,0
hPiV	16,3	10,0	19,0	23,2	29,2	25,0
B influenza	1,5	4,5	4,5	1,9	14,6	13,5
A(H1N1) сезонный	2,2	1,1	—	2,6	—	—
A(H3N2)	0,6	1,8	—	6,5	14,6	13,5

Примечание. Не включены результаты исследования на вирус A/H1N1 — pdv (2009—2010 гг.)

Таблица 3

Частота выявления (%) разных вариантов микст-форм ОРВИ, верифицированных МИФ

Вирусы	2009 г., n=363	2010 г., n=369	2011 г., n=142	2012 г., n=133	2013 г., n=29	2014 г., n=30
hRSV+hAdV	66,7	63,7	63,0	66,7	61,5	36,6
hRSV+ hPiV	15,3	20,8	13,0	27,3	15,4	10,0
hRSV+A(H3N2)	3,6	3,6	5,4	3,0	15,4	16,7
hRSV+ B influenza	11,7	11,3	18,6	3,0	7,7	6,7
hRSV+hAdV+hPiV	2,7	0,6	—	—	—	—
hAdV+hPiV	—	—	—	—	—	6,7
hAdV+A(H3N2)	—	—	—	—	—	10,0
hPiV+A(H1N1)	—	—	—	—	—	6,7
hPiV+B influenza	—	—	—	—	—	3,3
B+A(H3N2)	—	—	—	—	—	3,3

структуре микст-ОРВИ. За период 2009—2013 гг. среди микст-форм hRSV стабильно сочетался с hAdV (66,7—61,5%), в 2014 г. — в 36,6% случаев. Сочетание hRSV и hPiV отмечалось в 2009—2013 гг. в 13,0—27,3% случаев, в 2014 г. — в 10,0%. С B influenza сочетание hRSV отмечалось у 11,3—18,6% пациентов за период 2009—2013 гг., 6,7% — в 2014 г. Грипп А (сезонный) в период 2009—2012 гг. с hRSV сочетался редко (3,6—5,4% случаев), однако в 2013—2014 гг. отмечена тенденция к росту (15,4% и 16,7% случаев), когда возбудитель гриппа был представлен А(Н3N2).

Анализ суммарной частоты выявления антигенов респираторных вирусов (при моно- и микст-формах) показал, что hRSV занимал лидирующие позиции в 2010—2011 гг. В качестве этиологического агента ОРВИ он выступал в 32,8% случаев в 2009 г., 41,6% — в 2010 г., 54,9% — в 2011 г. В 2012 г. отмечено уменьшение доли hRSV до 20,8% за счет увеличения hAdV и hPiV. В 2013—2014 гг. зафиксирован очередной подъем hRSV-инфекции — 43,8% и 41,5% соответственно.

Среди 142 пациентов, обследованных в 2013—2014 гг. методом ПЦР, положительный результат получен у 42,9%. При сравнении частоты выявления моно- и микст-инфекции, диагностированных методами МИФ и ПЦР в 2013—2014 гг. (табл. 4), установлено преобладание моноинфекции, преимущественно верифицированной ПЦР (свыше 86%).

Учитывая различную диагностическую ценность методов (МИФ, ПЦР) идентификации возбудителей ОРВИ и их неодинаковую доступность в регионах, проведен сравнительный анализ результатов верификации этиологической структуры ОРВИ в разные годы.

В табл. 5 представлена этиологическая структура моно- и микст-форм ОРВИ в 2013—2014 гг., идентифицированных МИФ и ПЦР.

Как видно из табл. 5, при изучении этиологического спектра возбудителей ОРВИ в 2013—2014 гг. с использованием МИФ в структуре

моноинфекции с одинаковой частотой выявлены hRSV, hAdV и hPiV, а hRV и hMPV не выявлены ни у одного пациента. Совершенно иная этиологическая структура ОРВИ в виде моноинфекции была представлена по данным ПЦР. Практически у половины обследованных (49,0%) констатировано присутствие hRV, в меньшей степени hRSV (34%), hMPV (3,8%) и hPiV (1,9%). С другой стороны, методом ПЦР не были выявлены вирусы гриппа А и В.

Среди микст-инфекций ОРВИ, подтвержденных МИФ, отмечено значительное преобладание сочетания hRSV+hAdV (36,6%), с меньшей частотой выявлены hRSV+A(Н3N2) influenza (16,7%), hRSV+hPiV и hAdV+A(Н3N2) influenza (по 10,0%). Так же как и при моноинфекции, МИФ не выявил сочетания hRV с другими возбудителями ОРВИ: hRV+hMPV и hRV+hAdV (по 12,5%).

По результатам исследования методом ПЦР установлено преобладание в структуре микст-инфекции ОРВИ сочетания hRSV+hRV (62,5%). Значительно реже были другие комбинации, микст-инфекция RSV+AdV, преобладающая при использовании МИФ, не была выявлена.

На рисунке представлена возрастная структура пациентов, у которых в 2014 г. методом ПЦР подтвержден диагноз ОРВИ. В группе об-

Таблица 5

Этиологическая структура моно- и микст-форм ОРВИ (%), верифицированных МИФ и ПЦР в Гродненской области в 2013—2014 гг.

Возбудитель	МИФ (n=82)	ПЦР (n=61)
Моноинфекция	n=52	n=53
hRSV	25,0	34,0
hRV	—	49,0
hAdV	23,0	11,3
hPiV	25,0	1,9
A(Н3N2)	13,5	—
B influenza	13,5	—
hMPV	—	3,8
Микст-инфекция	n=30	n=8
hRSV+hAdV	36,6	—
hRSV+hPiV	10,0	12,5
hRSV+ A(Н3N2) influenza	16,7	—
hRSV+ B influenza	6,7	—
hRSV+hRV	—	62,5
hAdV+hPiV	6,7	—
hAdV+A(Н3N2) influenza	10,0	—
A(Н1N1)+hPiV	6,7	—
B influenza+hPiV	3,3	—
B+A(Н3N2) influenza	3,3	—
hRV+hAdV	—	12,5
hRV+hMPV	—	12,5

Таблица 4

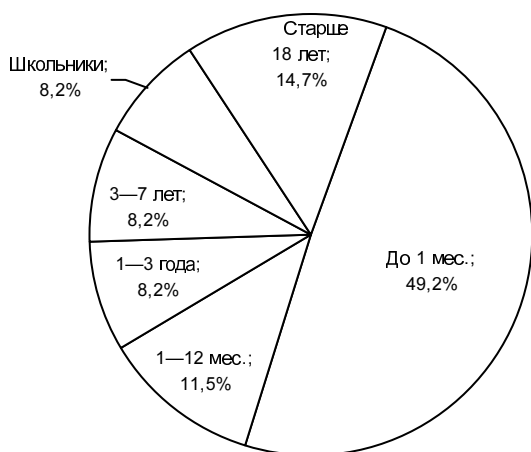
Моно- и микст-формы ОРВИ, диагностированные в Гродненской области в 2013—2014 гг.

Вариант ОРВИ	МИФ (n=82)	ПЦР (n=61)
Моноинфекция, %	63,4	86,8
Микст-инфекция, %	34,6	13,2

следованных методом ПЦР пациентов в 2013—2014 гг. преобладали дети в возрасте до 1 мес — 30 (49,2%), взрослых было 9 (14,7%), детей в возрасте от 1 до 12 мес — 7 (11,5%). Среди обследованных преобладали пациенты женского пола, как в детской возрастной группе (61,5%), так и среди взрослых (66,7%).

Проанализирована сравнительная этиологическая структура моноинфекции ОРВИ в разных возрастных группах (табл. 6).

Среди моноинфекций ОРВИ доминировала hRV-инфекция, которая составила 49,1%, причем у обследованных в возрасте до 1 мес этот возбудитель выявлялся в 46,2% случаев. На 2-м месте среди моноинфекций была hRSV-инфекция, которая составила 34%, частота ее выявления у детей в возрасте до 1 мес была мак-



Возрастная структура пациентов с ОРВИ, обследованных методом ПЦР в 2014 г.

симальной и составила 72,2%. Частота других моноинфекций была незначительной, за исключением hAdV, которая преобладала в старших возрастных группах и составила около 10,0%.

Аналогичный анализ в различных возрастных группах распространенности микст-форм ОРВИ, диагностированных методом ПЦР, представлен в табл. 7.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, у пациентов с микст-ОРВИ заметно преобладание сочетания hRV+hRSV у детей в возрасте до 1 мес (4 из 5 случаев).

Клинические проявления при RSV- и RV-инфекциях проанализированы у 44 пациентов (табл. 8).

Как видно из табл. 8, кашель отмечался у пациентов при RSV-инфекции в 83,3% случаев, при RV-инфекции — в 65,5%; лихорадка чаще наблюдалась при RV-инфекции (42,3%); ринорея — при RSV-инфекции (66,7%), при RV-инфекции — в 53,8% случаев; боли в горле беспокоили при RV-инфекции в 11,5% случаев и отсутствовали при RSV-инфекции; одышка выявлялась при RV- и RSV-инфекциях в 7,7% и 5,6% случаев соответственно.

Оценка клинических проявлений при микст-инфекции ОРВИ в 2013—2014 гг. проведена у 8 пациентов, среди которых hRSV выявлен у 6 человек, из них hRSV+hRV — у 5, hRSV+hPiV — у 1. Кашель отмечался при всех микст-формах ОРВИ с максимальным преобладанием при комбинации hRSV+hRV, у таких пациентов также наблюдались ринорея, лихо-

Таблица 6

Число случаев моноинфекции ОРВИ, верифицированной ПЦР, в зависимости от возраста

Возраст	hRSV	hRV	hAdV	hPiV	hMPV
До 1 мес (n=26)	13	12	1	—	—
1—12 мес (n=7)	3	4	—	—	—
1—3 года (n=5)	1	4	—	—	—
3—7 лет (n=2)	—	1	—	—	1
7—18 лет (n=6)	—	3	2	1	—
18 лет и старше (n=7)	1	2	3	—	1

Таблица 7

Этиологическая структура микст-инфекции ОРВИ, верифицированной методом ПЦР в разных возрастных группах

Возраст	hRV+hRSV	hRV+hAdV	hRV+hMPV	hRSV+hPiV
До 1 мес	4	—	—	—
1—12 мес	—	—	—	—
1—3 года	—	—	—	1
3—7 лет	1	—	—	—
Школьники	—	—	—	—
Старше 18 лет	—	1	1	—

Таблица 8

Сравнительный анализ клинических проявлений при RSV- и RV-моноинфекциях

Симптом	hRSV	hRV
Кашель	15	17
Лихорадка	6	11
Ринорея	12	14
Боли в горле	—	3
Одышка	1	2

радка и боли в горле. Одышка отсутствовала при RV+MPV-инфекции (1 пациент), однако при данной форме микст-инфекции на фоне ринореи и кашля наблюдались головная боль и тошнота/рвота. При сочетании hRV+hAdV только у 1 пациента отмечалась одышка.

Выводы

1. Этиологическая структура ОРВИ за исследуемый период была изменчива. Этиологический спектр возбудителей ОРВИ, выявленных методом иммунофлюоресценции, преимущественно представлен возбудителями моноинфекций: в 2009, 2010 гг. — hAdV (45,1% и 44,8% случаев), hRSV (34,3% и 37,8% случаев), hPiV (16,3% и 10,0% случаев); в 2011 г. — hRSV (45,8% случаев), hAdV (30,7% случаев), hPiV (19,0% случаев); в 2012, 2013 гг. — hAdV (48,4% и 25,0% случаев), hPiV (23,2% и 29,2% случаев), hRSV (17,4% и 16,6% случаев); в 2013—2014 гг. — с одинаковой частотой — hRSV, hAdV и hPiV, отсутствием RV.

2. Микст-инфекция ОРВИ, верифицированная методом иммунофлюоресценции в 2009—2013 гг., в 66,7%—61,5% случаев была представлена сочетанием вирусов hRSV+hAdV, в 2014 г. — в 36,6%; микст-форма hRSV+hPiV в 2009—2013 гг. составила 13,0—27,3%, в 2014 г. — 10,0%; сочетание hRSV+B influenza в 2009—2013 гг. составило 11,3—18,6%, в 2014 г. — 6,7%; hRSV+грипп А (сезонный) в 2009—2012 гг. выявлялось в 3,6—5,4% случаев, однако в 2013—2014 гг. отмечена тенденция к росту (15,4% и 16,7%) за счет A(H3N2) influenza.

3. При использовании метода полимеразной цепной реакции при диагностике моноинфекции установлено наличие hRV у 49,0% обследованных, hRSV — у 34,0%, hAdV — у 11,3%, hMPV — у 3,8%, hPiV — у 1,9%. Этим же методом среди микст-форм ОРВИ выявлено преобладание сочетания hRSV+hRV, реже встречались другие комбинации hRV+hPiV, hRV+hMPV, hRSV+hPiV.

4. У детей в возрасте до 1 мес, госпитализированных в стационар, преобладающими вирус-

ными агентами были hRV (49,1%) и hRSV (34,0%).

5. Установленное различие в частоте положительных результатов этиологической расшифровки ОРВИ методами иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции является основанием для применения одновременно нескольких методов для идентификации возбудителей, что позволит своевременно провести дифференциальную диагностику ОРВИ и назначить рациональную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bastien N., Normand S., Taylor T., et al. // *Virus Res.*— 2003.— Vol. 93.— P. 51—62.
2. Ключников С. О., Зайцева О. В., Османов А. И. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2008.— № 3.— С. 1—36.
3. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E., et al. // *Arch. Dis. Child.*— 2010.— Vol. 95.— P. 35—41.
4. Федосеев Г. Б. // *Пульмонология.*— 2008.— № 5.— С. 86—93.
5. Мажуль Л. А., Шилдген О., Исаева Е. И., Вязов С. О. // *Вопр. вирусологии.*— 2007.— № 3.— С. 4—8.
6. Hara M., Takao S., Fukuda S., et al. // *Jpn. J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 61, № 6.— P. 500—502.
7. Falsey A. R., Erdman D. D., Anderson L. J., Walsh G. E. // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 187.— P. 785—790.
8. Peiris J. S., Tang W. H., Chan K. H., et al. // *Emerg. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 9, № 6.— P. 628—633.
9. Boivin G., De Serres G., Hamelin M. E., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 44, № 9.— P. 1152—1158.
10. Van den Hoogen B. G., Van Doornum G. J., Fockens J. C., et al. // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 188, № 10.— P. 1571—1577.

Поступила 19.11.15.

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS OCCURRENCE STRUCTURE AT DIFFERENT TIMES TAKING INTO ACCOUNT METHODS OF PATHOGEN IDENTIFICATION

S. G. Semeonova, V. M. Tsyrukunov, A. K. Stasyukevich

Object. To evaluate the diagnostic role of different methods of the ARVI pathogens laboratory identification during 2009—2014 and to set the proportion and clinical features of RSV-infection in the ARVI mono- and mixed forms were the aims of the study.

Materials and methods. The nasopharyngeal swabs of patients with ARVI during the 2009—2014 period served the material. In order to identify pathogens immunofluorescence (MIF) and real time polymerase chain reaction (PCR) have been used.

Results. The etiological structure of ARVIs diagnosed by different methods was variable from year to year. MIF and PCR have different diagnostic values being the basis for applying multiple methods simultaneously.

Conclusions. The total RSV-infection with RV-infection occurrence is the cause of ARVI in 83.1% of cases of mono-infections in infants during the first months of life. Among the mixed ARVI infections RSV infection dominates being responsible for 75.0% of cases (PCR).

Key words: ARVI, hRSV, RSV infection, mixed infection, laboratory diagnostics.

Адрес для корреспонденции:

Семёнова Светлана Георгиевна.
Гродненский государственный медицинский университет.
223009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел.: (8-0152) 43-42-84.

А. В. ДАВЫДОВ, Л. П. ТИТОВ, Н. Л. КЛЮЙКО,
В. В. ГУРИНОВИЧ

СЕРОТИПОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ СРЕДНИМИ ОТИТАМИ И СИНУСИТАМИ

Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Городская детская инфекционная клиническая больница Минска

Цель исследования. Молекулярно-генетическая характеристика на основе серогенотипирования изолятов пневмококка, циркулирующих среди детей с острыми средними отитами и синуситами в Минске.

Материал и методы. В исследование включено 66 клинических штаммов пневмококка, выделенных у детей с острыми средними отитами, и 14 штаммов — у детей с синуситами. В исследовании применялись классические методы бактериологии, а также молекулярно-генетические методы (ПЦР в реальном времени, мультиплексная ПЦР) для подтверждения видовой принадлежности штаммов и проведения генотипирования с целью определения серотиповой принадлежности штаммов.

Результаты. Определен серотиповый состав штаммов пневмококка, вызывающих отиты и синуситы у детей в Минске, охарактеризованы возрастные особенности. Проведен сравнительный анализ серотипового пейзажа циркулирующих штаммов с соседними регионами и глобально распространенными серотипами. Установлены показатели совпадения циркулирующих серотипов и включенных в состав современных пневмококковых конъюгированных вакцин.

Заключение. Серотиповый пейзаж штаммов пневмококка, выделенных у детей с отитами, характеризуется высокой однородностью и преимущественным распространением вакцинных серотипов (14-й, 19F, 19A, 9V/9A, 6A/6B, 3-й, 23F, 18C/18F/18B/18A, 7F/7A), что обеспечивает высокие уровни соответствия (в 76—97% случаев) спектру серотипов конъюгированных вакцин. Региональные географические особенности заключаются в более широком распространении 14-го и 19A серотипов и более ограниченном распространении 3-го серотипа, чем в соседних регионах и большинстве стран в глобальном масштабе.

Серотиповый состав штаммов пневмококка, выделенных у детей с синуситами, характеризуется высоким разнообразием с циркулирующей как вакцинальных (6A/6B, 7F/7A, 14-й, 19A, 19F и 23F), так и невакцинальных (9N/9L, 15A/15F, 22F/22A, 31-й и 33F/33A/37) серотипов, что определяет значительно более низкие уровни соответствия (в 36—50%) случаев спектру серотипов конъюгированных вакцин.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, *Streptococcus pneumoniae*, серотипы пневмококка,

острый средний отит, синусит, пневмококковые конъюгированные вакцины.

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) представляет собой грамположительную бактерию, которую открыли в 1881 г. независимо друг от друга Дж. Штернберг (G. Sternberg) в США и Л. Пастер (L. Pasteur) во Франции при заражении кроликов человеческой слюной, содержащей парные кокки ланцетовидной формы [1]. Основным фактором патогенности пневмококка является полисахаридная капсула, которая определяет устойчивость к фагоцитозу и факторам специфического иммунитета хозяина, обеспечивает способность к длительной колонизации в носоглотке и определяет инвазивность пневмококка. Антигенное разнообразие и уникальная химическая структура капсулы обуславливают наличие как минимум 93 серотипов пневмококка, относящихся к 48 серогруппам [2]. Различные серотипы пневмококка определяют разные специфические клинические проявления, уровни вирулентности, летальность и способность индуцировать воспалительную реакцию. Распространенность отдельных серотипов весьма отличается в зависимости от формы пневмококковой инфекции (ПИ), возрастной группы и географического региона, хотя наиболее часто встречается 20 основных вариантов [3, 4].

Пневмококк в настоящее время является одним из основных возбудителей бактериальных инфекций (менингит, внебольничная пневмония, бактериемия, острый средний отит (ОСО), синусит), особенно у детей. По данным ВОЗ, оставаясь одной из основных причин детской смертности, пневмококк ввиду высокого уровня летальности вызываемых им инфекций ежегодно во всем мире уносит до 1 млн детских жизней [5]. Высокие уровни заболеваемости различными формами ПИ в сочетании с прогрессирующим ростом резистентности пневмококка к используемым для терапии антибактериальным препаратам, а также появление и распространение мультирезистентных штаммов [6, 7] обуславливают актуальность изучения молекулярно-генетической структуры популяций пневмококка.

ОСО является одним из самых распространенных в мире инфекционных заболеваний у детей [8], ведущей причиной обращений за медицинской помощью и назначения антибиотиков [9, 10]. В среднем к 3-летнему возрасту у 80%

детей уже наблюдался как минимум один эпизод ОСО [11]. Нередко заболевание приводит к гнойным осложнениям (мастоидит, менингит), а иногда и к потере слуха [9, 12]. *S. pneumoniae* является основным возбудителем ОСО, обнаруживаемым в 30—60% случаев [13].

Высокая социальная значимость ПИ предопределила в прошлом необходимость разработки профилактических мероприятий. В 2000 г. в США стала доступна первая из современных пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ), в которой капсульные полисахариды семи серотипов (4-й, 6В, 9V, 14-й, 18С, 19F и 23F) конъюгированы с белком-носителем, что позволило вакцине создавать протективный иммунитет с 2-месячного возраста (в отличие от существовавших полисахаридных вакцин) [3]. ВОЗ ввиду наличия достоверных данных о высокой эффективности вакцинации рекомендовала ПКВ7 для включения в национальные календари иммунизации [5], и к 2009 г. вакцина была включена в национальные схемы иммунизации 35 стран мира. Однако опыт внедрения массовой иммунизации ПКВ демонстрирует эффект замещения, который заключается в изменении серотипового состава пневмококков: на фоне общего снижения уровня заболеваемости наблюдается возрастание роли невакцинальных серотипов, что наиболее ярко отмечено для 19А и 3-го серотипов [14, 15]. Позже появились новые конъюгированные вакцины, содержащие дополнительные антигены (ПКВ10 и ПКВ13). Поскольку ПКВ включены в национальные календари профилактических прививок большинства сопредельных стран (в том числе России с 2014 г.) и имеются предпосылки для начала проведения массовой иммунизации в Беларуси, изучение распространенности серотипов, антибиотикорезистентности пневмококка и изменений в серотиповом составе, происходящих под прессингом вакцинации, является в настоящее время важной задачей.

Целью данного исследования является молекулярно-генетическая характеристика на основе серогенотипирования изолятов пневмококка, циркулирующих среди детей разных возрастов с отитами и синуситами.

Материал и методы

Характеристика штаммов и пациентов.

В исследование включены 80 клинических штаммов пневмококка, которые в период

2013—2014 гг. были выделены у пациентов детского возраста, проходивших лечение по поводу ОСО либо острого синусита в 3-й городской детской клинической больнице Минска и Городской детской инфекционной клинической больнице Минска (ГДИКБ). Большинство штаммов, 66 (82,5%) из 80, были выделены у 64 пациентов с ОСО, из которых 37 (57,8%) были мужского пола и 27 (42,2%) — женского. Возраст в группе пациентов с ОСО варьировал в пределах от 3 мес до 8 лет 2 мес с медианой 26 мес и межквартильным интервалом 15—35 мес. Дважды имело место выделение двух штаммов разных серотипов от одного пациента: из одного образца клинического материала в одном случае, а во втором случае в разные эпизоды заболевания, протекавшие с перерывом в 6 мес. Остальные 14 (17,5%) из 80 штаммов были выделены у 14 пациентов с синуситами, половина из которых (50,0%) были мужского пола и половина (50,0%) — женского. Возраст пациентов в этой группе варьировал в пределах от 7 до 17 лет с медианой 13 лет и межквартильным интервалом 12—15 лет.

Забор и транспортировка биологического материала. Взятие материала для бактериологической диагностики осуществлялось ватным тампоном при выполнении парацентеза, или в течение 24 ч после перфорации барабанной перепонки (жидкость среднего уха), или при выполнении пункции (содержимое пазух). После этого тампон помещался в транспортную среду Стюарта и доставлялся в вирусобактериологическую лабораторию ГДИКБ, где в соответствии с принятой практикой выполнялись первичный посев клинического материала на спектр питательных сред и идентификация культур. Культуры, первично идентифицированные как *S. pneumoniae*, вместе с сопроводительной документацией направлялись в лабораторию клинической и экспериментальной микробиологии Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, на базе которой функционирует Республиканская референс-лаборатория по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний. Транспортировка изолятов осуществлялась в высушенном состоянии посредством использования пакетов с силикагелем, а также в замороженном состоянии при температуре -20°C в среде для криоконсервации (обезжиренное молоко с глицерином).

Выделение чистых культур. В референс-лаборатории культивирование бактерий выполнялось на колумбийском агаре (bioMérieux, Франция) с добавлением 5% лошадиной дефибринированной крови в атмосфере с содержанием 5% CO₂ при температуре +37°C в течение 18—24 ч. Реидентификация изолятов и принадлежность к виду *St. pneumoniae* подтверждались с использованием методик, описанных в лабораторном руководстве ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [16], на основании микроскопии с окрашиванием по Граму, оценки морфологии колоний и гемолитической активности, постановки пробы на каталазу, чувствительности к оптохину, растворимости солями желчных кислот, молекулярно-генетического обнаружения гена аутолизина (*lytA*) и гена регуляции синтеза капсулы (*cpsA*), а также в некоторых случаях с использованием латекс-агглютинации пневмококковой антисывороткой (Bio-Rad, США) и автоматического биохимического анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция). В качестве контрольных использовали штаммы *S. pneumoniae* ATCC 49619, *S. mitis* NCTC 12261.

Серогенотипирование пневмококков методом мультиплексной ПЦР. Определение капсульных серотипов и детекция видового маркера *S. pneumoniae* — гена регуляции синтеза капсулы (*cpsA*) — осуществлялись с использованием мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применялась разработанная в CDC ПЦР-схема серогенотипирования пневмококка [17, 18], предусматривающая использование 42 пар праймеров, детектирующих фрагменты генов, которые участвуют в процес-

сах синтеза капсулы. В зависимости от серотипа исследуемой пробы ПЦР-схема предполагает постановку от одной до восьми мультиплексных реакций, каждая из которых включает 6 пар праймеров (5 для определения серотипов и 1 для детекции гена регуляции синтеза капсулы *cpsA* — внутренний положительный контроль (ВПК)) (рис. 1). Следует отметить, что ввиду высокой гомологии генов-мишеней некоторые используемые в ПЦР-схеме праймеры не способны детектировать отдельные серотипы, а детектируют только их комбинации (например, 9V/9A) либо только отдельные серогруппы (например, 18C/18F/18B/18A). По этой причине авторы схемы в наименовании праймера на первом месте расположили более часто встречающийся серотип, а затем — значительно реже встречающиеся серотипы. Полученный результат свидетельствует именно об обнаружении серотипа, встречающегося значительно чаще. Однако это не применимо в случае детекции серотипов 6A/6B, которые могут встречаться примерно равновероятно, и в данном случае следует учитывать возможность принадлежности к любому из этих серотипов. Электрофоретическая детекция продуктов ПЦР-реакции проводилась в 2% агарозном геле после проведения электрофореза в течение 80 мин при напряжении 7 В/см (см. рис. 1).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признака в выборке оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Применяли методы непараметрической статистики для анализа ка-

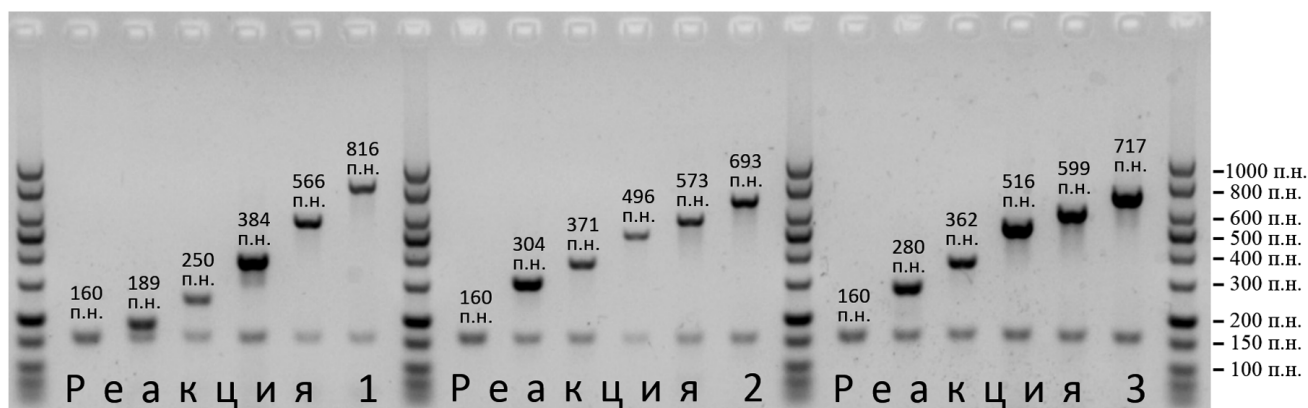


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов реакций 1—3 мультиплексной ПЦР серогенотипирования пневмококка: реакция 1 (ВПК *cpsA*, серотипы 14-й, 6A/6B/6C/6D, 23F, 19A, 9V/9A); реакция 2 (ВПК *cpsA*, серотипы 19F, 3-й, 15B/15C, 18C/18F/18B/18A, 17F); реакция 3 (ВПК *cpsA*, серотипы 1-й, 5-й, 9N/9L, 7F, 7A, 16F)

тегориальных данных (точный критерий Фишера для номинальных признаков, проверка статистических гипотез о равенстве относительных частот для бинарных признаков), а также непараметрические методы для количественных данных (критерий Манна — Уитни). Результаты тестов признавались статистически значимыми при значении $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов детского возраста с ОСО наиболее часто обнаруживались два доминирующих серотипа: 14-й с частотой 31,8% (21/66 штаммов) и 19F с частотой 22,7% (15/66 штаммов) (рис. 2).

Также встречались серотипы: 19A (10,6%), 9V/9A (7,6%), 6A/6B (7,6%), 3-й (6,1%), 23F (3,0%), 18C/18F/18B/18A (3,0%), 7F/7A (3,0%), 22F/22A (1,5%) и 5-й (1,5%). Лишь 1 из 66 штаммов (1,5%) не был типирован, так как, вероятно, относится к одному из серотипов, не определяемых в используемой ПЦР-схеме. Таким образом, серотиповый пейзаж штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с ОСО, характеризуется высокими однородностью и клональностью, поскольку при исследовании

66 штаммов выявлено всего 11 серотипов/серогрупп, 2 из которых являются доминирующими (совместно обуславливают более половины всех случаев — 54,6%, 36/66 штаммов).

При оценке серотипового распределения в возрастных группах штаммов пневмококка, выделенных у детей с ОСО, установлены некоторые различия в распространенности отдельных серотипов (рис. 3), однако не все из них представляется возможным признать статистически значимыми. Так, серотип 19A в возрастной группе от 0 до 2 лет встречался с частотой 18,5% (5/27 штаммов), в то время как в группе от 2 до 5 лет — реже, с частотой 5,9% (2/34 штаммов), $p(F)=0,2245$. В группе детей в возрасте от 5 до 18 лет к 3-му серотипу были отнесены 2/5 штаммов (40,0%), в то время как в группе от 0 до 2 лет — 1/27 штаммов (3,7%), $p(F)=0,0565$, а в группе от 2 до 5 лет — только 1/34 штаммов (2,9%), $p(F)=0,0383$. Среди штаммов, выделенных у детей в возрасте от 5 до 18 лет, к серотипу 9V/9A относятся 2/5 штаммов (40,0%), что свидетельствует о более высокой встречаемости данного серотипа в старшей возрастной группе, чем в группе от 2 до 5 лет (0/34 штаммов, $p(F)=0,0135$), и в младшей возрастной группе от

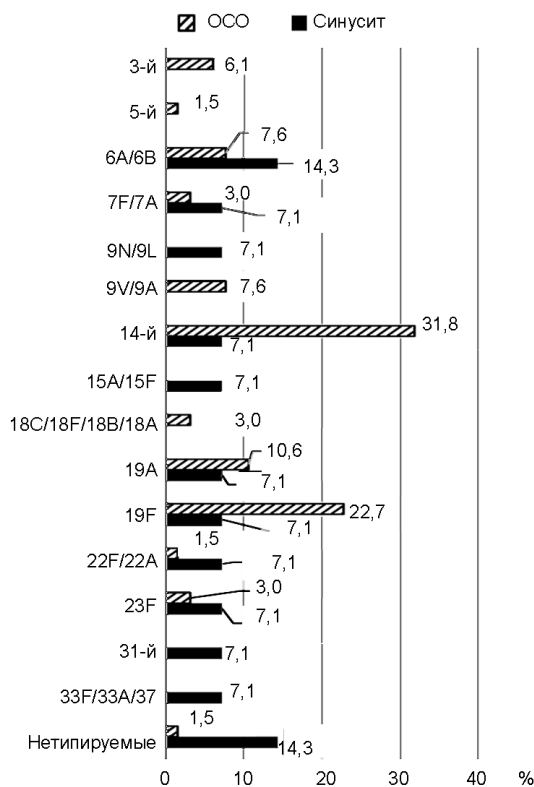


Рис. 2. Серотиповый пейзаж штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с ОСО и синуситами

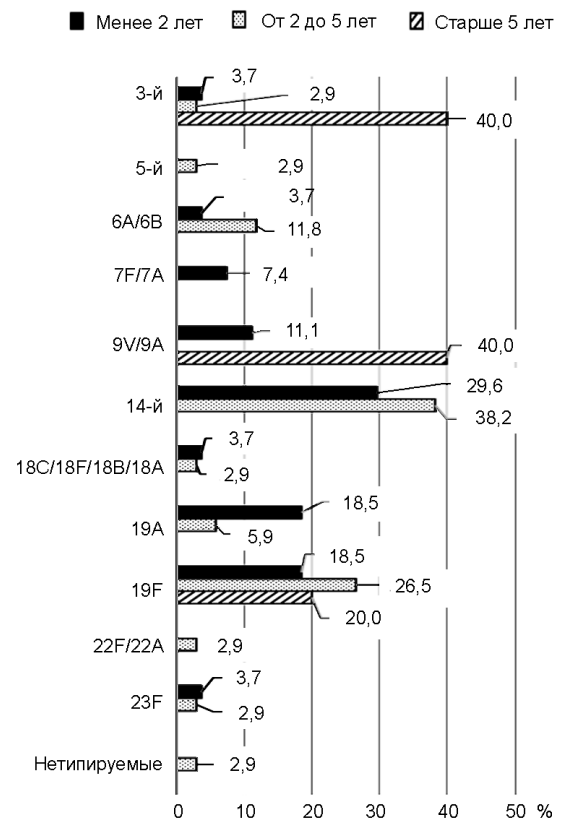


Рис. 3. Серотиповое распределение штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с ОСО разного возраста

0 до 2 лет (3/27 штаммов, 11,1%), $p(F)=0,1634$). Таким образом, роль 3-го серотипа в старшей возрастной группе была наибольшей, что также отмечается в других исследованиях [19, 20].

У пациентов детского возраста с синуситами (см. рис. 2) примерно равновероятно встречались следующие серотипы/серогруппы пневмококка: 6A/6B (2/14 штаммов), по 1/14 штаммов 7F/7A, 9N/9L, 14-го, 15A/15F, 19A, 19F, 22F/22A, 23F, 31-го, 33F/33A/37. Из исследованных штаммов 2/14 были отнесены к нетипируемым в используемой ПЦР-схеме. Таким образом, серотиповый пейзаж штаммов пневмококка, выделенных у детей с синуситами, харак-

теризуется высоким разнообразием, поскольку при исследовании 14 штаммов было выявлено 11 серотипов/серогрупп с отсутствием явно преобладающих.

Сопоставление серотипов пневмококка, вызвавших ОСО у детей, с содержащимися в ПКВ (табл. 1) демонстрирует различные уровни совпадения спектра серотипов для разных вакцин (табл. 2). Так, обнаружены серотипы, соответствующие составу ПКВ10 и ПКВ13, но не включенные в состав ПКВ7: 5-й с частотой 1,5% (1/66 штаммов) и 7F с частотой 3,0% (2/66 штаммов). Однако один из таких серотипов (1-й) среди штаммов у данной группы пациентов обна-

Таблица 1

Серотиповое распределение в зависимости от состава ПКВ штаммов пневмококка, выделенных у пациентов с ОСО разного возраста

Серотип	Возрастная группа			Общее число изолятов
	от 0 до 2 лет	от 2 до 5 лет	от 5 до 18 лет	
Серотипы ПКВ7:				
4-й	—	—	—	—
6B	0—1	0—4	—	0—5
9V	3	—	2	5
14-й	8	13	—	21
18C	1	1	—	2
19F	5	9	1	15
23F	1	1	—	2
Сумма	18—19	24—28	3	45—50
Дополнительные серотипы ПКВ10:				
1-й	—	—	—	—
5-й	—	1	—	1
7F	2	—	—	2
Сумма	2	1	—	3
Дополнительные серотипы ПКВ13:				
3-й	1	1	2	4
6A	0—1	0—4	—	0—5
19A	5	2	—	7
Сумма	6-7	3-7	2	11—16
Прочие	—	1	—	1
Нетипируемые	—	1	—	1
Всего	27	34	5	66

Таблица 2

Уровни совпадения спектров серотипов вакцинных и циркулирующих среди детей

Группа пациентов	ПКВ7	ПКВ10	ПКВ13
ОСО	75,76% 50/66 штаммов	80,30% 53/66 штаммов	96,97% 64/66 штаммов
ОСО:			
от 0 до 2 лет	70,37% 19/27 штаммов	77,78% 21/27 штаммов	100,0% 27/27 штаммов
от 2 до 5 лет	82,35% 28/34 штаммов	85,29% 29/34 штаммов	94,12% 32/34 штаммов
от 5 до 18 лет	60,0% 3/5 штаммов	60,0% 3/5 штаммов	100,0% 5/5 штаммов
Синусит	35,7% 5/14 штаммов	42,9% 6/14 штаммов	50,0% 7/14 штаммов

ружен не был. Более часто встречались серотипы, соответствующие составу ПКВ13, но не включенные в ПКВ7 и ПКВ10: 3-й с частотой 6,1% (4/66 штаммов) и 19А, встречающийся весьма часто (третий по распространенности среди всех серотипов) с частотой 10,6% (7/66 штаммов).

Для штаммов данной группы пациентов обнаружены достоверные различия в уровнях соответствия циркулирующих серотипов и вакцинных между ПКВ7 и ПКВ13 ($P=0,002$), ПКВ10 и ПКВ13 ($P=0,013$), но отсутствуют достоверные различия между соответствием серотипов для ПКВ7 и ПКВ10 ($P=0,2644$). В группе пациентов с ОСО в возрасте от 0 до 2 лет также обнаружены достоверные различия в соответствии циркулирующих серотипов и вакцинных между ПКВ7 и ПКВ13 ($P=0,0011$), ПКВ10 и ПКВ13 ($P=0,0047$), но отсутствуют достоверные различия между соответствием серотипов для ПКВ7 и ПКВ10 ($P=0,2672$). В группе пациентов от 2 до 5 лет, равно как и в группе от 5 до 18 лет, достоверных различий в соответствии циркулирующих серотипов и вакцинных обнаружено не было: ни между ПКВ7 и ПКВ10 ($P=0,371$; $P=1$), ПКВ10 и ПКВ13 ($P=0,1155$; $P=0,0569$), ни даже между ПКВ7 и ПКВ13 ($P=0,066$; $P=0,0569$). Если в группе пациентов от 5 до 18 лет отсутствие различий может быть обусловлено малым размером выборки ($n=5$), то в группе пациентов от 2 до 5 лет с достаточным размером выборки ($n=34$) это обусловлено, прежде всего, более низкой, чем в группе пациентов от 0 до 2 лет, встречаемостью входящих в состав только ПКВ13 серотипов (19А и 3-го) — 3/34 штаммов (8,8%) vs. 6/27 штаммов (22,2%), $P=0,1425$, а также более высокой встречаемостью входящих в ПКВ7 и ПКВ10 серотипов: 28/34 штаммов (82,35%) vs. 19/27 штаммов (70,37%), $P=0,2691$ и 29/34 штаммов (85,29%) vs. 21/27 штаммов (77,78%), $P=0,4486$, хотя признать статистически значимыми данные различия не представляется возможным. Также нельзя исключать, что дальнейшее изучение распространенности серотипов 6А и 6В среди штаммов данной группы у пациентов с ОСО (от 2 до 5 лет) может повлиять на заключение о наличии либо отсутствии достоверных различий между сравниваемыми параметрами соответствия вакцинных серотипов и серотипов, циркулирующих среди пациентов этой группы.

Сравнение уровней соответствия серотипов пневмококка, вызвавших синусит у детей, с серотипами ПКВ свидетельствует об отсутствии достоверных различий в соответствии циркулирующих серотипов и вакцинных между ПКВ7 и ПКВ10 ($P=0,3493$), ПКВ10 и ПКВ13 ($P=0,3524$), ПКВ7 и ПКВ13 ($P=0,2224$), что, вероятно, связано с небольшим размером выборки.

Стоит отметить, что среди пациентов с синуситами штаммы пневмококка невакцинальных серотипов (не входящих в состав ни одной из ПКВ) распространены значительно чаще, чем у пациентов с ОСО: 7/14 штаммов (50,0%) vs. 2/66 штаммов (3,0%), $P<0,0001$. А соответствие вакцинных и циркулирующих серотипов у пациентов с синуситами достоверно ниже, чем у пациентов с отитами для всех вакцин: 35,71% (5/14 штаммов) vs. 75,76% (50/66 штаммов), $P=0,0033$ для ПКВ7; 42,86% (6/14 штаммов) vs. 80,30% (53/66 штаммов), $P=0,0038$ для ПКВ10 и 50,0% (7/14 штаммов) vs. 96,97% (64/66 штаммов), $P<0,0001$ для ПКВ13.

Поскольку возраст обследованных пациентов с ОСО отличался от возраста пациентов с синуситами (медиана 26 [15—35] мес vs. 156 [144—180] мес, $p(M-W Ut)<0,0001$), необходимо понимать, что все описанные различия между группами пациентов с ОСО и синуситами могут быть обусловлены не только различием в популяциях пневмококка у пациентов с разными нозологическими формами ПИ, но и различиями в популяциях пневмококка у пациентов разного возраста. Однако, учитывая дизайн проводимого исследования (включение и описание всех штаммов, выделенных у детей с ОСО или синуситами независимо от возраста), вероятно, такие различия в возрасте групп пациентов обусловлены естественными эпидемиологическими и возрастными особенностями ПИ. Так, это подтверждается в исследовании по определению основных клинических форм ПИ в различных возрастных группах детей, проходивших лечение в 2008 г. в тех же стационарах Минска [21], где показано, что у детей до 3 лет основной формой ПИ является отит (93% от общего числа случаев), а в группе детей старше 10 лет — синусит (87% от общего числа случаев), а также в другом исследовании [22].

Важным вопросом является уровень репрезентативности выборки штаммов ввиду неравномерного возрастного состава пациен-

тов с ОСО. Крупное исследование, где в течение двух лет под наблюдением находились более 100 000 детей из Санкт-Петербурга, показало, что, хотя пневмококковая этиология ОСО самая высокая в группах детей в возрасте от 0 до 2 лет и от 2 до 5 лет (41,8% и 36,9% от общего числа случаев ОСО соответственно) и более низкая в группе детей от 5 до 18 лет (23,0%), различные уровни заболеваемости ОСО в возрастных группах и разный численный состав этих групп приводят к превалированию среди общего числа подтвержденных случаев пневмококкового ОСО детей из группы от 2 до 5 лет (50% из 158 случаев) и обеспечивают равномерный состав детей из групп от 5 до 18 лет (25% из 158 случаев) и от 0 до 2 лет (25% из 158 случаев) [19]. В целом в нашем исследовании возрастной состав пациентов с ОСО сходный, за исключением пациентов из группы от 5 до 18 лет (8% из 66 пациентов), причиной чему могут быть локальные эпидемиологические и возрастные особенности ПИ либо особенности оказания медицинской помощи пациентам данной группы в Минске. Таким образом, полученные результаты могут быть справедливо применены для характеристики популяций пневмококка, вызывающих ОСО и синуситы у пациентов детского возраста в Минске.

Значительный интерес представляет сравнение установленного в настоящем исследовании серотипового состава штаммов пневмококка с результатами других исследований, в том числе из других регионов. В опубликованной в 2009 г. обзорной статье [23] приводятся данные о распространении в различных регионах мира серотипов пневмококка, вызывающих ОСО у детей. Наиболее распространенными серотипами в мире являются 3-й, 6А, 6В, 9V, 14-й, 19А, 19F и 23-й, что соответствует полученным нами данным. Однако установлено, что географические особенности могут обуславливать весьма существенные отличия серотипового состава. Так, серотип 19F практически повсеместно является доминирующим либо одним из основных, за исключением Аргентины. Серотип 14 в большинстве случаев является одним из основных и только в некоторых регионах (Аргентина, Австралия, Южная Африка, Испания и Израиль) занимает лидирующие позиции, что также отмечено в нашем исследовании. Серотип 3 распространен весьма вариабельно: в некоторых регионах (Греция, США, Австралия, Коста-Рика)

входит в число лидирующих, а в некоторых (Бразилия, Южная Африка, Финляндия) распространен весьма ограниченно, что характерно и для Минска. Также стоит отметить, что распространенность 3-го серотипа имеет тенденцию к увеличению после внедрения массовой иммунизации детей вакцинами, не содержащими антигены 3-го серотипа, — ПКВ7 и ПКВ10 [15]. Соответствие вызывающих ОСО серотипов с вакцинными также значительно отличается в разных регионах и составляет для ПКВ7 и ПКВ10 от 40—50% (США, Франция, Греция, Бразилия) до 80—95% (Испания, Южная Африка), а для ПКВ13 — от 60—80% (США, Франция, Греция, Бразилия, Коста-Рика, Израиль) до 80—100% (Австралия, Финляндия, Испания, Аргентина, Южная Африка).

Данных, полученных другими авторами в Беларуси по вызывающим у детей ОСО или синусит серотипам пневмококка, крайне мало. В исследовании 2013 г. описаны два штамма у детей в возрасте от 0 до 5 лет с ОСО, один из которых был отнесен к серотипу 6В, а другой — к 19F, что соответствует описанным нами серотипам [24].

Данные, полученные в 2011 г. при исследовании 39 штаммов у детей с ОСО от 0 до 5 лет из различных регионов России [25], свидетельствуют о том, что наиболее часто выделялись следующие серотипы/серогруппы: 19-я (31% от общего числа штаммов), 3-й (10,2%), 14-й (7,7%), 15-я, 23-я, 4-й, 6-я (по 5,1%), 8-й, 9-я, 20-й, 22-я (по 2,5%) и прочие невакцинальные серотипы (20,7%), а совпадение вакцинных и циркулирующих серотипов составило 56,5% для ПКВ7, ПКВ10 и 66,7% для ПКВ13. Превалирование 19-й серогруппы полностью совпадает с полученными нами данными (если учитывать совместную распространенность серотипов 19F и 19А). Однако распространенность 14-го серотипа значительно выше в Минске, чем в России: 31,8% из 66 штаммов vs. 7,7% из 39 штаммов, $p(F)=0,0041$. Также в исследовании установлена значительно более низкая доля невакцинальных серотипов: 3,03% из 66 штаммов vs. 33,3% из 39 штаммов, $p(F)<0,0001$, что, в свою очередь, обуславливает серьезные отличия в соответствии циркулирующих и вакцинных серотипов: в Минске совпадение спектров значительно выше, чем в России как для ПКВ7 ($P=0,0399$), ПКВ10 ($P=0,0091$), так и для ПКВ13 ($P<0,0001$).

Наиболее подробно серотиповый состав пневмококков, вызывающих ОСО у детей в Санкт-

Петербурге, описан в исследовании, характеризующем 158 штаммов пневмококка, вызвавших заболевание в 2011—2012 гг. [19]. Наиболее часто встречались серотипы/серогруппы: 19F (24,7%), 3-й (18,4%), 9N/9L, 6-я, 23F, 19A, 14-й, 9V/9A, 18-я, а также 22,1% нетипируемых. Было отмечено снижение этиологического значения серотипа 19F с увеличением возраста в группах пациентов: от 0 до 2 лет (44,8%), от 2 до 5 лет (20,0%), от 5 до 18 лет (15,0%) и увеличение распространенности 3-го серотипа: 14,3% в младшей возрастной группе и 20% — в старшей. Следует отметить, что данные особенности только частично наблюдались в настоящем исследовании (распространенность 3-го серотипа в старшей возрастной группе у пациентов с ОСО была выше, чем в остальных группах). Совпадение вакцинных и циркулирующих серотипов отличалось в зависимости от возраста пациентов и составило для ПКВ7 и ПКВ10: 63,2% в группе от 0 до 2 лет, 42,5% в группе от 2 до 5 лет, 32,5% в группе от 5 до 18 лет, а для ПКВ13 — 79,0%, 66,3% и 55,0% соответственно. Таким образом, с увеличением возраста пациентов с ОСО соответствие серотипов планомерно снижалось. В нашем же исследовании, наоборот, для ПКВ7 и ПКВ10 в группе пациентов от 0 до 2 лет соответствие серотипов оказалось ниже, чем в группе от 2 до 5 лет (хотя эти различия не являются статистически значимыми), а для ПКВ13 наблюдалось примерно одинаковое высокое соответствие циркулирующих и вакцинных серотипов во всех группах пациентов с ОСО. В целом же соответствие серотипов вакцинным в Санкт-Петербурге значительно ниже такового в Минске. Также распространенность серотипа 19A в Минске значительно выше: 10,6% из 66 штаммов vs. 3,2% из 158 штаммов, $p(F)=0,0445$.

По данным недавно проведенного исследования в Москве по изучению 67 штаммов, наиболее часто ОСО у детей от 0 до 5 лет вызывали серотипы 19F (25,4%), 3-й (17,9%), 6В (13,4%), 14-й (7,5%), 19A (7,5%), 23F (6,0%), а соответствие вакцинным серотипам составляло до 61% для ПКВ7 и ПКВ10 и более 90% для ПКВ13 [8]. Таким образом, наши данные отличаются значительно большей распространенностью 14-го серотипа (31,8% из 66 штаммов vs. 7,5% из 67 штаммов, $p(F)=0,0004$) и меньшей распространенностью 3-го (6,1% из 66 штаммов vs. 17,9% из 67 штаммов, $p(F)=0,0595$), а в остальном серотиповый пейзаж совпадает. Соответствие циркулирующих и вакцинных серотипов в исследовании пол-

ностью совпадает с нашими данными для ПКВ13, немного ниже (но достоверно не отличается) для ПКВ7 ($P=0,0673$) и значительно ниже только для ПКВ10 ($P=0,0146$). Таким образом, серотиповый состав пневмококков, вызывающих ОСО в Москве, наиболее близко соответствует штаммам, описанным в нашем исследовании.

Таким образом, серотиповый пейзаж штаммов пневмококка, выделенных у детей с ОСО в Минске, характеризуется высокой однородностью и преимущественным распространением вакцинных серотипов (14-й, 19F, 19A, 9V/9A, 6A/6B, 3-й, 23F, 18C/18F/18B/18A и 7F/7A), что обеспечивает высокие уровни соответствия в 76—97% случаев спектру серотипов современных конъюгированных вакцин, используемых для профилактики ПИ.

Выявлены некоторые возрастные особенности серотипового состава пневмококков, вызывающих ОСО у детей в Минске. Распространение серотипа 19A более характерно для младшей возрастной группы от 0 до 2 лет, 3-го серотипа — для старшей возрастной группы от 5 до 18 лет.

Региональные географические особенности серотипового состава штаммов пневмококков, выделенных у детей с ОСО в Минске, заключаются в более широком распространении серотипов 14-го и 19A и более ограниченном распространении 3-го серотипа, чем в соседних регионах и большинстве стран в глобальном масштабе.

Беспокойство вызывает высокое распространение среди детей с ОСО входящего в состав только одной из вакцин серотипа 19A — особенно явно это наблюдается в наиболее уязвимой для пневмококка младшей возрастной группе от 0 до 2 лет (18,5% из 27 пациентов). Обычно штаммы данного серотипа характеризуются высокими уровнями устойчивости к антибиотикам и более высокой тяжестью вызываемых ими инфекций [14] и демонстрируют преимущественное распространение в регионах, где была начата массовая иммунизация детей с использованием ПКВ7 или ПКВ10 [26]. Широкое распространение серотипа 19A редко характерно для регионов, где массовая иммунизация не проводилась, и, вероятно, является географической особенностью Минска, что также подтверждается наличием достоверных различий в распространенности этого серотипа по сравнению с Россией.

Обнаружены достоверные статистические различия в соответствии серотипов, вызывающих ОСО у детей и входящих в состав вакцин, между

ПКВ13 и ПКВ10, а также между ПКВ13 и ПКВ7. Такие различия обнаружены при анализе как всей группы пациентов детского возраста, так и подлежащей вакцинации и наиболее уязвимой для пневмококка группы пациентов в возрасте от 0 до 2 лет.

Серотиповый состав штаммов пневмококка, выделенных у детей с синуситами в Минске, характеризуется высоким разнообразием с циркуляцией как вакцинальных (6A/6B, 7F/7A, 14-й, 19A, 19F и 23F), так и невакцинальных (9N/9L, 15A/15F, 22F/22A, 31-й и 33F/33A/37) серотипов, что определяет значительно более низкие уровни соответствия в 36—50% спектру серотипов конъюгированных вакцин. Ввиду отсутствия в литературе убедительных данных о наличии эффекта вакцинации в отношении заболеваемости синуситами среди детей низкие уровни соответствия серотипов вакцинных и вызывающих синуситы у детей в Минске не должны являться причиной ложных суждений о возможной недостаточной эффективности вакцинации в отношении данной нозологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watson D., Musher D., Jacobson J., Verhoef J. A. // *Clin. Infect. Dis.*— 1993.— Vol. 17.— P. 913—924.
2. Calix J., Nahm M. // *J. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 202, № 1.— P. 29—38.
3. Сидоренко С. В. // *Вопросы современной педиатрии.*— 2009.— Т. 8, № 3.— С. 82—87.
4. Hausdorff W., Bryant J., Paradiso P., Siber G. // *Clin. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 30.— P. 100—121.
5. WHO // *Wkly Epidemiol. Rec.*— 2007.— Vol. 82, № 12.— P. 93—104.
6. Siira L., Jalava J., Tissari P., et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2012.— Vol. 31, № 5.— P. 867—871.
7. Jones R., Sader H., Mendes R., Flamm R. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 2013.— Vol. 75, № 1.— P. 107—109.
8. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Иваненко А. М. и др. // *Вопросы диагностики в педиатрии.*— 2013.— № 3.— С. 5—13.
9. Klein J. // *Vaccine.*— 2000.— Vol. 19 (Suppl. 1).— P. 2—8.
10. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians // *Pediatrics.*— 2004.— Vol. 113, № 5.— P. 1451—1465.
11. Teele D., Klein J., Rosner B. // *J. Infect. Dis.*— 1989.— Vol. 160, № 1.— P. 83—94.
12. Vergison A., Dagan R., Arguedas A., et al. // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10, № 3.— P. 195—203.
13. Jacobs M., Dagan R., Appelbaum P., Burch D. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1998.— Vol. 42, № 3.— P. 589—595.
14. Pichichero M., Casey J. // *JAMA.*— 2007.— Vol. 298, № 15.— P. 1772—1778.
15. McEllistrem M., Adams J., Patel K., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 40, № 12.— P. 1738—1744.
16. WHO // *WHO Manual.*— Geneva, 2011.
17. Pai R., Gertz R., Beall B. // *J. Clin. Microbiol.*— 2006.— Vol. 44, № 1.— P. 124—131.
18. Carvalho M., Pimenta F., Jackson D., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2010.— Vol. 48, № 5.— P. 1611—1618.
19. Лобзин Ю. В., Сидоренко С. В., Харун С. М. и др. // *Журн. инфектологии.*— 2013.— Т. 5, № 4.— С. 36—42.
20. Fenoll A., Jado I., Vicioso D., et al. // *Acta Paediatr. Suppl.*— 2000.— Vol. 89, № 435.— P. 44—50.
21. Германенко И. Г., Томашева Т. Л., Лисицкая Т. И. и др. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 1.— С. 11—14.
22. Revai K., Dobbs L., Nair S., et al. // *Pediatrics.*— 2007.— Vol. 119, № 6.— P. 1408—1412.
23. Rodgers G., Arguedas A., Cohen R., Dagan R. // *Vaccine.*— 2009.— Vol. 27, № 29.— P. 3802—3810.
24. Муравьев А. А., Чагарян А. Н., Братусь Е. В. и др. // *Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.*— 2013.— Т. 15, № 2.— С. 147—158.
25. Козлов Р. С., Чагарян А. Н., Козлова Л. В., Муравьев А. А. // *Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.*— 2011.— Т. 13, № 2.— С. 177—187.
26. Pai R., Moore M., Pilishvili T., et al. // *J. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 192, № 11.— P. 1988—1995.

Поступила 28.09.15.

SEROTYPIC CHARACTERISTIC OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS ISOLATED FROM CHILDREN WITH ACUTE OTITIS MEDIA AND SINUSITIS

A. V. Davydov, L. P. Titov, N. L. Klyuiko, V. V. Gurinovich

Objective. Molecular-genetic characterization of pneumococcus circulating among Minsk children with acute otitis media and sinusitis was made basing on the isolates serotyping.

Materials and methods. The study included 66 clinical pneumococcus strains isolated from children with acute otitis media and 14 strains isolated from children with sinusitis. Classic bacteriologic methods as well as the molecular-genetic technique (real time PCR, multiplex PCR) were used to confirm the species of the strain and to genotype aiming at determining the strain serotype.

Results. The pneumococcus strain serotype composition was determined for Minsk children with acute otitis media and sinusitis, and the age associated specificities were characterized. The circulating strains serotypes pattern was compared with that in the neighbor regions and with the globally spread serotypes. The indices evidencing about the circulating serotypes coincidence with those included in the current pneumococci conjugated vaccines were identified.

Conclusion. The serotype pattern of the pneumococcus strains isolated from children with otitis was found to be characterized by a high homogeneity and prevailing of the wide spread vaccine serotypes (14th, 19F, 19A, 9V/9A, 6A/6B, 3rd, 23F, 18C/18F/18B/18A, 7F/7A) providing a high level of correspondence to 76—97% of serotypes in the conjugated vaccines. The regional geographic specificities consisted in a wider spread of the 14th and 19A serotypes and a limited circulation of the 3rd serotype as compared with the neighbor regions and most world countries. The serotype composition of the pneumococcus strains isolated from children with sinusitis was characterized by a high variety when both the vaccine (6A/6B, 7F/7A, 14th, 19A, 19F, and 23F) and non-vaccine (9N/9L, 15A/15F, 22F/22A, 31th, and 33F/33A/37) serotypes were found to circulate determining much lower levels of correspondence of 36—50% to the conjugated vaccines serotypes.

Key words: pneumococcal infection, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus serotypes, acute otitis media, sinusitis, pneumococcal conjugated vaccines.

Адрес для корреспонденции:

Давыдов Александр Владимирович
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филомонова, 23; сп. тел. (8-017) 267-80-64.



В. К. САВЧЕНКО

ВКЛАД ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА И ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ СОЦИУМА

Институт философии НАН Беларуси

На основе изучения материалов ВОЗ, ЮНЕП и научных публикаций европейских и американских исследователей представлен анализ ситуации, возникшей в здравоохранении развитых стран в связи с быстрым развитием геномной медицины, загрязнением среды обитания и изменением климата. Здоровье социума базируется на состоянии его генофонда, образе жизни и существующей системе здравоохранения. Постепенно усугубляются глобальный экологический кризис и загрязнение среды обитания, что повышает темп мутирования генов и негативно влияет на здоровье населения. Большое влияние на динамику заболеваемости оказывают уровень загрязнения воздуха, воды, продуктов питания и санитарное состояние территорий. Глобальные изменения климата также влияют на заболеваемость населения. Ухудшение экологии и адаптация геномов патогенных агентов к лекарствам и антибиотикам привели к неожиданным вспышкам эпидемий известных болезней и возникновению новых. Расшифровка генома человека позволила углубить понимание генетической программы организма и процессов патогенеза на молекулярном уровне. Это открывает новые пути для развития персональной и регенеративной медицины, совершенствования технологий лечения многочисленных болезней, синтеза новых эффективных лекарств. Все это требует осмысливания и адаптации существующих систем здравоохранения к возникающим вызовам и открывающимся новым возможностям.

Ключевые слова: геном человека, загрязнение воздуха и воды, изменение климата, миграция, заболеваемость населения, новые болезни, персональная медицина, эффективность лекарств.

Здоровье социума как показатель его благополучия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понятие «здоровье человека» кроме отсутствия заболеваний и физических недостатков включает также полное его телесное, душевное и социальное благополучие. Важную роль для формирования здоровья социума и его благополучия играют благоприятная среда обитания и социальная защищенность. Античные врачи утверждали, что в здоровом теле проявляется

здоровый дух. После секвенирования генома человека мы стали понимать, что здоровые тело и дух развиваются на основе здорового генома и благоприятной экологической и социальной среды. Многочисленные нити связывают человека с биосферой и социосферой, которые вместе служат фундаментом его гармонического развития и счастья как метафизической цели жизни. Здоровье же социума базируется на его генофонде, здоровом образе жизни и развитой системе здравоохранения.

Вид человека разумного появился в биосфере значительно позже других видов млекопитающих и обезьян. Законы эволюции биосферы способствуют выживанию видов, более приспособленных к среде, и влияют на исчезновение менее приспособленных. Показатель приспособленности видов указывает на способность их геномов изменяться и адаптироваться к постоянно меняющимся условиям жизни в биосфере. В качестве количественного показателя приспособленности видов к среде обитания выступает репродуктивный успех отдельных особей и локальных популяций, находящий суммарное отражение в динамике их численности. Существуют также вероятностные показатели сохранения видов в биосфере или их исчезновения. Отметим, что число исчезнувших из биосферы видов на много порядков превосходит число существующих в настоящее время.

Исчезновение видов связано с резкими изменениями планетарного климата, оледенениями, опустыниванием, наводнениями, цунами, эпидемиями, увеличением мутационного груза и постепенным генетическим вырождением. С возникновением человеческой цивилизации мы постепенно на основе накопленных знаний совершили неалитическую революцию и сумели обеспечить растущее население продуктами питания растительного и животного происхождения. Усовершенствованными плодами этой агротехнической революции мы до настоящего времени пользуемся, хотя голод на планете окончательно не побежден [1].

Вторым важным достижением нашей цивилизации было создание системы здравоохранения, что позволило снизить высокую детскую смертность и увеличить продолжительность

жизни населения. Инфекционные болезни в прошлом в ходе внезапно возникавших эпидемий уносили огромное количество жизней, резко снижая численность населения на огромных территориях. Европа теряла население в ходе масштабных эпидемий холеры и оспы. Открытие антибиотиков в середине прошлого века позволило обуздать инфекционные болезни, но напряженная гонка между эволюционирующими видами патогенных организмов и поиском новых эффективных антибиотиков продолжается до настоящего времени. Борьба с патогенами способствовала сужению и даже освобождению экологических ниш в биосфере. Однако в результате начали появляться мутантные штаммы и возникли новые болезни, такие, например, как СПИД, вызываемый ВИЧ.

В результате индустриальной революции наша цивилизация значительно расширила планетарный метаболизм и внесла в трофические цепи множество естественных и синтетических химических соединений, создала источники и генераторы ионизирующих и электромагнитных излучений, источники шума, расширила производство и потребление наркотических и других вредных для здоровья нейромодификаторов. Под влиянием деятельности человека биосфера начала менять традиционные устойчивые биогеохимические циклы и стала деградировать более быстрыми темпами под напором техносферы, сокращая пространство для здоровой жизни. Постепенно возник и усугубляется глобальный экологический кризис. Ускорение темпов жизни в социуме с ее конкурентной средой вызвало увеличение частоты стрессовых ситуаций, возникновение депрессий, часто заканчивающихся трагически. В результате загрязнения воды, воздуха и почвы начался быстрый рост частоты наследственных, психических и раковых заболеваний, что предъявляет новые требования к системе здравоохранения для противодействия этим тенденциям.

Эти нежелательные явления затронули не только состояние физического здоровья отдельных индивидов, но и их репродуктивную способность. В результате повысилась частота бесплодных браков в популяции. В сочетании с неблагоприятными социальными процессами это привело к демографическим проблемам воспроизводства населения, особенно в Европе. Известно, что качество окружающей

среды наряду с показателями валового внутреннего продукта на душу населения и величиной свободного времени существенно влияют на состояние здоровья социума и качество его жизни. Динамика здоровья популяции зависит как от накопления генетического груза, так и от изменения состояния окружающей человека среды, причем между ними наблюдается взаимная корреляция. В здоровой окружающей среде, включая производственную, наблюдается более низкая частота наследственных, инфекционных и психических заболеваний, а это значит, что снижаются как общественные, так и семейные издержки на охрану здоровья и борьбу с болезнями. Для оценки состояния окружающей среды и совместного влияния ее физических, химических и биологических факторов на здоровье социума проводится мониторинг уровня загрязнения ее основных компонентов — воды, воздуха, почвы и продуктов питания. Каждая страна устанавливает предельно допустимые уровни загрязнения компонентов среды обитания и в случае их превышения выявляются источники загрязнений и принимаются меры для снижения их эмиссии с целью восстановления экологической безопасности для населения [2].

Европейский региональный офис ВОЗ кроме выявления прямого влияния на здоровье населения факторов химического, биологического, радиационного и шумового загрязнения среды обитания учитывает также широкий спектр влияний социальных и культурных факторов, включая социальную защиту, издержки процесса урбанизации, планировку территорий населенных пунктов, разъединение промышленных и жилых зон, наличие и доступность зон отдыха и рекреации, торговых центров и функционирование транспортных систем. Рациональная организация экологических, социальных и психологических аспектов бытия человека и повышение качества жизни положительно сказываются на состоянии здоровья социума.

Здоровая окружающая среда позитивно влияет на здоровье и благополучие населения, однако эта взаимосвязь довольно сложна из-за различной восприимчивости и устойчивости отдельных организмов к воздействию загрязнителей. Поэтому при установлении предельно допустимых концентраций (ПДК) химических веществ и физических уровней (ПДУ)

воздействий на людей в Европе ориентируются на принцип предупреждения и подстраховки. Важную роль играет контроль за соблюдением установленных допустимых норм и эффективное реагирование в случае их несоблюдения.

Наиболее изучено влияние на здоровье загрязнений воздуха, низкого качества питьевой воды и санитарного состояния [3], менее — воздействие химических загрязнителей в связи с ускоряющимся увеличением числа вновь синтезированных веществ и возможностей синергии различных вредных воздействий. Масштабы шумового загрязнения также возрастают и негативно влияют на здоровье. Изменение планетарного климата, потери биоразнообразия, деградация земель, разрушение озонового слоя, кислотные дожди оказывают воздействие на здоровье людей. В результате в европейском регионе возрастает частота возникновения ОРЗ и сердечно-сосудистых заболеваний, астмы и аллергии, различных форм рака, а также репродуктивных и психосоматических нарушений. От смога с мелкими взвешенными частицами и примесей наземного озона ежегодно в европейских странах преждевременно умирают около 348 000 человек, а у остальных людей средняя продолжительность жизни сокращается примерно на 1 год.

Загрязнение воздуха и здоровье. Городской транспорт выступает в качестве основного источника загрязнения воздуха и шума. Около 20% населения Европейского союза страдают от воздействия шума, уровень которого рассматривается как чрезмерный и ведущий к падению настроения, возрастанию раздражения, нарушению сна и другим негативным воздействиям на здоровье. Смесь химических загрязнителей в невысоких концентрациях, но на протяжении длительного времени способна оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Особенно это касается таких соединений, как полихлорные бифенилы, хлорфторуглероды, а также некоторые строительные материалы, например асбест, которые способны оказывать вредное воздействие даже после того, как их производство было остановлено, но они использовались при строительстве ранее.

По данным ЮНЕП, от 25 до 33% заболеваний населения связаны с загрязнением внешней среды. В различных городах России этот показатель колеблется в пределах 20—40% и

при сохранении существующих тенденций может увеличиться до 50—60%, что уже наблюдается в северных и на промышленно развитых территориях. До 70% населения России проживает в населенных пунктах, в которых загрязнение воздуха превышает ПДК. Ежегодно вырабатывается до 7 млрд тонн твердых отходов, из которых перерабатывается только 28%, поэтому общий объем токсичных отходов достигает уже около 80 млрд тонн. В связи с этим борьба с вредными для экологии промышленными выбросами приобретает приоритет. Транспорт и энергетика являются крупными загрязнителями среды обитания человека. Европейский союз ставит задачу к 2020 г. на своей территории снизить эмиссию парниковых газов на 20%, увеличить долю возобновляемой энергии на 20%, улучшить энергосбережение на 20%, что будет способствовать оздоровлению экологии человека.

Список опасных для здоровья химических соединений постепенно обновляется, их присутствие в окружающей среде ставится на постоянный контроль. Однако в окружающей среде содержится много угроз, которые не являются хорошо изученными и понятными. К ним относятся источники электромагнитных полей, фармацевтические и физиологически активные препараты, биологические векторы для инфекционных болезней и сами быстро эволюционирующие патогены. Для оценки таких угроз предлагается создавать системы раннего оповещения, что способно сократить время от их выявления в окружающей среде до принятия эффективных контрмер.

Угрозу для здоровья социума представляют крупные промышленные аварии и естественные катаклизмы, такие как наводнения, засухи, пожары, тепловые волны, землетрясения. Негативные последствия непредвиденных природных экологических угроз усугубляются как их внезапностью, так и неготовностью социума им противостоять. Негативный вклад могут внести последствия непродуманной человеческой деятельности, которая способна вызывать сокращение лесных площадей, потери биологического разнообразия и изменения климата.

Леса и зеленые зоны вокруг городов улучшают нашу экологию, очищают воздух, воду, почву, регулируют гидрологический режим и климат, снабжают кислородом и положительно воздействуют на настроение, повышают работо-

способность. Зеленые оазисы в городах и поселках особенно необходимы для детей, но также для взрослых и пожилых людей. Зеленая архитектура в городах и зеленые зоны отдыха являются необходимым компонентом здорового стиля жизни и способствуют снижению заболеваемости населения. Три четверти европейцев сейчас живут в городах и на урбанизированных территориях с парками, озелененными дворами и улицами. Все затраты в этой области, безусловно, окупаются. Встает вопрос, насколько же окупаются затраты на производство электроэнергии, которая является хлебом современной индустрии и мотором всей экономики, но одновременно она увеличивает как локально, так и глобально экологические риски нашей цивилизации. Как сравнивать и взвешивать экологические риски ядерной, тепловой и возобновляемой энергетики при выборе путей для построения нашего будущего?

Сторонники ядерной энергетики указывают на то, что тепловые электростанции являются поставщиками парниковых газов в атмосферу и таким образом способствуют изменению конфигурации климатических зон, а также выбросу в атмосферу твердых частиц углерода, опасных для здоровья. Экологические противники ядерной энергетики указывают на то, что после Чернобыля и Фукусимы стало понятным, что безопасных атомных электростанций не существует. В Чернобыле не удалось остановить взрыв водорода на четвертом реакторе, а в Фукусиме один за другим взорвались все четыре реактора. Эти взрывы сопровождалась выбросами в окрестностях станции летучих радионуклидов йода и цезия, а также тяжелых долгоживущих радионуклидов. Радиоактивный йод повлиял на увеличение частоты раковых заболеваний щитовидной железы, а радионуклиды цезия распространились на обширные территории и вошли в пищевые цепи, вызвав различные заболевания у населения [4—6].

Общественный шок, вызванный этими техногенными катастрофами, повсеместно приостановил строительство атомных электростанций. В Японии работа всех атомных электростанций была остановлена для проверки систем безопасности, в настоящее время начинается их запуск. Германия поставила задачу постепенно отказаться от ядерной энергетики путем развития безопасных возобновляемых

источников энергии и использования тепловых станций. Во Франции поставили задачу снизить удельный вес ядерной энергетики с 70 до 50%. Под влиянием энергетического голода шок постепенно проходит. Великобритания и Беларусь объявили о начале строительства двух атомных реакторов каждая, несмотря на возникающие экологические риски [7].

Накопленный международный опыт указывает на прямую зависимость состояния здоровья социума от состояния окружающей среды и доступности для населения службы медицинских технологий. Международная кооперация в деле сохранения окружающей среды, предотвращения ее деградации и дальнейшего загрязнения способна облегчить выход из глобального экологического кризиса. Подобно тому, как ранее удалось запретить испытание ядерного оружия в трех средах (в воздухе, на поверхности и под землей) на основе международного согласия, так теперь предстоит остановить процессы потепления планеты, загрязнения ее поверхности и безвозвратных потерь биоразнообразия.

Загрязнение воды и здоровье. Вода наряду с воздухом является основой жизни, и каждое живое тело содержит главным образом воду — до 70% от его веса. Без воды нельзя представить процессы метаболизма, лежащие в основе жизнедеятельности. Планета богата водными ресурсами: около 75% ее поверхности занимают океаны, моря, озера, реки, снежные покровы и ледники, много воды находится под землей и в атмосфере. Но пресной воды совсем немного, поэтому питьевую воду называют голубым золотом, а ее единственные источники — пресные водоемы, главным образом озера и реки. Огромные запасы пресной воды нашей планеты находятся в ледовом панцире Гренландии и озере Байкал. В ходе урбанизации, индустриализации и модернизации аграрной сферы гидросфера планеты начала подвергаться загрязнению солями тяжелых металлов, детергентами, пестицидами, которые отрицательно влияют как на здоровье населения, так и на состояние естественных экосистем и их обитателей.

С поверхности земли дождями смываются нитраты и фосфаты, содержащиеся в удобрениях, а также ядовитые пестициды, органические отходы крупных животноводческих комплексов, канализационные стоки городов и индуст-

риальных территорий с их «коктейлями» загрязняющих воду соединений. Затем эти загрязнители через водотоки попадают в реки и озера и с водой поступают в трофические цепи растений, животных и человека. Кроме химических соединений в воде присутствуют и биологические возбудители — болезнетворные бактерии и вирусы, которые нарушают работу желудочно-кишечного тракта, вызывают аллергию, осложняют функции печени и почек. Кроме того, следует принимать во внимание и тот факт, что качество питьевой воды и водных рекреационных зон находится в непосредственной зависимости от природных и климатических условий территорий и непосредственно сказывается на продолжительности жизни и состоянии здоровья населения.

Строительство и содержание очистных сооружений требует финансовых ресурсов, но является необходимым для поддержания удовлетворительного санитарного состояния систем водоснабжения и зон рекреации, а также оздоровления воздушного бассейна городов. Подсчитано, что миллиарды евро, потраченные на оздоровление окружающей среды Европы, способны принести в шесть раз большие экономические выгоды за счет сохранения здоровья населения. В этом отражаются преимущества превентивного подхода к стратегии поддержания здоровья населения через защиту и сохранение здоровой окружающей среды [8].

В Европе главными источниками загрязнения пресной воды выступают аграрная деятельность человека и урбанизированные территории с промышленным производством. С полей поступают стоки, несущие соединения азота и фосфора из внесенных удобрений, пестициды, органику, патогенные микроорганизмы из животноводческих комплексов и овощехранилищ. Эти загрязнения в растворенном виде попадают в продукты питания и воздействуют на здоровье человека. Поэтому разрабатываются и осуществляются комплексные меры по снижению вредного воздействия сельского хозяйства на водные ресурсы и их защите от эвтрофикации, вызываемой поступлением удобрений и последующим бурным размножением водорослей.

С урбанизированных территорий поступает широкий спектр загрязнений, включающий разнообразные промышленные и бытовые химические соединения, окислы и соли тяжелых

металлов, фармакологические продукты, пестициды, микроорганизмы из сточных вод. Принимаются меры по обеззараживанию сточных вод с помощью очистных сооружений и рационализации их функционирования с целью экономии энергетических ресурсов. Штормовые наводнения в городах смывают с поверхности и переносят в коллекторы большие количества загрязняющих воду субстанций. Постоянный контроль над уровнем загрязнения водных источников и своевременного принятия неотложных мер защиты требуют финансовых ресурсов из коммунального бюджета.

Эвтрофикация отрицательно сказывается на качестве воды и нарушает нормальное функционирование водных экосистем. Принимаются меры по удалению фосфорных соединений из сточных вод во время их очистки и запрету на производство детергентов, содержащих этот элемент. За последние десятилетия это позволило снизить уровень фосфора в водных источниках, однако пока не удается полностью перекрыть путь его поступления в водную среду через диффузию.

За последнее время удалось снизить концентрацию нитратов в речных стоках многих европейских рек, однако их достаточно для того, чтобы накапливаться в таких количествах в прибрежных принимающих водах, чтобы начался процесс их эвтрофикации. Разные европейские страны отмечают угрожающее повышение концентрации нитратов в подземных водах. В большинстве европейских рек зафиксировано снижение уровня органических загрязнений, однако в последние годы этот процесс приостановился. За два десятилетия экологическая обстановка в континентальных водоемах для купания значительно улучшилась и около 89% таких водоемов стали отвечать санитарным нормам.

Приток поллютантов в европейские пресноводные водоемы отрицательно сказался на функционировании этих экосистем и вызвал потери водных флоры и фауны. Пестициды и соли тяжелых металлов обладают токсическим эффектом для биоты, а в наиболее грязных водах возникла смесь различных загрязнителей с синергетическим эффектом. В дополнение к эвтрофикации некоторые химические соединения с эндокринным воздействием послужили триггером для процесса феминизации рыб мужского пола, что отрицательно сказывается на

фертильности и воспроизводстве численности популяций. Большинство вредных для биоты загрязнений в конечном счете попадают в прибрежные воды принимающих морей и вызывают там аналогичные изменения прибрежных экосистем. Ухудшение качества воды в реках и водоемах способно также отрицательно влиять и на здоровье людей через различные пути водопользования.

В настоящее время 1,1 млрд человек в мире не имеют доступа к источникам качественной воды, а 2,4 млрд не пользуются современными санитарными службами. Кроме того, сотни миллионов людей вынуждены использовать источники воды, зараженные биологическими и химическими загрязнителями. Такая вода вызывает различные желудочно-кишечные болезни и является основной причиной заболеваемости и смертности населения, причем особенно страдают от диареи дети в возрасте до 5 лет. Общая заболеваемость населения составляет около 4 млрд случаев в год, причем примерно 30% болезней возникает за счет зараженной и загрязненной воды.

Существует много причин для такого состояния здоровья населения. Жители сельских районов и территорий, охваченных конфликтами, не имеют современной инфраструктуры для поддержания гигиенических и санитарных стандартов или разрушили их. Возникли огромные массы беженцев, вынужденных жить в палаточных городках с минимальной инфраструктурой для поддержания санитарии и гигиены. С другой стороны, быстро растущая урбанизация создает дополнительную нагрузку на уже существующие в городах системы водоснабжения и санитарии, в результате чего снижается эффективность их работы и охват населения соответствующими бытовыми удобствами. В результате таких процессов возрастает заболеваемость населения.

Существует четыре пути переноса возбудителей болезней человека в процессе водоснабжения и водопотребления. Первый путь связан с организмами, обитающими в воде, а заражение происходит в процессе использования воды для питья и дальнейшей ингестии. Этот путь можно перекрыть дезинфекцией воды, принятием необходимых мер гигиены, обезвреживания и безопасного складирования бытовых отходов, развития и модернизации систем канализации. Второй путь связан с состояни-

ем гигиены, когда патогенные организмы передаются от бедного населения посредством личных контактов или смыывания фекалий и последующего попадания в желудок других людей. Этот путь может быть перекрыт с помощью совершенствования систем и навыков личной гигиены. Третий путь связан с инфицированием через кожные покровы в результате контакта с организмами, обитающими в водной среде. Этот путь можно перекрыть ограничением контактов людей с инфицированной водой, контролем численности популяции промежуточных хозяев патогенных организмов в водной среде, а также улучшением гигиены водных источников за счет ограничения поступления фекалий в них при смыве поверхностных вод. Наконец, четвертый путь патогенеза связан с укусами водных насекомых. Этот путь можно закрыть за счет разрушения мест размножения вредных водных организмов, обработки этих участков инсектицидами с целью снижения численности их популяций [9].

Соли тяжелых металлов, бактериальные и вирусные возбудители в воде ответственны за большинство желудочно-кишечных болезней. Бактериальные инфекции вызывают у человека холеру, брюшной тиф, гастроэнтериты; вирусы вызывают гепатиты и гастроэнтериты; паразиты — амебные дизентерии, криптоспоридиозы, дракункулезы. Заражение воды может происходить в открытых ее источниках, при транспортировке в контейнерах, хранении в домашних условиях и контакте с ней грязными руками. Для обеззараживания воды в открытых источниках и поверхностных стоках используют ее хлорирование. Заражение может происходить также в старых или поврежденных водопроводных сетях, за которыми необходим регулярный уход.

Для улучшения здоровья и условий жизни населения необходимо предпринимать любые усилия с целью обеспечения чистой водой и необходимой санитарией с одновременным принятием мер для оздоровления окружающей среды и предупреждения загрязнения источников водоснабжения. Это необходимо делать не только для того, чтобы снизить частоту заболеваемости около трети населения планеты, но и для того, чтобы повысить уровень его образования и экономического благополучия, с тем чтобы, наконец, вытащить массы людей из тисков бедности. Превентивные меры и уже извест-

ные и опробованные решения возникающих взаимосвязанных экологических и медицинских проблем с успехом могут быть использованы на локальном, национальном и региональном уровнях. Тогда малярия, инфекционная диарея, холера, гельминтозы, шистосоматозы, трахома, шигеллезы будут побеждены — в этом случае увеличатся шансы густонаселенных развивающихся стран на устойчивое развитие и повышение качества жизни населения [10].

Глобальные изменения и болезни. Деятельность человека, а также созданной им разветвленной техносферы вызвала глобальные изменения в планетарной системе, которые оказывают влияние на состояние здоровья населения, меняют ареал и экологию видов возбудителей и способствуют возникновению и распространению новых болезней. Планетарная система переживает изменение глобальных биогеохимических циклов, преобразование климатических зон, возрастание темпа потерь биоразнообразия, наблюдается загрязнение воздуха, воды и почвы отходами техносферы. Сокращаются покрытые лесом площади, расширяются аридные территории, ускоряются процессы опустынивания, разрушаются плодородные слои почвы, увеличивается частота наводнений, цунами, торнадо и других природных катаклизмов, а также промышленных и транспортных катастроф, не прекращаются разрушительные локальные вооруженные конфликты. Эти негативные явления угрожают стабильности биосферы и ее функции поддержания жизни, наблюдается эволюция и адаптация к антибиотикам геномов патогенных организмов, все чаще возникают глобальные эпидемии новых разновидностей гриппа и других болезней, возбудители расширяют свой ареал в биосфере, создавая угрозу для здоровья населения на новых континентах и регионах. Учитывая комплексный характер возникающих проблем с их экологическим, медицинским и социальным контекстом, необходимо разрабатывать системный междисциплинарный подход к их осмыслению, выработке эффективной стратегии противодействия возникающим угрозам и ее воплощения в жизнь.

Нас наиболее касаются проблемы изменения окружающей среды на европейском континенте и их влияние на состояние здоровья населения и распространение инфекционных заболеваний. Хотя в результате предпринимаемых

мер по защите окружающей среды за последние десятилетия наблюдаются положительные тенденции в направлении ее оздоровления во многих странах, однако не все проблемы получили свое решение и поэтому сохраняются угрозы в области экологической безопасности, требующие дальнейших коллективных усилий. Теперь приходит понимание негативных последствий таких угроз, в особенности ввиду их совпадений с мегатрендами глобальных изменений [8].

Это касается более глубокого понимания масштабов человеческой деятельности и ее негативного влияния на устойчивость экосистем, которая связана с недостатками существующих систем выявления рисков, принятия решений и эффективных действий по предотвращению нежелательных последствий. Перспективы для выполнения такой задачи являются неоднозначными, но существуют возможности для более адекватного реагирования на будущие изменения и возникающие риски. Необходимо улучшать эколого-технологическую информационную систему для выявления нарастающих угроз, позаботиться о перераспределении ресурсов с целью усиления деятельности по предупреждению возникающих экологических угроз и ликвидации их нежелательных последствий в случае их проявления. Для решения проблем следует принимать во внимание ряд уже выявленных положений.

Продолжающееся наращивание масштабов использования природного капитала и возрастающий поток получаемых услуг за счет природных экосистем в конечном счете способны подорвать основы европейской экономики и нарушить социальные отношения. В основе этого тренда лежит растущее использование природных ресурсов для удовлетворения расширяющихся нужд производства и потребления. Это неизбежно отрицательно скажется на состоянии окружающей среды и природных экосистем.

В европейских странах снижается выброс парниковых газов, и континент постепенно приближается к уровню выбросов, намеченных Киотским протоколом. Однако глобальное снижение этого показателя пока не позволит достигнуть запланированного среднего увеличения температуры планеты ниже 2°C. Поэтому необходимо увеличить коллективные усилия для достижения поставленной экологической

задачи с целью избежания дальнейшего изменения климата и адаптации к этому процессу.

В европейских странах создана внушительная сеть охраняемых территорий и заповедников с целью охраны биоразнообразия как на видовом, так и на экосистемном уровне. Однако продолжающийся процесс преобразования ландшафтов, деградации экосистем и потерь природного капитала указывает на то, что наш континент не достигнет поставленных задач по предотвращению потерь биоразнообразия. Для улучшения ситуации необходимо повысить приоритет сохранения биоразнообразия на всех уровнях, включая сельское и лесное хозяйство, рыболовство, региональное развитие и территориальное планирование.

Улучшение системы защиты окружающей среды и растущие экоинновации улучшили эффективность использования природных ресурсов и позволили ослабить связь между объемами использования ресурсов, выбросами и отходами производства в процессах экономического роста на отдельных территориях. Однако полное разъединение пока не достигнуто, особенно в жилищном хозяйстве. Это указывает на необходимость не только совершенствования производственных процессов, но также изменения масштабов потребления для уменьшения нагрузки на окружающую среду.

Улучшилось состояние окружающей среды, здоровья населения и повысилось качество жизни. Снизился уровень загрязнения воды и воздуха, однако это не распространяется на все водоемы и города. Обнаружилось загрязнение несколькими поллютантами, что создает угрозу долгосрочных негативных влияний на здоровье населения и требует более широких и продуманных действий против загрязнения среды обитания людей с обязательным использованием мер предосторожности.

Важным компонентом глобальных изменений является ускорение изменений климата. Межправительственная комиссия по изменению климата признала, что планетарный климат подвергается изменениям и этот процесс сопровождается повышением средней температуры, уровня мирового океана и учащением экстремальных явлений погоды. Эти изменения оказывают влияние на состояние экосистем, гидрологию, сельское хозяйство, социальное и экономическое развитие путем прямого или непрямого воздействия на здоровье населения.

Изменения окружающей среды и погодных условий способны различными путями оказывать влияние на популяции патогенных организмов, формирование и проявление ареала инфекционных болезней человека. Поэтому возникла необходимость разработать рекомендации для европейского региона с целью противодействия негативным тенденциям и угрозам здоровью [11].

Загрязнение окружающей среды и изменение климата оказывают влияние на возникновение болезней, вызываемых различными переносчиками: векторами патогенов, грызунами, водой, воздухом, пищей. Удалось установить, что некоторые болезни, переносимые векторами и грызунами, способны менять свой ареал под влиянием изменений температуры, погодных аномалий и сезонных изменений, а также таких изменений окружающей среды, как преобразование землепользования, нарушение экосистем, вырубка лесов, изменение гидрологического режима и потери биоразнообразия. Это касается таких арбовирусных заболеваний, как лихорадка денге, чикунгунья, лихорадка Западного Нила, потенциально малярии, а также затрагивает численность популяций и ареал грызунов — переносчиков инфекции.

Следует учитывать возможность импорта болезней, переносимых водой, таких как холера, а также вспышек инфекционных заболеваний, вызываемых смыванием продуктов жизнедеятельности. Это касается также других инфекций, вызывающих диарею. В группу риска входят пожилые люди, дети, социально маргинальные личности, путешественники в другие страны, а также лица с ослабленным иммунитетом и страдающие другими заболеваниями. Передача инфекций через пищу связана с поведением человека и соблюдением гигиенических требований, а также контактами между домашними и дикими животными, особенно в засушливые периоды.

Обострение астмы и других хронических легочных заболеваний является наиболее заметным влиянием климатических изменений на состояние дыхательных путей. Высокая встречаемость таких реакций делает их хорошими маркерами для изучения степени влияния изменений климата на здоровье населения.

Возникшая ситуация требует расширения компетенции врачей и органов здравоохранения для противодействия возникающим угрозам

здоровью населения со стороны глобальных изменений. Требуют развития такие направления, как наблюдение и мониторинг, а также исследования возникающих болезней с целью снижения рисков заболеть. Система мониторинга изменений климата уже существует, но она нуждается в расширении для охвата возникающих проблем инфекционных болезней. Следует направить усилия для выявления и оценки факторов риска и идентификации восприимчивых групп населения. Это позволит улучшить медицинское обслуживание населения и скорректировать его дальнейшее развитие. Обозначается необходимость улучшить подготовку специалистов и повышение их квалификации в области энтомологии, а также совершенствовать вертикальную медицинскую отчетность. Пока лишь небольшое количество инфекционных болезней в связи с изменением климата представляют определенные затруднения для немедленного реагирования системы здравоохранения. Желательно продолжить и углубить теоретические исследования в этой области и определить важнейшие проблемы, которые потребуют внимания в будущем, включая улучшение лабораторного обслуживания и совершенствование диагностики.

Изменение климата способно обострить уже существующие проблемы окружающей среды, в том числе загрязнение воды и воздуха, нарушение водоснабжения и общее санитарное состояние. Тепловые волны 2003 г. вызвали более 70 000 смертей в Европе, что указывает на необходимость адаптации к изменениям климата. К ним особенно восприимчивы пожилые люди и страдающие от уже имеющихся болезней — они и составляют особую группу риска. В урбанизированных районах с большой поверхностью поглощения и закрытой почвы воздействие тепловых волн может обостряться за счет недостаточного охлаждения ночью и слабых потоков воздуха.

По существующим оценкам, смертность среди европейского населения способна увеличиться на 1—4% при повышении температуры на 1°C относительно специфического местного уровня, вызывающего раннюю смерть. Поэтому ожидается, что в 2020 г. смертность от перегрева с учетом климатических изменений может достигнуть 25 000 случаев в год, главным образом в центральных и южных районах.

Между состоянием окружающей среды на европейском континенте и основными мегатрендами планеты существует связь, что указывает на возрастание системных рисков. Многие ключевые причины и тенденции изменений проявляют высокую степень взаимозависимости и могут быть выявлены, скорее, лишь через десятилетия, чем через годы. Причем многие из этих взаимосвязей и тенденций находятся за пределами непосредственно европейских влияний, но могут иметь важные воздействия и нести высокие риски для способности восстановления и устойчивого развития экономики и социальной сферы нашего континента. Поэтому постоянное изучение и выявление таких системных взаимовлияний и связанных с ними неопределенностей имеют важное значение для дальнейшего развития и эффективного управления природным капиталом и связанными с ним экосистемными сервисами для населения с целью поддержания его здоровья за счет минимизации груза экологических болезней [12].

Геном и новые болезни. Глобальные изменения состояния окружающей среды и планетарный экологический кризис оказали влияние на повышение темпов мутационного процесса в популяции человека и связанных с ним популяций возбудителей, что сказалось на ускорении их коэволюции. Ухудшение экологии человека и сужение экологических ниш патогенов в продолжающейся сжиматься биосфере, а также адаптация геномов возбудителей к лекарствам и антибиотикам привели к непредвиденным вспышкам эпидемий известных болезней и возникновению новых. Стратегия борьбы с возбудителями болезней сводится к локализации и контролю их экологических ниш, а не к полной элиминации их геномов из геносферы. В последнем случае нарушается установившийся баланс в геноценозах биосферы и невозможно заранее предвидеть, какой новый возбудитель способен занять освободившуюся экологическую нишу и будет способствовать развитию новой эпидемии.

Нам необходимо учесть уроки второй половины XX века, чтобы избежать серьезных событий в ближайшие десятилетия. Возникновение новых болезней не является исключительной угрозой для текущего столетия. В XIV веке возникла чума, или черная смерть, и выкосила около половины населения Европы, в XVI веке появился сифилис, в начале XX века — холера

и испанский грипп, который унес почти столько же жизней, как и Первая мировая война [13].

Возникновение и распространение новых болезней связано с усилением перемещения населения в связи с процессами глобализации. Европейцы стали массово посещать другие континенты, расширили список своих болезней. Ускорение темпов прироста населения планеты и возникновение мегаполисов с их перенаселенными бидонвилями, нищетой и антисанитарией способствуют возникновению эпидемий и возрастанию их масштабов. Вакцинация населения и широкое использование антибиотиков позволили контролировать распространение эпидемий. Но процесс адаптации возбудителей к новым условиям также ускорился, появились расы, устойчивые к антибиотикам. Большую роль в этом процессе сыграло использование антибиотиков в животноводстве для борьбы с болезнями и ускорения роста животных, особенно в рамках крупных животноводческих комплексов. При этом плазмиды устойчивости могут передаваться горизонтально от одного вида возбудителя к другому. Новые устойчивые расы могут распространяться по миру вместе с людьми со скоростью воздушных лайнеров и неожиданно проявлять свое действие на новых территориях.

Загрязнение воздуха и воды химическими соединениями и пестицидами создает благоприятные условия для снижения иммунитета населения и распространения болезней, включая раковые. Медицинские технологии сумели продлить жизнь людей и этим способствовали старению населения и увеличению числа хронических заболеваний. Снижение частоты сердечно-сосудистых, онкологических и дегенеративных болезней старости способно увеличить среднюю продолжительность жизни примерно на 20 лет, приближая ее к 100-летнему возрасту. В настоящее время люди умирают раньше из-за инфекционных болезней и депрессии иммунной системы, например от увеличения частоты легочных заболеваний. Существующие методы тепловой стерилизации способствуют естественному отбору термостойких форм бактерий, вирусов, прионов, что привело к возникновению устойчивых болезнетворных патогенов, которые ответственны за увеличение смертности в госпиталях.

В результате адаптации и эволюции стали появляться более коварные виды вирусных

возбудителей, способных обходить систему иммунной защиты. Это, прежде всего, ретровирусы, которые переносятся при контактах, затем встраиваются в геном человека и в результате становятся недостижимы для его иммунной системы. Ретровирусы делятся на экзогенные, или перенесенные в клетки человека извне, и эндогенные, которые вошли в геном ранее в процессе эволюции и в настоящее время присутствуют в нем в пассивном или спящем состоянии. Наиболее значимым примером экзогенной инфекции является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). СПИД как опасная болезнь проявился в 1970-х годах сначала в развивающихся странах Африки, а затем распространился на территориях как развитых стран Европы и Америки, так и густонаселенных стран Азии. Шприцы многократного использования, переливание крови, сексуальные отношения с разными партнерами внесли свой вклад в распространение этого заболевания.

Противостояние эпидемии осложняется тем, что этот вирус представляет собой мутант, который оказался устойчивым к антивирусным препаратам и способен подавлять систему иммунитета. В настоящее время предложена более эффективная технология тритерапии болезни, продолжается поиск эффективных вакцин, ведется просвещение населения о путях передачи ВИЧ и мерах защиты против инфицирования. Поиск еще более эффективных лекарств требует увеличения финансовых ресурсов. Во Франции, например, проводятся благотворительные концерты на телевидении с целью сбора средств среди населения как для помощи больным СПИДом и онкологическими заболеваниями, так и для финансовой поддержки научных исследований этих важных направлений медицины.

Геном человека сформировался на протяжении последних 200 000 лет эволюции, и в результате горизонтального переноса ДНК в нем сохранилось много псевдогенов, транспозонов, ретровирусов, фрагментов бактериальных геномов. Этот груз цитогенетических взаимодействий геномов разных видов на протяжении прошлых эпох отражает процесс обогащения растительной диеты человека более питательными продуктами животного происхождения в ходе дополнения собирательства охотой, а затем развитием domestikации животных и растений. Расширение диеты способствовало проникновению патогенных видов в организм человека и инте-

грации их ДНК в геном человека. Эндогенные ретровирусы способны менять свое место и передвигаться по геному путем автокатализа этого процесса собственными генами. С этим связано негативное влияние эндогенных ретровирусов на стимулирование онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных болезней, а также ревматоидных полиартритов и различных склерозов при воздействиях разных неблагоприятных факторов внешней среды, в особенности ее загрязнения.

Кроме бактериальных и вирусных возбудителей в последнее время возникла угроза со стороны патогенов, которые не имеют собственной ДНК или РНК. Это прионы, или белки, способные менять свою конформацию, создавать бляшки и вызывать необратимые изменения в мозге. В результате возникает болезнь скота, серьезно нарушающая его двигательные реакции и получившая название губчатой энцефалопатии (коровьего бешенства), которая способна передаваться человеку и вызывать летальный исход. Прион вместе с мясной пищей постепенно продвигается к лимфатическим узлам человека, а затем по нервным волокнам достигает мозга, необратимо нарушая его функцию. Среди животных перенос прионов осуществляется вместе с комбикормом, при производстве которого были использованы костная мука от павших ранее больных животных.

Финская группа О. Кояндера (О. Kajander) в 1998 г. изолировала из крови человека сферические образования диаметром несколько десятков нанометров, способные вызывать отложения кальция в почках и назвала их нанобактериями. Встал вопрос, являются ли они объектами примитивной формы жизни, поскольку не содержали ни ДНК, ни РНК, а внутри кальциевой наносферы несли модифицированный белок сыворотки человека фетуин и другие минеральные соединения. Этот белок известен в двух формах: нормальной, и поэтому безвредной, а также аномальной и способной вызывать формирование кристаллов кальция. Отсутствие нуклеиновых кислот и механизма наследственности не позволяет уверенно относить этот объект к бактериям, поэтому французские исследователи предложили называть его просто нано. Возможно, это примитивная форма жизни, возникшая на границе минералогии, и она, вероятно, поможет пролить свет на формирование залежей доломита [14].

Новые инфекционные болезни возникают, а после принятых контрмер исчезают, но могут вернуться опять, если изменятся экономические и социальные условия. Так было в период после распада СССР и возникновения экономических трудностей, что привело к возвращению на ряд территорий инфекционных болезней, которые уже были побеждены ранее. Это касается, например, эпидемии дифтерии и холеры, которая сразу реагирует на ухудшение систем ассенизации и гигиены. В Латинской Америке эта болезнь вновь появилась через 5 лет и вызвала опустошительные последствия для ряда территорий. До недавнего времени менингит А был распространен только в Центральной Африке. Продолжительные засухи и изменение климата привели к тому, что болезнь поразила почти всю территорию этого континента. Причем часто болезнь возвращается в более острой форме за счет адаптации патогена к применяемым медикаментам и повышения его вирулентности. В этом случае лучшие результаты в борьбе с эпидемией получают при использовании вакцинации населения. Однако разработка новой вакцины всегда требует времени и значительных финансовых затрат.

По официальным данным, обезьянья оспа была искоренена к 1980 г., но примерно в это же время началась эпидемия новой болезни — СПИДа. Попытки создать эффективную вакцину пока не дают нужного результата, а использование химических медикаментов несет дополнительную угрозу для здоровья больных. Процессы глобализации и миграции способствуют распространению инфекционных болезней на новые территории. Примерно 7,7% верующих из 100 000, посетивших Мекку в 1987 г., возвратились домой с инфекцией менингита. Бактерии, провоцирующие воспаление легких и устойчивые к антибиотикам, «путешествуют» из Испании по многим странам. Экспортные продукты питания могут быть переносчиками инфекционных болезней, как это случилось с коровьим бешенством в английских мясопродуктах или вирусами гриппа в гонконгских бройлерах. Система глобального мониторинга инфекционных болезней, созданная ВОЗ, зарегистрировала возникновение 215 случаев инфекционных болезней за 18 мес наблюдений. Получаемые сведения направляются всем заинтересованным партнерам этой международной организации [15].

Синтез новых химических соединений для использования в качестве лекарств, пищевых добавок, консервантов, пестицидов, удобрений, новых материалов исчисляется десятками миллионов в год, и этот процесс продолжает расти. Разными путями искусственные продукты попадают в биосферу и загрязняют ее, оказывая негативное влияние на здоровье населения. Большая часть этих соединений относится к ксенобиотикам и через воду, воздух и продукты питания попадает в организм человека. Среди поллютантов встречаются стойкие соединения, которые не подвергаются биодеградации, и они становятся источником долгосрочной угрозы для здоровья. Из 300 инсектицидов органико-хлорной природы к началу XXI века были запрещены к использованию лишь 12. По данным Агентства охраны окружающей среды США, около 93% крупнотоннажных химических продуктов, находящихся на рынке, не прошли необходимых токсико- и экотоксикологических тестов. По этим данным можно судить о масштабах химических загрязнений среды обитания человека. Это значит, что и сами творцы синтетических молекул, и многие другие люди подвергаются их воздействию, не говоря уже об атмосфере, гидросфере и озоновом слое. В связи с этим возрастает роль систем выявления и контроля химических загрязнений окружающей среды с целью защиты здоровья населения и природных экосистем.

Кроме химического и физического загрязнения окружающей среды, которое можно количественно оценить и законодательно регулировать, существует также невидимое загрязнение, и оно также оказывает влияние на здоровье. Экспозиция экзогенных гормонов, которые могут воздействовать на организм как андрогены (мужские), эстрогены (женские) либо же просто нарушать гормональную функцию, также несет угрозы здоровью, особенно репродуктивному. В повседневной жизни мы подвергаемся воздействию в невысоких концентрациях диоксинов, некоторых пестицидов, например оксифенолов, которые присутствуют в продуктах питания и могут вызвать эндокринные изменения. В результате этот процесс приводит к увеличению числа случаев рака мужских семенных желез, что отмечается в статистике различных скандинавских стран, а также случаев гипоспадий в США, снижению жизнеспособности мужской спермы в Дании. Отмеченный феномен,

скорее, связан с влиянием среды и стиля жизни, а не с изменением их генома, который не может значительно измениться за несколько десятилетий. Использование молекулы эстрогена женщинами США привело к увеличению у них частоты рака матки, а также указанных выше мужских болезней у их детей [16].

Приведенные факты указывают на необходимость более тщательного дальнейшего изучения влияния видимого и невидимого загрязнения окружающей среды, а также генетических факторов на здоровье населения. Понимание важности взаимодействия генома человека и факторов окружающей среды требует усиления союза геномики и медицины для дальнейшего совершенствования существующей системы здравоохранения.

Геном человека и персональная медицина. Секвенирование генома человека позволило серьезно углубить понимание генетической программы развития и функционирования организма на молекулярном уровне. Это научное и технологическое достижение было бы невозможно, если бы геном человека познавался в рамках традиционного изучения семейных генеалогий, сравнения близнецов и цитогенетического анализа клеток. Генетическая изменчивость стала изучаться не только на уровне признаков, как это предусматривается правилами генетического анализа и сравнения изменчивости в первом и втором поколениях потомства с их родителями, а сразу и непосредственно у любого индивида без всяких скрещиваний. Международная программа «Вариома человека» нацелена на изучение всего массива изменчивости в ее иерархии от отдельного нуклеотида, экзона, интрона, гена, признака и до клинического проявления этой изменчивости. Причем теперь стоимость анализа индивидуального генома существенно снизилась и стала вполне доступной для пациента. Начался новый период развития медицины и тесного сотрудничества врачей-клиницистов и специалистов в области геномики. Возникла новая область — геномная медицина как база для развития персональной медицины. Она способна ставить диагноз на геномном уровне и назначать индивидуальное лечение не на основе симптомов, которые часто оказываются не четко выраженными, смешанными и расплывчатыми, а на основе изучения последовательности нуклеотидов конкретного гена и диагностики конкретных

метаболических путей от гена до признака, включая и особенности реакции самого организма на лекарства. Это открывает новые пути для развития персональной медицины и лечения разных патологий — от рака до хронических и сердечно-сосудистых болезней — и требует совершенствования всей системы здравоохранения с учетом новых возможностей [17].

Такая системная инновация потребует не только простого перехода к освоению геномных технологий и методик, но и дальнейшего развития всего комплекса геномной медицины. Последний включает клиническую помощь на основе геномной информации, компьютерный анализ больших объемов данных, создание хорошо оснащенных банков биообразцов, организацию порядка доступа врачей и заинтересованных лиц к национальным и международным базам данных по геному человека и геномной медицине, разработку необходимых правовых и организационных актов. Большая роль отводится подготовке специалистов в новой области медицины, налаживанию сотрудничества на национальном и международном уровнях с целью развития исследований и воплощения в медицинскую практику их результатов. Естественно, что без создания базовых научно-производственных центров и лабораторий в этой области геномная медицина не может сама войти в систему здравоохранения и стать повседневной реальностью для населения.

Тело человека насчитывает около 20 трлн клеток, при этом каждая из них в своем ядре несет более 20 000 отдельных генов. Они совместно, взаимодействуя между собой, своевременно включаясь и выключаясь, создают метаболическую сеть функционирующего генома. Эта огромная по масштабам информационно-молекулярная система направляет развитие и функционирование организма человека. Под влиянием как внутренних, так и внешних факторов в геноме возникают мутации генов, которые нарушают нормальный метаболизм в организме, повышают восприимчивость к инфекционным болезням и могут инициировать развитие онкологических заболеваний. Важную роль при этом играют процессы взаимодействия генома с окружающей средой, приводящие к эпигенетическим эффектам [18]. Геномика показала, каким образом эти процессы и изменения влияют на здоровье человека, возникновение болезней и определяют ответ организма на ле-

карства. Это открыло новые возможности для медицины и ее перехода к персонализированному лечению пациентов с учетом их геномных данных. Каждый человек имеет свой уникальный геном, который отличается от генома другого человека миллионами нуклеотидов, и это необходимо учитывать при выборе лечения [19—20].

Теперь начинается эпоха персональной медицины, основанной на прогнозе заболеваний, их предупреждении и целенаправленном лечении, точно подогнанном к геному пациента, включая при этом и особенности генома конкретной опухоли или возбудителя болезни [21]. Важную роль играет раннее выявление рисков заболеть той или иной болезнью и разработка конкретных рекомендаций для противодействия такой вероятности в процессе жизни пациента. При этом становится возможным назначать пациенту наиболее эффективное лекарство с наименьшим побочным действием на основе учета допустимой реакции его генома на различные лекарства. В перспективе это позволит продлить период здоровой жизни пациента и уменьшить издержки на лечение [22].

Современная медицина в основном реактивная и базируется на средних статистических показателях, которые в принципе и определяют, какое лечение и какое лекарство врач назначает своим больным. Однако в реальности люди различаются по своей наследственности, и поэтому часто лечение оказывается неэффективным, начинается перебор лекарств и методов лечения, особенно в случае хронических заболеваний. Поскольку пока недостаточно изучена роль генетических и средовых факторов на развитие таких болезней, как рак, диабет, болезнь Альцгеймера, попытки лечить их на основе среднестатистических подходов оказываются некорректными, непредсказуемыми и часто неэффективными. Именно поэтому около половины назначаемых лекарств не оказывают ожидаемого эффекта. Среди онкологических пациентов эта цифра достигает 75%, а антидепрессанты оказываются эффективными лишь в 62% случаев.

Персональная медицина позволяет избежать этого среднего подхода, и такая инновация способна сократить расходы на охрану здоровья и продлить жизнь пациентов в здоровом состоянии. Она смещает процесс лечения с реакции на симптомы на предотвращение

болезни путем своевременной оценки предрасположенности или восприимчивости пациента к ней, улучшения путей и способов ее выявления и прогнозирования дальнейшего развития, а также путем назначения наиболее эффективных лекарств без побочного действия. Кроме того, уменьшаются время, общие затраты и вероятность недостаточно точного диагноза или провала клинических испытаний новых фармацевтических препаратов, а также исключения недостоверных и ошибочных результатов таких испытаний, которые распространены в настоящее время. В перспективе будет возможно разрабатывать долгосрочную стратегию сохранения здоровья лиц, геном которых достаточно изучен и позволяет предсказывать его предрасположенность или восприимчивость к тем или иным болезням, своевременно принимать превентивные меры, чтобы избежать их, точно подбирать соответствующие лекарства для лечения, а также совершенствовать индивидуальный стиль жизни на основе рекомендаций врача.

Для широкого внедрения в клиническую практику новейших достижений геномной медицины понадобится время, но уже сегодня получены обнадеживающие результаты при лечении некоторых болезней, которые ранее были невозможны. Это касается, прежде всего, тромбозов кровеносного русла, рака прямой кишки и молочной железы. Лекарственный препарат «Варфарин» назначали больным в США 21 млн раз в год, при этом отмечалось увеличение частоты образования тромбов или, наоборот, острых кровотечений. После успешного секвенирования генома человека начиная с 2007 г. было рекомендовано проводить генотипирование каждого больного, которому назначали такой препарат. Это позволило точно определять пациентов, которым этот специфический препарат будет полезен в определенной дозе без неприятных побочных эффектов.

От рака прямой кишки ежегодно в США умирает около 50 000 пациентов — это больше чем от рака молочной железы и инфекции ВИЧ вместе взятых. Больным часто назначали препарат «Эрбитукс». Ген *KRAS* кодирует белок, который позволяет определить реакцию опухоли на различные лекарства. Поскольку препарат дает желательный эффект только при сочетании с нормальным белком *KRAS*, его стали использовать в качестве биомаркера, что позво-

лило предложить альтернативное лечение 40% пациентов, для которых указанный препарат был бы неэффективным. Это привело к снижению смертности больных.

При лечении рака груди у женщин также используется препарат «Эрбитукс». Поэтому стали проводить молекулярную диагностику опухолей с целью выяснить, какая пациентка может получить пользу от данного препарата. Клетки очень агрессивной «три-негативной» формы рака груди не содержат рецепторы эстрогена, прогестерона или эпидермального фактора роста, которые обычно используют при выборе антираковой терапии молочной железы. Методы персональной медицины позволяют точно определить, какую технологию антираковой терапии следует применить для конкретной опухоли [24].

В 2013 г. в Стокгольме (Швеция) состоялась Международная конференция «Геномика человека и персональная медицина» (Human Genomics and Personalized Medicine), где поднимались насущные проблемы, связанные с расширением и развитием взаимодействия геномики и клинической медицины. На конференции обсуждались вопросы по улучшению генетической диагностики инфекционных болезней, углублению понимания путей прогрессирования опухолей, улучшению диагностики и лечения различных опухолей с использованием данных транскриптомики и протеомики, о последствиях для здоровья преобразования микробиоты новорожденных, роли эпигеномных изменений в развитии общих болезней, процессах метилляции ДНК и экспрессии генов во время старения, об использовании регуляторных механизмов для лечения заболеваний. Подчеркивалась необходимость совершенствования клинических методов секвенирования ДНК для терапии общих и недиагностируемых болезней, совершенствования путей использования генетической информации и компьютерных программ в геномной медицине, развития фармакогеномики для улучшения терапии общих и раковых заболеваний, перспективах персональной геномики и ее роли в медицине будущего.

Кроме множества научных проблем, которые предстоит решить на пути утверждения геномной медицины в клинической практике, нужно найти также ответы на ряд вопросов этического и социального характера. Ожидают ответа вопросы о том, кто должен и может иметь до-

ступ к информации о генетическом профиле личности, включая государственные учреждения, нанимателей, страховые компании. Каким образом следует охранять генетическую информацию отдельной личности и предупреждать генетическую дискриминацию на рабочих местах и в системах здравоохранения и образования? Как мы можем использовать свою генетическую информацию для своего же блага путем коррекции стиля жизни?

Число подобных вопросов увеличивается по мере ускорения и углубления геномной революции. Объемы полученной геномной информации быстро растут по экспоненте. Проект «Геном человека» потребовал для воплощения целое десятилетие и 3 млрд долларов, через 10 лет индивидуальный геном секвенировали уже за неделю и 10 тыс. долларов, а теперь стоимость этой услуги снижается до 1 тыс., а ее выполнение можно осуществить за считанные часы. Общие рамки для решения проблем генетической информации личности и ее социальной значимости содержатся в уже принятых декларациях ЮНЕСКО, но теперь их положения необходимо транслировать и реализовать в конкретных национальных правовых актах, правилах и инструкциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyden S. *Biohistory: the Interplay between Human Society and the Biosphere. Past and Present.*— Paris, 1992.
2. *Environmental Health: from Global to Local / Ed. H. Frumkin.*— San Francisco, 2010.
3. WHO. *Environmental Health in Health Care and other Settings.*— Geneva, 2013.
4. 15 лет после Чернобыльской катастрофы: последствия для Республики Беларусь и их преодоление: Нац. доклад / Под ред. В. Е. Шевчука, В. Л. Гурачевского.— Минск, 2001.
5. Savchenko V. K. *The Ecology of the Chernobyl Catastrophe. Scientific outlines of an International Programme of collaborative research.*— Paris; New York; London, 1995.
6. Савченко В. К. *Экология Чернобыльской катастрофы: научные основы Международной программы исследований.*— Минск, 1997.
7. Roquette G. // *Le Figaro Magazine.*— 2014.— 14—15 Mars.— P. 7.
8. EEA. *The European Environment — State and Outlook 2010: Synthesis.*— Copenhagen, 2010.
9. Macy J. T., Quick R. E. // *Water and Health.*— 2014.— Vol. 1.
10. *Water and Sanitation Related Diseases and the Environment: Challenges, Interventions and Preventive Measures / Ed. J. M. H. Selendy.*— Wiley-Blackwell and by the Horizon Solutions, 2011.
11. WHO & EC. *Environmental Change and Infectious Disease Workshop. Meeting Report.*— Stockholm, 2007.
12. Pruss-Ustun A., Corvalan C. *Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease: Executive summary.*— World Health Organization, 2006.
13. Montagnier Luc. // *Les cles du XXIe siecle.*— 2000.— P. 91—97.
14. Hacking Ian. *Entre science et realite. La construction sociale de quoi? — 2008.*— P. 251—276.
15. Heynmann D. // *Les cles du XXIe siecle.*— 2000.— P. 98—103.
16. Skakkebaek N. // *Les cles du XXIe siecle.*— 2000.— P. 113—116.
17. Савченко В. К. // *Россия — Беларусь — Сколково: единое инновационное пространство: Тезисы Междунар. конф.*— Минск, 2012.— С. 136—137.
18. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P. A. // *Nature.*— 2004.— Vol. 429, № 6990.— P. 457—463.
19. Bently D. R. // *Ibid.*— P. 440—445.
20. Carlson C. S., Eberle M. A., Kruglyak L., Nickerson D. A. // *Ibid.*— P. 446—452.
21. Bell J. // *Ibid.*— P. 453—456.
22. Evans W. E., Relling M. V. // *Ibid.*— P. 464—468.
23. Strausberg R. L., Simson A. J. G., Old J., Riggins G. J. // *Ibid.*— P. 469—481.

Поступила 27.07.15.

CONTRIBUTION OF HUMAN GENOME AND ENVIRONMENT TO SHAPING HEALTH OF SOCIETY

V. K. Sauchanka

Basing on the WHO, UNEP documents and the scientific publications of European and American researchers an analysis of the situation arisen in the health care service of the developed countries that were associated with the rapid development of the genomic medicine, the environmental pollution dynamics, and the climate change is presented. The population health is based on the diversity of its gene pool, the lifestyle, and the current function of the national health care system. At present, the global environmental crisis is being escalated and environmental pollution is increasing affecting negatively on both — the rate of genes mutation and the health of the population. The pollution of the air, water, food, and sanitary condition of territories influence greatly on disease incidence dynamics. The climate global changing affects the disease incidence in the population, too. Environmental degradation and adaptation of the pathogenic organisms genomes to drugs and antibiotics have led to an outbreak of the known diseases and new diseases emergence. The human genome sequencing has allowed a better understanding of the human organism genetic program and the pathogenesis processes at the molecular level. It opens up new avenues for developing the personal and regenerative medicine technologies, improving the treatment opportunities for many diseases, synthesizing new more effective drugs. All this requires a comprehension and adaptation of the existing health care systems to the emerging challenges and opens up new opportunities.

Key words: human genome, air and water pollution, climate change, migration, morbidity, new diseases, personalized medicine, drug effectiveness.

Адрес для корреспонденции:

Савченко Владимир Кириллович.
Институт философии НАН Беларуси.
220072, Минск, ул. Сурганова, 1, корп. 2.;
сл. тел. (8-017) 284-18-63.

И. С. РОМАНОВА¹, И. Н. КОЖАНОВА¹,
Л. Н. ГАВРИЛЕНКО¹, М. М. САЧЕК²

ТИОТРИАЗОЛИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Цель исследования. Провести анализ результатов отечественных и международных исследований применения Тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. Для оценки клинической эффективности Тиотриазолина у пациентов со стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST, а также для определения безопасности использования препарата выполнен систематический обзор клинических исследований.

Результаты. В анализ включено 10 исследований, которые соответствовали критериям отбора (применение Тиотриазолина внутрь и парентерально у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца, языки публикации — русский или английский, дизайн исследования — проспективное клиническое испытание у пациентов старше 18 лет).

Заключение. Установлено влияние комплексной фармакотерапии с включением Тиотриазолина на клинические показатели и функциональные параметры у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: тиотриазолин, ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — хроническое поражение сердца, обусловленное уменьшением или полным прекращением доставки крови к миокарду в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде [9, 18]. ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную и бессимптомную фазы, которые могут прерваться развитием острого коронарного синдрома (ОКС). Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных и возникновению острых состояний (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ)), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть).

Традиционная медикаментозная терапия ИБС на протяжении многих лет основывается на применении гемодинамически активных препаратов (блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция, нитратов и др.) [5, 6, 11, 20, 31]. Научные достижения последних лет позволили развить новый подход к лечению пациентов с ИБС и значительно повысить его клиническую эффективность. В лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению препаратов с доказанным метаболическим действием, которые нормализуют метаболические процессы в миокарде, непосредственно связанные как с патогенезом ИБС, так и сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции [1, 32, 39]. В последнее время активное развитие получила концепция метаболического подхода к терапии стенокардии и, собственно, ИБС, основанная на коррекции метаболизма в ишемизированном участке миокарда [37, 40, 41]. Под метаболической терапией в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита (КМЦ) путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне самого КМЦ без влияния на перфузию сердечной мышцы и гемодинамические параметры [9]. Речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух концепций, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов. Принципиально можно выделить два основных направления метаболической терапии при заболеваниях миокарда — оптимизацию процессов образования и расхода энергии и нормализацию баланса между интенсивностью свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой [17, 30, 33—35, 38]. Миокард постоянно нуждается в доставке кислорода, обеспечивающего процесс окислительного фосфорилирования. Прекращение доставки его к миокарду (ишемия) независимо от этиологии неизбежно обуславливает возникновение приступа стенокардии, которую обычно определяют как боль в области грудной клетки. Ишемию можно трактовать как дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. Если доставка кислорода не соответствует потребностям клеток, их сократительная способность снижается и возникают клинические симптомы стенокардии.

Недостаток кислорода, вызванный коронарным атеросклерозом, вызывает изменение метаболизма КМЦ. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к β -окислению СЖК. Известно, что такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, активации свободнорадикального окисления (СРО). Накопление СЖК — основного субстрата СРО в цитоплазме — оказывает повреждающее действие на мембрану КМЦ, нарушает его функции [1, 10, 34].

Клеточный ацидоз, локальное воспаление и перекисадация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой, по сути, верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда. В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны являться обязательным компонентом терапии ИБС [40].

На сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации [32, 39].

Метаболическая, или кардиопротекторная, или кардиоцитопротекторная, терапия — это лечение, которое путем прямого влияния на КМЦ способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии) [1]. То есть такой терапевтический эффект не связан с гемодинамической разгрузкой миокарда (как при применении нитратов) или с перестройкой нейроэндокринной системы (как это наблюдается при дей-

ствии β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и ряда других препаратов). Другими словами, главный критерий кардиозащитного (кардиоцитопротекторного) действия препарата с метаболической активностью — это доказанная антиишемическая эффективность по данным нагрузочных тестов, 24-часового мониторинга ЭКГ (ХМ-ЭКГ), клинических параметров. И, несомненно, наиболее весомое доказательство существования выраженного антиишемического эффекта — ограничение размеров некроза при инфаркте миокарда, доказанное в эксперименте и клинике [32]. Другой важнейший критерий — это отсутствие гемодинамического действия — влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда, артериальное давление и другие параметры. И, наконец, в идеале такой препарат должен улучшать отдаленный прогноз заболевания. Арсенал медикаментозных средств с метаболическим действием из года в год пополняется [13, 19, 25, 26, 28, 36].

Тиотриазолин, относящийся по АТХ-классификации к разделу «Другие препараты для лечения заболеваний сердца (C01E)», обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе противоишемического эффекта Тиотриазолина лежит его способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизировать метаболизм КМЦ. В то же время Тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда. Тиотриазолин активирует антирадикальные ферменты — супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу, способствует экономии расхода токоферола. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции перекисного окисления липидов в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран КМЦ. Препарат снижает чувствительность миокарда к адренергическим кардиостимулирующим воздействиям катехоламинов и препятствует прогрессивному угнетению сократительной функции миокарда, повышает устойчивость КМЦ к гипоксии. Кроме антиоксидантного и антиишемического действия, он обладает мембрано-

стабилизирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным и нейропротекторным действием [7, 8, 22].

Для оценки клинической эффективности Тиотриазолина у пациентов с ИБС (стабильная стенокардия (СтСт), ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST), а также определения безопасности применения препарата проведен библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews с использованием необходимых ключевых слов: morfolinij-metil-triazolil-tioacetat, thiotriazolin, тиотриазолин, ИБС, ОКС, ИМ, СтСт. Проведен поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске. Также проводился поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency. Кроме того, корпорация «Артериум» предоставила публикации о результатах клинических испытаний препарата «Тиотриазолин» у пациентов с ИБС, проведенных в Украине. Публикации, отобранные при первоначальном поиске, анализировались независимо двумя авторами. Проведен анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации изучали полностью для отбора необходимых исследований. Включение исследований в анализ согласовано со всеми авторами (таблица). Критерии отбора публикаций включали: применение Тиотриазолина (внутри и парентерально) у пациентов с разными формами ИБС (СтСт, ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST), языки публикации — русский или английский, дизайн исследования — проспективное клиническое испытание у пациентов старше 18 лет (см. таблицу).

Тиотриазолин при стабильной стенокардии

Применению Тиотриазолина у пациентов со СтСт посвящены несколько клинических исследований. В плацебоконтролируемых 30-дневных исследованиях продемонстрирована положительная динамика течения стенокардии (ФК II—III) в группах пациентов, принимающих Тиотриазолин в суточной дозе 600 мг на фоне базисной терапии (β -блокаторы, антиагреганты

(аспирин 100 мг), статины и нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии) [2, 4, 16]. О положительном влиянии Тиотриазолина на течение СтСт свидетельствуют выявленные различия между группами по частоте и продолжительности приступов стенокардии, количеству принятых таблеток нитроглицерина в сутки, а также влиянию на функциональные характеристики кардиальной системы по результатам функциональных тестов.

В рандомизированном контролируемом исследовании Г. В. Дзяк и соавт. провели оценку эффективности применения Тиотриазолина (по 2 табл. 3 раза/сут) у пациентов со СтСт ФК II—III [4]. Значимые различия в основной группе (146 пациентов) и группе контроля (146 пациентов) по полу, возрасту и массе тела не выявлены. Группы пациентов были сопоставимы по тяжести заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты продолжали принимать базисную терапию в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов: β -блокаторы, статины, аспирин (100 мг/сут), нитроглицерин сублингвально для купирования приступа стенокардии. У пациентов, принимавших Тиотриазолин, отмечался более быстрый регресс болевого синдрома. В конце наблюдения основная и контрольная группы различались по частоте возникновения ангинозных приступов ($2,65 \pm 0,11$ и $3,34 \pm 0,12$, $P < 0,05$), их продолжительности ($6,43 \pm 0,21$ и $8,62 \pm 0,24$ мин, $P < 0,001$), количеству таблеток нитроглицерина в сутки ($1,96 \pm 0,15$ и $2,34 \pm 0,11$, $P < 0,05$). На основании результатов тредмил-теста выявлены статистически значимые различия между группами пациентов по увеличению продолжительности выполняемой нагрузки на 1 мин и более до появления депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм или боли (27,48% и 17,48%, $P = 0,007$). Доля пациентов основной группы с положительным эффектом лечения составила 42,65%, в контрольной группе этот показатель равен 25,19%. Положительный эффект заключался в увеличении продолжительности выполняемой нагрузки при проведении тредмил-теста до появления депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм или приступа стенокардии к окончанию курса лечения не менее чем на 2 мин, уменьшении количества эпизодов ишемии в неделю к окончанию курса лечения не менее чем на 50% [4].

В рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование с четко регла-

Основные публикации результатов исследования применения Тиотриазолина при ИБС

Автор, источник	Нозологическая форма	Количество пациентов	Контроль	Продолжительность, сут	Доза	Используемые параметры клинической эффективности
Визир В. А. и соавт. [2]	Стабильная стенокардия	30	Плацебо	30	200 мг 3 раза/сут внутри	Число приступов стенокардии в неделю, количество эпизодов ишемии в сутки, общая длительность эпизодов ишемии
Нетяженко В. З., Мальчевская Т. И. [16] Дзяк Г. В. и соавт. [4]	Стабильная стенокардия	292	Плацебо	30	200 мг 3 раза/сут	Частота ангинозных приступов, продолжительность ангинозных приступов, количество таблеток нитроглицерина в сутки, увеличение продолжительности выполняемой нагрузки
Хурса Р. В., Месникова И. Л. [29]	Хронические формы ИБС	55	Базисная терапия	35	4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут в/м, 100 мг 3 раза/сут внутри	Качество жизни, показатели гемодинамики
Мацкевич С. А. и соавт. [15]	Стенокардия ФК I—III со стенозирующим поражением коронарных артерий	30	—	42	4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут в/м, 300 мг/сут внутри	Число ангинозных приступов в неделю, число потребляемых таблеток нитроглицерина, увеличение продолжительности выполняемой нагрузки
Савченко М. А. и соавт. [21, 23]	Стенокардия напряжения, кардиосклероз, нарушения ритма	8298	—	До 42	300— 600 мг/сут внутри	Интенсивность болевого синдрома, динамика артериального давления, нарушения ритма
Губарь Е. Н., Мрочек А. Г. [3]	Стенокардия ФК II—III	23	Базисная терапия	До 21	60 мг/сут внутри	Длительность суточной ишемии миокарда, длительность отдельных эпизодов ишемии, электрофизиологические характеристики миокарда, данные ВЭМ
Ковш Е. В. и соавт. [12]	ОКС	30	—	97	6 мл 2,5% раствора в сутки, 300 мг/сут внутри	ФК по данным ВЭП, биохимические показатели крови
Лоллини В. А. и соавт. [14]	ИМ	101	Базисная терапия	5	2 мл 2,5% раствора 3 раза/сут	Фракция выброса, индекс локальной сократимости, вероятность поражения левого желудочка, нарушения ритма и проводимости
Ташук В. К. и соавт. [27]	ОКС без подъема сегмента ST	100	Базисная терапия	14	4 мл 2,5% раствора 3 раза/сут, 4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут	Фракция выброса левого желудочка, суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда в сутки, суточное количество желудочковых нарушений ритма
Свищенко Е. П., Безродная Л. В. [24]	Нестабильная стенокардия	80	Базисная терапия	84	4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут, 100 мг/сут внутри	Частота ангинозных приступов, количество таблеток нитроглицерина, потребляемых в сутки, результаты пробы с 6-минутной ходьбой, уровень СРБ

ментированными критериями включения/исключения пациентов из исследования, проведенное в Украине В. А. Визир и соавт., было включено 30 пациентов со СтСт ФК II—III [2]. Согласно опубликованному материалу, по показателям ХМ-ЭКГ (количество эпизодов ишемии, общая длительность эпизодов ишемии и средняя длительность эпизодов ишемии) и базисной терапии (аспирин, β -блокаторы, статины) группы в исходном состоянии статистически значимо не различались. К окончанию курса лечения Тиотриазолином (2 табл. 3 раза/сут в течение 30 сут) у пациентов основной группы среднее количество типичных приступов стенокардии в неделю уменьшилось на 47,32% ($P<0,05$), потребность в нитроглицерине — на 56,14% ($P<0,05$); в группе пациентов, не принимавших Тиотриазолин, эти отличия были менее выраженными и составили 32,15% и 43,71% соответственно [2].

В вышеуказанных исследованиях на протяжении 30 сут не зарегистрированы серьезные побочные реакции, также как и неблагоприятные изменения лабораторных показателей.

Влияние Тиотриазолина на качество жизни, гемодинамику и традиционные клинические, лабораторные и инструментальные показатели изучено в отечественном открытом проспективном не сравнительном исследовании, проведенном в условиях поликлиник Минска Р. В. Хурсой и соавт. [29]. Включение Тиотриазолина в комплексную терапию хронических форм ИБС (51 пациент со стенокардией ФК I—III с давностью установленного диагноза не менее 2 лет) уменьшало частоту ангинозных приступов, требовавших приема нитроглицерина, отмечена позитивная динамика ЭКГ у большинства пациентов. Больные получали традиционную антиангинальную и (по показаниям) гипотензивную, антиаритмическую и другую симптоматическую терапию. Общий курс лечения Тиотриазолином составил 35 сут (в/м по 4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут в течение 5 сут, затем по 100 мг 3 раза/сут на протяжении 1 мес). Количество приступов, потребовавших приема нитроглицерина, уменьшилось с $4,9\pm 0,1$ до $1,0\pm 0,1$ ($P<0,05$) к концу исследования. У большинства пациентов авторы отметили увеличение амплитуды зубца Т или его положительную инверсию у 22 пациентов, слабо положительную — у 8, отрицательной динамики ЭКГ зарегистрировано не было. При анализе качества жизни (КЖ) у пациентов

до лечения Тиотриазолином выявлено достоверное снижение его уровня по сравнению с 30 здоровыми лицами по всем шкалам опросника в 1,5—3,0 раза ($P<0,001$); после курса лечения отмечено его повышение по шкалам, отражающим изменения в физической и психоэмоциональной сферах [29].

Оценка клинической эффективности применения Тиотриазолина (10 сут в/м по 4 мл 2,5% раствора 2 раза/сут, далее — перорально 300 мг/сут) в комплексной терапии у пациентов пожилого возраста с наличием СтСт на фоне стенозирующего поражения коронарных артерий дана в отечественном когортном не сравнительном исследовании, проведенном С. А. Мацкевич и соавт. [15]. На фоне комплексной фармакотерапии (аспирин, по показаниям пролонгированные нитраты (моносан, моночинкве) по гибкой схеме, иАПФ, биспролол в средней суточной дозе $6,85\pm 0,80$ мг) с включением Тиотриазолина у пациентов пожилого возраста (средний возраст $68,7\pm 0,83$ года) со Ст ФК II—III и стенозирующим поражением коронарных артерий (уменьшение просвета одной или нескольких коронарных артерий более 75%) снизилось число ангинозных приступов в неделю и потребляемых таблеток нитроглицерина (исходно $4,61\pm 0,34$ и $2,81\pm 0,38$ соответственно и $1,10\pm 0,20$ и $0,26\pm 0,10$ в конце исследования, $P<0,001$). Применение Тиотриазолина привело к увеличению выполненной на велоэргометре работы ($1834,8\pm 153,2$ кгм исходно и $2405,5\pm 163,6$ кгм в конце исследования, $P<0,05$) [15].

В отечественном когортном не сравнительном исследовании М. А. Савченко и соавт. применяли Тиотриазолин у амбулаторных пациентов (более 8000) кардиологического профиля [21]. Суточная доза Тиотриазолина колебалась от 300 до 600 мг. Около 17% пациентов, включенных в исследование, уже получали препараты с метаболическим действием (триметазидин и милдронат). В качестве средств базисной терапии наиболее часто использовали иАПФ, антиагреганты, β -блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, у 16,5% пациентов применяли препараты нитроглицерина пролонгированного действия, некоторые пациенты принимали гепатопротекторы, седативные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, витамины. Когорта пациентов была неоднородная: стенокардия напряжения — у 27,8%, кардиосклероз — у 36,8%, раз-

личные варианты нарушений ритма и проводимости (фибрилляция предсердий отмечена у 7,6%, желудочковая экстрасистолия — у 11,4%), у 74,5% пациентов наблюдалась артериальная гипертензия. Пациенты различались по длительности основного заболевания и наличию сопутствующей патологии. Всем пациентам до начала терапии Тиотриазолином выполнили ряд обследований: измерение артериального давления (АД), ЧСС, ЭКГ, общий и биохимический анализы крови, а также они заполняли анкету, содержащую вопросы по оценке КЖ. Аналогичный объем обследований был проведен через 4—6 нед.

В процессе наблюдения у пациентов отмечена положительная динамика АД — число пациентов с целевыми показателями увеличилось с 4769 до 7011 человек ($P < 0,001$). Авторы исследования указывают на уменьшение количества пациентов с нарушениями ритма сердца (по данным ЭКГ). Выявлены позитивные сдвиги в биохимических показателях крови, характеризующих функцию гепатобилиарной системы. По результатам анкетирования, более 18,6% наблюдаемых отметили улучшение общего состояния, более 7,0% — появление внутренней позитивности, 9,8% — уменьшение болей в области сердца, 11,6% — увеличение толерантности к физической нагрузке [21].

Другое не сравнительное когортное исследование, проведенное в Республике Беларусь, включало более 4000 амбулаторных пациентов, преимущественно с ИБС (77,3%), стенокардией напряжения (52,7%), нарушениями ритма и проводимости (35,4%) [23]. Все пациенты осматривались врачом, проводились оценка жалоб, данных анамнеза, объективное обследование, запись ЭКГ, определялись лабораторные показатели, у части пациентов выполнено эхоКГ, ВЭП. Полученные данные вносили в анкету и повторно изучали после как минимум 30-дневного лечения Тиотриазолином (600 мг/сут). В опубликованных материалах исследования М. А. Савченко и соавт. сделали заключение о том, что толерантность к физической нагрузке увеличилась у 3504 человек (85,9%), уменьшились интенсивность болей и число эпизодов дискомфорта в области сердца у 2666 (65,4%) пациентов, снизилась потребность в приеме нитроглицерина и пролонгированных нитратов у 1505 (36,9%) человек, причем у 422 (11,0%) пациентов исчезла потребность в приеме

нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. ЭхоКГ в динамике выполнена в 375 случаях и продемонстрировала увеличение фракции выброса (с $44,0 \pm 1,7\%$ до $50,0 \pm 1,5\%$, $P < 0,05$) и снижение конечнодиастолического давления (с $55,0 \pm 2,6$ мл до $47,0 \pm 2,2$ мл, $P < 0,05$). У 98 пациентов выполнена ВЭП до и после приема Тиотриазолина. Авторы отметили снижение функционального класса стенокардии: с $2,03 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,11$ ($P < 0,05$) и увеличение пороговой мощности нагрузки ($84,1 \pm 6,1$ Вт против $108,6 \pm 6,9$ Вт, $P < 0,05$) [23].

В небольшом отечественном контролируемом исследовании, включавшем 23 пациента в возрасте 55—74 года со стенокардией ФК II—III и недостаточностью кровообращения не выше NYHA II, Е. Н. Губарь и соавт. показали, что применение Тиотриазолина (600 мг/сут) в комплексной фармакотерапии в течение 2—3 нед увеличило длительность нагрузки при проведении ВЭП ($P < 0,001$) [3]. По результатам ХМ-ЭКГ, по сравнению с контрольной группой (7 человек) уменьшилась длительность суточной ишемии миокарда и длительность отдельных эпизодов ишемии ($P < 0,001$). Авторы исследования выявили снижение общего числа суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол у лиц из опытной группы. Все пациенты в качестве базисной терапии получали β -блокаторы и нитропрепараты по требованию [3].

Тиотриазолин при нестабильной стенокардии и ОКС

Включение Тиотриазолина в схему комбинированной фармакотерапии пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ положительно влияет на эффективность базисных средств терапии [12, 24].

По результатам отечественного не сравнительного когортного исследования, проведенного в РНПЦ «Кардиология» Е. В. Ковш и соавт. с включением 29 пациентов с ОКС (19 пациентов с ИБС и нестабильной стенокардией и 10 пациентов с крупноочаговым ИМ), дана оценка влияния Тиотриазолина на клиническое течение заболевания, биохимические, эхокардиографические показатели, а также на приверженность пациентов лечению [12]. В дополнение к базисной терапии (иАПФ, нитраты, β -блокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота, эноксапарин, амлодипин) пациенты в стационаре получали Тиотриазолин 2,5% в дозе 6 мл в течение 7 сут,

затем амбулаторно в суточной дозе 300 мг до 3 мес. Через 3 мес после назначения комплексной антиишемической терапии уменьшался ФК по данным ВЭП: исходно перед выпиской он составлял $2,06 \pm 0,09$, после проведенного лечения — $1,62 \pm 0,13$, увеличивалась пороговая мощность — $86,2 \pm 6,5$ Вт и $111,6 \pm 7,4$ Вт соответственно. Отмечено уменьшение проявлений сердечной недостаточности NYHA с $2,27 \pm 0,09$ при поступлении до $2,0 \pm 0,09$ через 3 мес. Комплексное лечение антиишемическими препаратами в сочетании с Тиотриазолином при обязательном включении статинов приводило к снижению уровня креатинина, общего холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка [12].

Изучение возможности использования и эффективности Тиотриазолина в составе комплексной терапии в ранние сроки развития ИМ оценивалось в контролируемом исследовании, проведенном В. А. Лоллини и соавт. [14]. Базовая терапия острого ИМ включала назначение внутривенного тромболитика (по показаниям), антиагрегантов, β -блокаторов, нитратов (по показаниям), иАПФ. В основную группу включен 71 пациент, контрольную составили 40 лиц, идентичных по возрасту, полу и времени поступления в реанимацию. В основной группе пациентов в схему терапии острого ИМ включали Тиотриазолин (2 мл 2,5% в/в капельно 3 раза/сут в течение 5 сут). Оценку гемодинамических показателей проводили при поступлении, через 7 и 30 сут после развития острого процесса. Оценивали также количество ранних осложнений острого ИМ: аритмии (желудочковые, наджелудочковые, фибрилляции желудочков, блокады), приступы острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН), развитие ранних аневризм левого желудочка. К 30-м суткам заболевания увеличивалась фракция выброса ($51,0 \pm 1,6\%$ и $48,0 \pm 2,3\%$) и соответственно время выброса в аорту (260 ± 18 мс и 251 ± 23 мс), уменьшался индекс локальной сократимости ($1,30 \pm 0,21$ и $1,32 \pm 0,27$) и процент поражения левого желудочка ($8,0 \pm 1,2$ и $11,0 \pm 1,5$, $P < 0,05$). В группе пациентов, получавших Тиотриазолин, уменьшилось количество ранних осложнений — желудочковых аритмий высоких градаций, эпизодов ОЛЖН, переходящих АВ-блокад [14].

В открытом сравнительном международном исследовании проведена оценка эффективности, переносимости и влияния Тиотриазолина на течение ОКС без подъема сегмента ST

(В. К. Тащук и соавт.) [27]. После рандомизации пациенты основной группы (50 человек) получали комплексную терапию в сочетании с Тиотриазолином (в/в 4 мл 2,5% раствора 3 раза/сут в течение 7 сут, затем в/м 4 мл 2 раза/сут, 7 сут). По стандартной терапии (наркотические анальгетики, нитраты, β -блокаторы, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, антагонисты кальция, статины и АПФ) группы не различались. К завершению исследования суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки, по данным ХМ-ЭКГ, в основной группе уменьшилась значительно, чем в контрольной группе ($P = 0,006$). На основании эхоКГ показатели конечного систолического объема, ударного индекса и фракции выброса в основной группе были больше по сравнению с контрольной [27].

Положительное влияние Тиотриазолина (в/м инъекции 2,5% раствора по 4 мл 2 раза/сут в течение 4 сут, затем — в таблетках по 100 мг/сут) на клиническое течение нестабильной стенокардии установлено в 12-недельном сравнительном исследовании, проведенном в Украине (Е. П. Свищенко и соавт.) [24]. В исследование включены 80 пациентов в возрасте от 46 до 68 лет с диагнозом ИБС: нестабильная стенокардия, СтСт ФК II. Диагноз ставили на основании данных клинического анализа, ЭКГ и результатов лабораторного исследования в соответствии с общепринятыми критериями. Всем пациентам при первичном обследовании выполнены ЭКГ, общеклинические и биохимические анализы крови, СРБ, ХМ-ЭКГ и эхоКГ. К концу наблюдения у пациентов из основной и контрольной групп (по 40 человек) отмечались различия по частоте возникновения ангинозных приступов ($1,03 \pm 0,15$ и $1,54 \pm 0,12$), их длительности ($7,52 \pm 0,21$ и $9,94 \pm 0,24$ мин), количеству таблеток нитроглицерина, потребляемых в сутки ($1,02 \pm 0,24$ и $1,65 \pm 0,19$). По результатам пробы с 6-минутной ходьбой отмечено значительное увеличение дистанции по сравнению с лицами из контрольной группы ($P < 0,05$). В основной группе пациентов, принимавших Тиотриазолин, дистанция при 6-минутной ходьбе увеличилась на $53,3 \pm 2,1\%$ ($P < 0,001$), в контрольной — на $39,8 \pm 2,4\%$ ($P < 0,01$). В процессе наблюдения выявлено более значительное снижение уровня СРБ у лиц основной группы [24].

Следует отметить несомненный прогресс в проведении клинических исследований Тиотриа-

золина. Большинство оригинальных испытаний соответствуют требованиям доказательной медицины (контролируемый и плацебоконтролируемый дизайн), методы и полученные результаты достаточно подробно изложены в материалах, опубликованных в научных изданиях. Анализ литературы свидетельствует о необходимости повышения требований к публикациям первичных данных клинических исследований, проводимых в нашей стране. Для повышения доказательности необходимы более длительные исследования с использованием в качестве критериев эффективности показателей КЖ и «жестких» кардиологических конечных точек. Тем не менее в соответствии с результатами опубликованных исследований применение Тиотриазолина продемонстрировало клиническую эффективность: уменьшились количество эпизодов ишемии, суммарная продолжительность эпизодов ишемии и средняя длительность эпизодов ишемии в сутки, суточное количество наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, увеличилась продолжительность физической нагрузки у пациентов с различными формами ИБС. В соответствии с показаниями, зафиксированными в инструкции по применению, Тиотриазолин у кардиологических пациентов применяется в комплексном лечении ИБС: стенокардии,

ИМ, постинфарктного кардиосклероза и как дополнительным препаратом в лечении некоторых форм нарушений сердечного ритма.

Список использованной литературы см. на сайте журнала www.zdrav.by.

Поступила 20.01.16.

THIOTRIAZOLINE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I. S. Romanova, I. N. Kozhanova, L. N. Gavrilenko, M. M. Sachek

Object. Analysis of the results of the national and international trials of Thiотriazoline in managing patients with coronary heart disease was the purpose of the study.

Materials and methods. A systematic review of the Thiотriazoline clinical efficacy and safety in managing patients with stable angina, acute coronary syndrome accompanied by the ST segment elevation or lacking it has been performed.

Results. Ten studies met the inclusion criteria. The following criteria for selection were used: Thiотriazoline oral and parenteral administration in patients with different forms of coronary artery disease, the languages of publication (Russian or English), and the study design (prospective studies in patients older 18 years).

Conclusion. Complex pharmacotherapy including Thiотriazoline has been proven to effect positively on the clinical and function parameters of patients with coronary artery disease.

Key words: Thiотriazoline, coronary heart disease, metabolic therapy.

Адрес для корреспонденции

Романова Ирина Сергеевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220005, г. Минск ул. Золотая горка, 4; сл. тел.: 8 (017) 293-76-75.

Ю. К. АБАЕВ

КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный
медицинский университет

Представлены данные отечественной и зарубежной литературы о костном осложнении вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте — БЦЖ-остите. Дано описание клинической картины данного осложнения, методов лучевой, бактериологической, морфологической и молекулярной диагностики, а также принципов лечения.

Ключевые слова: БЦЖ-остит, дети, диагностика, лечение.

В последние годы отмечается повышение уровня заболеваемости туберкулезом, в том числе среди детского населения [1—6]. Наряду с этим увеличилась частота осложнений после вакцинопрофилактики туберкулеза [7—10]. Несмотря на это, вакцина БЦЖ подтвердила свою высокую эффективность и до настоящего времени является единственным препаратом, применяемым для специфической профилактики туберкулеза [11—15].

Вакцина БЦЖ создана французскими учеными А. Calmette и С. Guerin из вирулентного штамма микобактерий туберкулеза бычьего вида (*Mycobacterium bovis*) путем длительного пересева (230 последовательных пассажей) на неблагоприятной для роста микобактерий туберкулеза картофельной среде с добавлением глицерина и бычьей желчи. Авторы начали пассажи штамма в 1908 г. Они установили, что через 4 года штамм потерял вирулентность для рогатого скота и морской свинки, а через 13 лет (после 230-й генерации) и для других животных — кролика, обезьяны. Вместе с тем подопытные животные приобрели резистентность к последующему заражению микобактериями туберкулеза. Специфическая иммунизация вакциной БЦЖ против туберкулеза обязательна в 64 странах мира и официально рекомендована в 118 странах [3]. С 1945 г. данная прививка была сделана более чем у 3 млрд человек [16].

Массовая вакцинация против туберкулеза новорожденных проводится двумя препаратами: вакциной БЦЖ, а при наличии противопоказаний к прививке этой вакциной препаратом

для щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М. Последняя используется также для вакцинации новорожденных в районах с благоприятной ситуацией по туберкулезу. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно и по существу сопутствуют ей с начала массового применения [17—20]. Локализация и характер вакцинальных осложнений зависят от метода введения вакцины БЦЖ, возраста вакцинированных детей, состояния иммунитета, техники вакцинации, реактогенности вакцины.

При пероральной вакцинации новорожденных типичным осложнением являлись шейные лимфадениты [21]. Переход на внутрикожный метод вакцинации БЦЖ изменил структуру осложнений [4, 22]. На первое место вышли региональные лимфадениты, за ними следуют воспалительные осложнения на месте введения вакцины — холодные абсцессы и язвы [9, 21—26]. Особняком стоят келоидные рубцы, возникающие при ревакцинации БЦЖ в результате патологического заживления в зоне местной прививочной реакции [20].

В настоящее время действует классификация постпрививочных осложнений, предложенная в 1984 г. Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ [3]. В соответствии с данной классификацией осложнения делятся на 4 категории: 1) локальные кожные поражения (холодные абсцессы, язвы) и региональные лимфадениты; 2) персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (аллергические васкулиты, волчанка, оститы); 3) диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом — наблюдаются при врожденном иммунодефиците (хроническая гранулематозная болезнь, иммунодефицит швейцарского типа); 4) пост-БЦЖ-синдром — заболевания, возникшие сразу после вакцинации БЦЖ, главным образом аллергического характера (узловатая эритема, сыпи, келоидные рубцы).

Для обозначения костных осложнений вакцинации БЦЖ в отечественной и зарубежной литературе используют термины «БЦЖ-остит», «БЦЖ-остеомиелит» [27, 28]. Важно учитывать, что БЦЖ-оститы могут развиваться и при использовании для иммунизации вакцины БЦЖ-М. Статистические данные свидетельствуют о том, что частота выявления БЦЖ-оститов тем выше, чем более совершенны системы национального учета осложнений вакцинации. За вре-

мя учета БЦЖ-оститов в Швеции их частота на 100 000 вакцинированных в Стокгольме составила 1,2—19,0, в Финляндии — 6,4—36,9, в Чехии — 3,7 [27, 28]. В России частота костных осложнений вакцинации БЦЖ составляет 0,3 на 100 000 вакцинированных [7]. В то же время анализ данных литературы свидетельствует о том, что диагноз «БЦЖ-остит» у детей в большинстве случаев не регистрируется, а сведения о клинических и рентгенологических особенностях данного осложнения педиатрам и хирургам практически не известны [27].

Самое большое число доказанных наблюдений БЦЖ-остита описано в Швеции и Финляндии, что связывают с проводимой в этих странах вакцинацией против туберкулеза в период новорожденности, для которого характерны транзиторные формы иммунодефицита и наиболее высокая восприимчивость детей к инфекционно-воспалительным заболеваниям [16, 29]. В настоящее время отмечается тенденция роста частоты БЦЖ-остита, что обусловлено, с одной стороны, улучшением качества диагностики, а с другой — особенностями иммунитета вакцинируемых детей [30—32]. Существует предположение: подлинная частота костных осложнений БЦЖ-вакцинации в 4 раза выше имеющихся сведений в связи с трудностью идентификации истинного возбудителя заболевания (*M. bovis*) [22, 27].

Вакцина БЦЖ, будучи введенной в организм новорожденного (3—5-е сутки жизни), ведет себя подобно вирулентным микобактериям туберкулеза. Уже через несколько минут после внутрикожного введения вакцинные микроорганизмы обнаруживаются в региональных лимфатических узлах, после чего попадают в общий кровоток и, рассеиваясь по всему организму, оседают в различных органах и тканях. При этом в месте введения вакцины БЦЖ формируется минимальный очаг с элементами специфического воспаления [20].

Наличие вакцины БЦЖ в организме приводит к иммунной перестройке — развиваются чувствительность к туберкулину и определенная степень специфического иммунитета. У подавляющего большинства детей очаги поствакцинального воспаления подвергаются обратному развитию и не проявляются в дальнейшем. Однако при определенных условиях они могут прогрессировать, вызывая клинически выраженный процесс, несущий все черты

туберкулезного воспаления. Ярким примером такого неблагоприятного течения вакцинации являются костные поражения [8, 33, 34].

Для развития осложнений, особенно костных, важную роль играет состояние иммунной системы привитого ребенка [35]. Новорожденные практически не синтезируют иммуноглобулины и получают их от матери через плаценту (IgG) или с молоком (IgA); IgM не поступает от матери и синтезируется новорожденным в незначительном количестве. Таким образом, гуморальный иммунитет новорожденного несовершенен. Несколько иначе обстоит дело с показателями Т-клеточного иммунитета. Относительное количество Т-лимфоцитов лишь несколько снижено, они функционально активны, однако выделяют не все лимфокины [30].

В периоде новорожденности отмечаются неполноценность завершающей стадии фагоцитоза, а также снижение опсонизирующей активности сыворотки крови и хемотаксиса клеток. Содержание комплемента и пропердина у детей при рождении снижено, в большинстве случаев уменьшена бактерицидность сыворотки крови. Указанные особенности могут создавать благоприятные условия для развития инфекционно-воспалительных заболеваний в периоде новорожденности [31].

Из клинической практики и эпидемиологических исследований известно, что у новорожденных и детей раннего возраста встречаются самые тяжелые генерализованные формы туберкулеза, обуславливающие наиболее высокую летальность. Чем младше ребенок, заболевший туберкулезом, тем ярче выражена данная закономерность [1, 2]. Отсюда следует, что дети первых месяцев жизни и тем более новорожденные в ряде случаев оказываются недостаточно защищенными от микобактерий туберкулеза, так как механизмы формирования естественного противотуберкулезного иммунитета, свойственные взрослому человеку, не реализуются в полной мере в течение данного возрастного периода [36].

Несовершенство физиологических и иммунных механизмов новорожденных и детей раннего возраста может существенно отягощаться за счет ряда причин, среди которых первое место занимают соматические и гинекологические болезни матери, патология беременности и родов. Установлено, что риск заболевания новорожденного у здоровых матерей составля-

ет 1:50, при наличии хронических очагов инфекции у матери — 1:12, при позднем токсикозе — 1:5, при безводном длительном периоде и затяжных родах — 1:17 [8, 4]. Сочетание болезней матери, патологии беременности и родов увеличивает риск заболевания ребенка. При этом речь идет главным образом об инфекционно-воспалительной патологии, при которой снижение иммунологической резистентности организма играет важную роль [31].

Кроме того, наличие у матерей хронических очагов инфекции, перенесенных инфекционных заболеваний во время беременности, аутоиммунные заболевания, гормональная, иммуносупрессивная терапия по поводу бесплодия и невынашивания беременности способствуют трансформации иммунологической резистентности плода и новорожденного [30]. Важно подчеркнуть, что скрытые изменения иммунного статуса новорожденного клинически могут себя ничем не проявлять, вследствие чего противопоказания к прививке не устанавливаются и таким детям проводится вакцинация БЦЖ [8].

В большинстве случаев дети, у которых развивается БЦЖ-остит, не отличаются какими-либо физическими особенностями, ослабленным здоровьем и повышенной болезненностью [33]. Иногда развитию данного осложнения БЦЖ предшествуют вирусные и инфекционные заболевания (корь и др.), которые, как известно, ослабляют иммунологическую резистентность организма. БЦЖ-остит встречается одинаково часто у девочек и мальчиков [20]. Как и при гематогенном остеомиелите, воспалительный очаг в большинстве случаев локализуется в длинных костях нижних конечностей. При этом наиболее часто поражаются метафизы (80%), вероятно, вследствие наличия концевых артерий [27]. Возможно поражение губчатых (позвонок, таранная, пяточная кости), коротких (ключица) и плоских (грудина, ребра) костей скелета [34, 35, 37]. Множественные локализации БЦЖ-остита встречаются редко, в основном при врожденных иммунодефицитах [38].

Клинические проявления БЦЖ-остита у детей характеризуются однообразием, медленным и постепенным началом. Симптомы заболевания начинаются через 3 мес — 5 лет (в среднем через 1 год) после вакцинации БЦЖ [10, 20]. Общее состояние детей не страдает, признаки интоксикации отсутствуют. Возможно незначительное повышение температуры тела,

хотя чаще температурная реакция отсутствует. Локально отмечается умеренная припухлость мягких тканей, кожа обычно не изменена. Наблюдается небольшое ограничение функции в суставе, близлежащем к очагу поражения. Болевая реакция выражена мало. В некоторых случаях при первичном обращении выявляется абсцедирование, иногда с функционирующим свищом. Следует отметить, что свищ может сформироваться после проведения пункции или биопсии [34, 39].

Диагностика БЦЖ-остита до настоящего времени представляет определенную сложность, прежде всего из-за особенностей клинического течения и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которого требует проведения исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда гарантирующих положительный ответ [8, 40, 41]. Современная диагностика БЦЖ-остита основана на совокупности клинических, лучевых, бактериологических и морфологических критериев, впервые предложенных Т. Foucard и А. Hjelmstedt [42], позднее детализированных в работах других авторов [22, 27, 29, 39]:

- период после вакцинации БЦЖ менее 4 лет при подтвержденном факте вакцинации на первом году жизни;
- отсутствие указаний на контакт с туберкулезным больным;
- отсутствие внутригрудного туберкулезного процесса;
- типичные рентгенологические признаки очагового поражения кости;
- наличие хотя бы одного из следующих признаков: выделение бактериального штамма БЦЖ из костного очага при посеве; наличие кислотоустойчивых бактерий в материале костного очага; гистологическое подтверждение туберкулезного поражения кости.

Следует отметить, что частота идентификации культуры *M. bovis*-БЦЖ при БЦЖ-оститах колеблется от 24 до 50% в зависимости от технических возможностей бактериологических лабораторий и существенно снижается при проведенной ранее длительной противотуберкулезной терапии [27].

Среди лабораторных данных обнаруживается повышение СОЭ (15—45 мм/ч) и СРБ, хотя возможны и нормальные показатели. Трансформация лейкоцитарной формулы общего анализа крови обычно не наблюдается, только в от-

дельных случаях имеет место повышенное содержание лимфоцитов [10, 41]. Уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) в сыворотке крови чаще соответствует возрастной норме. Иногда отмечается снижение функциональной активности лимфоцитов при стимуляции фитогемагглютинином. Изменения чаще выявляются у детей со свищами [16].

При рентгенологическом исследовании выявляются однотипные изменения. В длинных костях (бедренная, большеберцовая, плечевая и др.) наблюдаются очаги деструкции, располагающиеся чаще в эпиметафизах с разрушением ростковой зоны, реже — в метадиафизарных отделах. В губчатых костях (тело позвонка, пяточная, таранная кости и др.) зоны деструкции нередко занимают всю кость. При поражении плоских костей (крыло подвздошной кости, ребра, грудина) отмечаются обширные очаги деструкции с вздутием кости и нарушением целостности кортикальной пластинки. В начале заболевания выявляется остеопороз, через несколько недель — очаги лизиса и деструкции с реактивными изменениями в окружающей костной ткани [27, 42].

Очаги в метафизах длинных костей могут распространяться через зону роста на эпифиз. Периостальная реакция наблюдается редко, в ряде случаев отмечается невыраженная перифокальная зона склероза. Иногда обнаруживаются мелкие секвестры, возможны патологические переломы [10, 34]. В ряде случаев при поражении грудных позвонков и грудины в средостении выявляется объемное образование (перифокальная воспалительная реакция), симулирующее медиастинальную опухоль [35]. При длительном течении заболевания имеет место коллапс позвонка с развитием деформации позвоночника [37].

Сканирование с технецием-99m метилендифосфонатом позволяет обнаружить накопление радиофармпрепарата в зоне поражения. Чувствительным методом выявления костных очагов является КТ, изменений в окружающих мягких тканях — МРТ, однако специфичность данных исследований не является высокой [10, 41]. Таким образом, клинически и рентгенологически БЦЖ-остит не отличается от первично-хронического неспецифического остеомиелита и характеризуется несоответствием между обширной костной деструкцией и малосимптомным клиническим течением заболевания [22, 27, 35, 37].

БЦЖ-остит не сопровождается развитием локальных форм внутригрудного туберкулеза. Однако лимфогенный путь распространения микобактерий из первичного внутрикожного очага не исключает возможность поражения узлов центрального лимфатического коллектора региона вакцинации, что проявляется парааортальными кальцинатами, которые достаточно часто обнаруживаются и у абсолютно здоровых людей. Поражение типичных при «естественном» аэрогенном заражении множественных групп внутригрудных лимфатических узлов, формирование первичного легочного аффекта, как правило, не наблюдаются [27].

При туберкулодиагностике у большинства детей выявляется нормергическая реакция на туберкулин как проявление поствакцинальной аллергии. Серологические реакции крови со специфическим антигеном по непрямой гемагглютинации, реакции потребления компонента, определяемые при иммуноферментном анализе чаще отрицательные, реже — в диагностических титрах [4, 34].

Бактериологическое выделение возбудителя из операционного материала (гной, грануляционно-некротические ткани) при БЦЖ-остите сопряжено с трудностями и бывает успешным примерно у 20—67% детей [27]. Это обусловлено не только техническим обеспечением лабораторных исследований, но и свойствами микобактерий, активность которых снижается под действием ранее проведенного антибактериального лечения [29]. Выделенный штамм бактерий не должен отличаться от БЦЖ по морфологическим, биохимическим тестам и вирулентности, установленной на морских свинках.

Полученный штамм необходимо дифференцировать от вирулентной культуры микобактерий человеческого типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов [40]. Принадлежность культуры микобактерий к сапрофитам исключается на основании отсутствия роста на простых средах при +37°C и на яичной среде при комнатной температуре, а также на основании чувствительности к туберкулостатическим препаратам I, II рядов и отрицательной формамидазной активности. Принадлежность к атипичным микобактериям исключается при наличии высокой каталазной и пероксидазной активности, медленном росте при одновременном отсутствии пигмента и отрицательной ниациновой пробе. Последнее исклю-

чает принадлежность культуры к человеческому типу микобактерий туберкулеза [9].

Изучение выделенной культуры на свинках, кроликах и мышях с исследованием органов животных не выявляет макроскопических изменений, хотя при посеве выделяется культура, аналогичная по свойствам исходной. При гистологическом изучении органов через 6 нед после заражения животных обнаруживается картина, характерная для вакцинного штамма БЦЖ, — пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток и гистиоцитарных элементов с наличием гигантских эпителиоидных клеток. Оценивая важность бактериологического исследования в диагностике БЦЖ-остита, необходимо иметь в виду его длительность, что затрудняет своевременное начало адекватного медикаментозного лечения [17, 43]. Следует подчеркнуть, что отсутствие роста культуры из патологического очага не исключает БЦЖ-этиологию заболевания.

При гистологическом изучении декальцинированных парафиновых срезов материала из очагов БЦЖ-остита выявляется гранулематозный процесс. При этом обнаруживаются эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангханса и поля творожистого перерождения. Воспалительные инфильтраты состоят главным образом из лимфатических и плазматических клеток. В зонах некроза содержится значительное количество гранулоцитов. Необходимо отметить, что гистологическая картина весьма напоминает пролиферативные и некротические очаги, инициированные туберкулезными бациллами человеческого типа [22, 32, 34].

Учитывая сложность в диагностике БЦЖ-остита при использовании лучевого, бактериологического, гистологического и других методов исследования в настоящее время методом выбора в диагностике является молекулярный анализ нуклеотидов ДНК возбудителя при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика) [44—48]. Дифференциальную диагностику БЦЖ-остеомиелита необходимо проводить с туберкулезным, гематогенным, сифилитическим и грибковым остеомиелитом, а также с опухолевым поражением кости, эозинофильной гранулемой, гистиоцитозом и костной кистой [16, 34, 39].

Важно учесть несколько моментов, затрудняющих диагностику БЦЖ-остита:

- заболевание не относится к часто встречающимся, вследствие чего редко имеется в

виду при проведении дифференциальной диагностики;

- после вакцинации и до появления клинических симптомов заболевания проходит длительный период времени (в среднем 1 год), что затрудняет установление связи с БЦЖ-вакцинацией;

- медленное развитие БЦЖ-остита при удовлетворительном состоянии ребенка и нормальной температуре тела обуславливает позднее обращение за медицинской помощью;

- отсутствие патогномичных рентгенологических костных изменений;

- малая информативность лабораторных данных (СОЭ, СРБ и др.).

Важность установления точного этиологического диагноза для проведения адекватной химиотерапии обуславливает целесообразность раннего хирургического вмешательства, преследующего две цели: 1) забор материала из очага поражения для бактериологического, гистологического исследований и ПЦР-диагностики; 2) санация патологического очага [22, 41]. Окончательный диагноз предлагается формулировать по совокупности полученных данных (клинические, лучевые, гистологические и др.) с указанием результатов бактериологического исследования, как это принято во фтизиатрии: «БЦЖ-остит, культура БЦЖ (+) положительная» или «БЦЖ-остит, культура БЦЖ (–) отрицательная» [27].

При лечении БЦЖ-остита целесообразно выполнение хирургического вмешательства в объеме фистуло/абсцессотомии и некрэктомии костного очага с пластическим замещением костной полости при необходимости и последующим глухим швом раны. В очаге поражения обнаруживается грануляционная и некротическая ткани серого цвета с участками казеозного распада. При локализации очага в длинных костях необходимо бережное отношение к метаэпифизарной зоне роста. В послеоперационном периоде применяется иммобилизация конечности [12, 20, 41].

Оперативное лечение проводится на фоне специфической химиотерапии, основной курс которой с момента установления диагноза продолжается 10—12 мес (три препарата в первые 2 мес, затем по два препарата со сменой их через 6 мес). Длительность иммобилизации в фиксирующей кровати или лонгете при поражении костей нижних конечностей не превышает

ет 1—2 мес. Опора на оперированную конечность разрешается индивидуально через 4—6 мес в зависимости от выраженности костной репарации. Медикаментозное лечение заключается в длительном (до 1 года и более) проведении курсов специфической химиотерапии (рифампицин, тубазид и т. д.). Следует отметить нецелесообразность использования пирозинамида, так как все штаммы *M. bovis* к нему резистентны [16, 27, 49, 50].

Диспансерное наблюдение рекомендуется по V группе учета в течение не менее 3 лет с проведением сезонной химиотерапии двумя, а затем одним препаратом 2 раза в год по 2 мес с ежегодным контролем результатов туберкулиновых проб и рентгенографией органов грудной полости. Прогноз при лечении детей с БЦЖ-оститом благоприятный, ортопедические осложнения, как правило, не наблюдаются. В отдельных случаях при распространении процесса на смежный с очагом поражения сустав возможно ограничение движений [10, 27, 29, 34, 39, 51]. Однако, несмотря на благоприятный прогноз, заболевание не проходит бесследно для ребенка. Как правило, это продолжительное (несколько месяцев) пребывание пациента в стационаре, хирургическое вмешательство (иногда несколько) и длительное медикаментозное лечение (6—12 мес).

Таким образом, ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детей, наблюдающееся в последние годы, диктует необходимость ужесточения всех средств и методов борьбы с этим заболеванием. В их ряду эффективным методом профилактики туберкулеза является вакцинация БЦЖ [52, 53]. В настоящее время стоит задача создания новой противотуберкулезной вакцины на основе генной инженерии, для того чтобы отказаться от использования препаратов с жизнеспособными микроорганизмами. Однако до сих пор основным средством активной специфической профилактики туберкулеза остается вакцина БЦЖ, применение которой на протяжении более 80 лет позволило значительно снизить заболеваемость туберкулезом детей и подростков.

Наряду с положительными качествами вакцинации ее массовое применение у новорожденных омрачается различными осложнениями, в том числе и такими серьезными, как БЦЖ-остит [53]. В генезе данного осложнения опре-

деленную роль играет возрастной фактор — период новорожденности, в течение которого проводится вакцинация БЦЖ. Данному периоду свойственна незрелость и несовершенство иммунной системы, в связи с чем новорожденные уязвимы в отношении возникновения туберкулеза.

При выявлении у детей дошкольного возраста остеомиелита, имеющего первично-хроническое течение, следует предполагать туберкулезную природу заболевания, в частности БЦЖ-остит, особенно при отсутствии успеха от лечения традиционными антибиотиками. Большое значение для проведения эффективного лечения имеет ранняя диагностика, так как оститы, обусловленные разными микобактериями (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), требуют различных протоколов медикаментозного лечения [16].

Отечественный и международный опыт дает основание утверждать, что своевременная диагностика БЦЖ-остита у детей вполне возможна. Приведенные диагностические критерии позволяют заподозрить данное осложнение уже при первом обращении ребенка за медицинской помощью. Ведущим в диагностике и дифференциальной диагностике БЦЖ-остита с туберкулезным оститом является наличие вакцинации БЦЖ в анамнезе у ребенка и отсутствие контакта с больным туберкулезом. В пользу поствакцинального осложнения свидетельствует также явное несоответствие между маломанифестным клиническим течением заболевания и значительными рентгенологическими изменениями в костях.

В заключение необходимо отметить, что костные осложнения при вакцинопрофилактике туберкулеза в большинстве случаев связаны с нарушением методики вакцинации, повышением реактогенности вакцины БЦЖ, а также вакцинацией новорожденных из групп перинатального риска со сниженной иммунологической резистентностью. Все это предполагает педантичное выполнение данной медицинской манипуляции и строгий отбор детей для вакцинопрофилактики туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Елуфимова Е. И. // Пробл. туберкулеза.— 2001.— № 1.— С. 58—60.
2. Митинская Л. А., Яворский К. М. // Вопр. охраны материнства и детства.— 1991.— Т. 36, № 8.— С. 3—6.
3. Митинская Л. А. // Пробл. туберкулеза.— 2001.— № 1.— С. 51—53.

4. Casanova J. L., Blanche S., Emile J. F., et al. // *Pediatrics*.— 1996.— Vol. 98.— P. 774—778.
5. Мушкин А. Ю. // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*.— 2007.— № 1.— С. 13—16.
6. Нечаева О. Б., Скачков В. В. // *Туберкулез и болезни легких*.— 2013.— № 8.— С. 3—9.
7. Аксенова В. А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1993.
8. Рачинский С. В., Сухановский В. П., Гаврилов А. А. и др. // *Педиатрия*.— 1998.— № 1.— С. 104—108.
9. Урусов В. А., Мишина Р. Г., Тетьев И. Г. // *Хирургия*.— 1979.— № 6.— С. 129—131.
10. Kroger L., Korppi M., Brander E., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 172.— P. 574—576.
11. Аксенова В. А., Леви Т. Д., Фоница Е. В., Вундцеттель Н. Н. // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*.— 2009.— № 1.— С. 10—16.
12. Еремеев В. В. // *Пробл. туберкулеза*.— 2001.— № 1.— С. 53—55.
13. Colditz G. A., Brewer T. E., Berkey C. S., et al. // *JAMA*.— 1994.— Vol. 271.— P. 698—702.
14. Kaufmann S., Mittrucker H.-W. // *Sem. Respir. Crit. Med.*— 2004.— Vol. 24, № 3.— P. 345—352.
15. Luelmo F. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 125.— P. 70—72.
16. Lin Ch.-J., Yang W.-S., et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 1999.— Vol. 81-A, № 9.— P. 1305—1311.
17. Аксенова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. и др. // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*.— 2007.— № 1.— С. 9—12.
18. Брагинская В. П., Соколова И. Ф. Активная иммунизация детей.— М., 1990.
19. Камаева Н. Г., Чугаева Ю. П., Гринберг Л. М. и др. // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*.— 2009.— № 1.— С. 16—20.
20. Тихилова М. И., Джелиев И. Ш., Попович В. С. и др. // *Дет. хирургия*.— 2002.— № 3.— С. 37—40.
21. Леви Д. Т., Александрова Н. В., Севостьянова Т. А. и др. // *Туберкулез и болезни легких*.— 2013.— № 9.— С. 10—15.
22. Arias F. G., Rodrigues M., Hernandez J. G., et al. // *Pediatr. Radiol.*— 1987.— Vol. 17.— P. 166—167.
23. Иваненко О. М. // *Пробл. туберкулеза*.— 1986.— № 4.— С. 27—29.
24. Коломиец В. М., Ковылянская Л. В., Брынцева Н. М. // *Туберкулез и болезни легких*.— 2015.— № 8.— С. 54—56.
25. Митинская Л. А., Юхименко Н. В., Камаева В. Ф. // *Педиатрия*.— 1996.— № 6.— С. 94—97.
26. Tam P. K., Stroebel A. B., Saing H., et al. // *Arch. Dis. Child.*— 1982.— Vol. 57.— P. 952—954.
27. Коваленко К. Н., Мушкин А. Ю., Ватутина В. В., Оттен Т. Ф. // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*.— 2004.— № 1.— С. 21—24.
28. Леви Д. Т., Аксенова В. А., Закирова Н. Р., Александрова Н. В. // *Пробл. туберкулеза*.— 1999.— № 4.— С. 4—7.
29. Потапова Ю. С., Оттен Т. Ф., Малярова Е. Ю., Вишневский Б. И. // *Туберкулез и болезни легких*.— 2012.— № 7.— С. 41—45.
30. Bergdahl S., Fellander M., Robertson B. // *J. Bone Joint Surg.*— 1976.— Vol. 58-B, № 2.— P. 212—216.
31. *Клиническая иммунология* / Под ред. А. В. Караулова.— М., 1999.
32. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. *Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство*.— М., 1996.
33. Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N., Dumitrescu D. // *Bull. Intern. Union Against Tuberc.*— 1978.— Vol. 53.— P. 121—123.
34. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н., Ватутина В. В. // *Педиатрия*.— 1999.— № 1.— С. 82—84.
35. Henrikson B., Hirsch G., Iversen K. // *J. Pediatr. Surg.*— 1974.— Vol. 9, № 1.— P. 109—113.
36. Geissler W., Pumberger W., Wurnigatal P. // *Eur. J. Pediatr. Surg.*— 1992.— Vol. 2, № 4.— P. 118—121.
37. Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N., et al. // *Adv. Tuberc. Res.*— 1984.— Vol. 21.— P. 107—193.
38. Civen R., Berlin G., Panosian C. // *Clin. Infect. Dis.*— 1994.— Vol. 18.— P. 1013—1014.
39. Hugosson C., Harti H. // *Pediatr. Radiol.*— 1991.— Vol. 21.— P. 384—385.
40. Kallesoe O., Jespersen A. // *Acta Orthop. Scand.*— 1978.— Vol. 49, № 2.— P. 134—137.
41. Berk R. H., Yazici M., Atabey N., et al. // *Spine.*— 1996.— Vol. 21.— P. 1991—1995.
42. Foucard T., Hjelmstedt A. // *Acta Orthop. Scand.*— 1971.— Vol. 42.— P. 142—151.
43. Erikson U., Hjelmstedt A. // *Radiology.*— 1971.— Vol. 101, № 3.— P. 575—578.
44. De Souza G. R., Sant'Anna C. C., Lapa e Silva J. R., et al. // *Tubercle.*— 1983.— Vol. 64.— P. 23—27.
45. Вишневская Е. Б., Бобченко А. П., Мельникова Н. Н., Вишневский Б. И. // *Пробл. туберкулеза*.— 2001.— № 4.— С. 38—40.
46. Cousins D. V., Wilton S. D., Francis B. R., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 1992.— Vol. 30.— P. 255—258.
47. Frothingham R. // *J. Clin. Microbiol.*— 1995.— Vol. 33.— P. 840—844.
48. Talbot E. A., Williams D. L., Frothingham R. // *J. Clin. Microbiol.*— 1997.— Vol. 35.— P. 566—569.
49. Yan J. J., Chen F. F., Jin Y. T., et al. // *J. Pathol.*— 1998.— Vol. 184.— P. 96—102.
50. Ватутина В. В. // *Пробл. туберкулеза*.— 2001.— № 4.— С. 32—34.
51. Nishi J., Kamenosono A., Sarker K. P., et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1997.— Vol. 16.— P. 332—333.
52. Brennan M. J., Stone M. R., Evans T. // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*— 2012.— Vol. 16.— P. 1566—1573.
53. Maher D., Raviglione M. // *Clin. Chest. Med.*— 2005.— Vol. 26.— P. 167—182.

Поступила 05.11.15.

BONE RELATED COMPLICATIONS IN CHILDISH TUBERCULOSIS VACCINE PREVENTION

Yu. K. Abayev

The homeland and foreign literature data concerning the BCG-osteitis, a bone related complication occurring after tuberculosis vaccine prophylaxis in childhood, is presented. The complication clinical picture, the beam, bacteriological, morphological, and molecular methods as well as the management approaches are described.

Key words: BCG-osteitis, children, diagnosis, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Абаев Юрий Кафарович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 222-16-82.



Е. А. СТАРЕЦ, Т. Н. ХИМЕНКО, В. Е. МИХАЙЛЕНКО,
А. А. АДАХОВСКАЯ

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ТЕМПОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования. Проанализировать факторы, ассоциирующиеся с задержкой темпов физического развития (ЗФР) и дефицитом массы тела у недоношенных детей на 1-м году жизни.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй развития и клиническое обследование преждевременно рожденных детей. Критерии включения в исследование: срок гестации менее 37 нед, масса тела при рождении менее 2500 г, отсутствие грубых пороков развития органов и систем и тяжелой органической патологии ЦНС. В исследование отобраны 150 детей (74 мальчика и 76 девочек) в возрасте от 3 мес до 5 лет.

Результаты. При обследовании эвристическим путем у матери и ребенка выделены факторы, которые потенциально ассоциируются с ЗФР у недоношенных детей в течение 1-го полугодия жизни. Проведен монофакторный анализ выбранных признаков. При определении отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ не выявлено значимой ассоциации материнских факторов с ЗФР у детей в возрасте 6 мес. При анализе факторов у ребенка показано, что статистически достоверно ЗФР чаще встречается у детей с задержкой внутриутробного развития (ОШ 3,6), у находившихся на ИВЛ 7 сут и более (ОШ 2,72), при зондовом вскармливании в течение 14 сут и более (ОШ 2,53), искусственном вскармливании (ОШ 2,54), анемии новорожденных (ОШ 3,54), наличии при рождении асфиксии тяжелой степени (ОШ 5,28).

Заключение. Для оптимизации ведения преждевременно рожденных детей на 1-м году жизни необходимо учитывать факторы, которые могут влиять на ЗФР, проводить профилактику их возникновения и своевременную коррекцию патологических и дефицитных состояний.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие.

Недоношенность во всем мире остается одной из главных причин младенческой смертности. Преждевременные роды составляют 10—11% от общего числа родов. Ежегодно более 15 млн детей рождаются в сроке менее 37 нед гестации. Так, частота преждевременного рождения детей в Северной Америке составляет

около 10%, в Европе — 6%, в Швейцарии — 7%, в Украине — 5%. Ежегодно умирают более 1 млн недоношенных детей [1—5, 13, 21].

Существует достаточно большое количество публикаций, посвященных анализу современных методов перинатальной медицинской помощи недоношенным детям, рожденным на разных сроках гестации. Приведенные в них результаты зачастую отражают только краткосрочные изменения в функционировании органов и систем. Однако мало публикаций посвящено анализу долгосрочных изменений в физическом, психомоторном развитии, заболеваемости и смертности в данной группе детей [5, 14—18].

Известно, что преждевременное рождение ассоциируется с последующим отставанием в физическом и психомоторном развитии. Актуальным остается изучение факторов, влияющих на постнатальную задержку темпов развития недоношенных детей.

Во внутриутробном периоде на развитие плода и риск преждевременных родов, несомненно, влияет комплекс экзогенных и эндогенных материнских факторов. Так, ожирение во время беременности, многоплодная беременность, мужской пол плода ассоциируются с увеличением риска развития задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у недоношенных детей (рожденных в сроке 32—36 нед гестации) [6]. Также ряд авторов указывают на то, что наличие психоэмоциональных потрясений во II и III триместрах беременности ассоциируется не только с увеличением риска преждевременных родов, но и рождения ребенка с низкой массой тела (НМТ) [7, 12].

По данным E. A. van der Reijden-Lakeman, наличие ЗВУР при рождении ассоциируется с высоким риском низкорослости в будущем [8]. Ранняя ЗВУР может быть ассоциирована с уменьшением окружности головы и снижением когнитивных способностей у ребенка. У детей со ЗВУР, имеющих отставание в росте, чаще наблюдается значимое снижение умственного развития, что, возможно, ассоциировано с уменьшением окружности головы (как фактор нейрофизиологической дисфункции).

Качество оказания помощи в раннем неонатальном периоде во многом предопределяет

состояние здоровья недоношенного ребенка в будущем. Внедрение современных технологий выхаживания, антенатальное использование кортикостероидов, сурфактанта и усовершенствование технологии вентиляции легких, методики парентерального и энтерального питания привели к значительному снижению смертности среди недоношенных новорожденных [22, 23].

По результатам систематического обзора, проведенного M. Gladstone и соавт., выявлено, что дети, рожденные и получившие медицинскую помощь в хорошо оснащенных перинатальных центрах, имели достоверно лучшие показатели физического развития (ФР), приближающиеся к показателям у доношенных детей, чем дети, получившие помощь в менее оснащенных медицинских учреждениях [5]. Так, в Кении в регионах, где оснащение перинатальных центров в целом хуже, только 20—28% недоношенных детей достигали показателей (нижняя граница нормы) доношенных сверстников [3, 5].

На последующее ФР детей влияет гипогликемия в неонатальном периоде. По данным С. В. Duvanel и соавт., у детей с повторными эпизодами гипогликемии (менее 2,6 ммоль/л) значительно чаще наблюдалось уменьшение окружности головы в возрасте до 5 лет [9]. Плохая постнатальная прибавка в весе в течение первых 2 нед жизни является достоверным предиктором тяжелой ретинопатии недоношенных, которая нуждается в лечении [10].

C. R. Cole и соавт. проанализировали параметры роста у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении в возрасте 18 и 22 мес. Установлено, что среди детей с ЭНМТ и хирургически обусловленным синдромом короткой кишки показатели массы тела, длины тела и окружности головы были ниже 10-го перцентиля и ниже, чем у детей, получавших медикаментозную терапию по поводу некротизирующего энтероколита (НЭК), а также недоношенных детей без указанной патологии. По данным авторов, на задержку физического развития (ЗФР) в данном случае влияют такие факторы, как септические состояния, мальабсорбция, длительное зондовое вскармливание, постнатальное использование кортикостероидов, патология сердечно-сосудистой системы и др. [11].

По нашим данным, при анализе ВИЧ-инфицированных детей выявлено, что на постна-

тальную ЗФР и формирование синдрома истощения непосредственно влияет факт недоношенности и ЗВУР [24].

Цель работы — проанализировать факторы, ассоциирующиеся с задержкой темпов физического развития и дефицитом массы тела у недоношенных детей на 1-м году жизни.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Детской университетской клиники № 1 Одессы и центра реабилитации детей-инвалидов им. Б. Д. Литвака в период с 2012 г. по 2014 г. Проведен ретроспективный анализ историй развития и клиническое обследование 200 преждевременно рожденных детей. Критерии включения: срок гестации менее 37 нед и масса тела при рождении менее 2500 г. Критерии исключения: наличие грубых пороков развития органов и систем, а также тяжелая органическая патология ЦНС.

Для последующего анализа отобраны 150 детей (74 мальчика и 76 девочек), которые отвечали критериям исследования, в возрасте от 3 мес до 5 лет. Дети, включенные в когорту, разделены на 3 группы с учетом массы тела при рождении: в 1-ю группу вошли 67 детей с массой тела 2499—1500 г (НМТ), во 2-ю — 45 детей с массой тела 1499—1000 г (очень низкая масса тела — ОНМТ), в 3-ю — 38 детей с массой тела менее 999 г (ЭНМТ).

Обследование детей включало сбор анамнеза, осмотр ребенка, антропометрию, анализ ретроспективных данных. Для оценки ФР проводили антропометрические измерения по методике согласно приказу МОЗ Украины № 149 от 20.03.2008 «Протокол медицинского наблюдения за здоровым ребенком в возрасте до 3 лет» [21]. Полученные данные оценивали при помощи центильных таблиц для недоношенных детей (Fetal-infant Growth Chart for preterm infants, WHO, 2006) в возрасте с 22-й по 50-ю неделю гестации. Далее показатели определяли при помощи графиков стандартных отклонений (СО) ФР для детей от 0 до 5 лет (WHO, Z-scores) [19, 20, 28, 29]. Для оптимизации работы использовали антропометрический калькулятор WHO Anthro. Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи онлайн-калькулятора SISA. При проведении статистического анализа изучали показатели ФР в 6 и 12 мес.

Результаты и обсуждение

В группах детей не отмечено различий в распределении по полу. Так, в 1-й группе обследовано 33 мальчика и 34 девочки, во 2-й — 23 и 22 соответственно, в 3-й — 18 и 20 соответственно. Средний срок гестации составил $32,42 \pm 2,11$ нед в 1-й группе, $29,76 \pm 1,93$ нед — во 2-й и $27,32 \pm 1,86$ нед — в 3-й. Средняя масса и длина тела детей при рождении в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно составляли $1928,9 \pm 264,64$ г и $43,42 \pm 2,76$ см, $1277,36 \pm 139,16$ г и $38,77 \pm 2,24$ см, $908,47 \pm 81,66$ г и $35,86 \pm 3,23$ см. Коэффициент вариации для всех подсчетов не превышал 13,8%, то есть группы довольно однородны.

Частота встречаемости ЗФР у детей в возрасте 6 мес составила в 1-й группе 26,87% (95% ДИ (17,72—38,52)), во 2-й — 77,78% (95% ДИ (63,73—87,46)), 3-й — 100%. Частота встречаемости ЗФР в возрасте 1 год составила 7,46% (95% ДИ (3,23—16,31)), 33,33% (95% ДИ (21,36—47,93)) и 63,16% (95% ДИ (41,04—80,85)) соответственно.

Дефицит веса относительно длины тела (истощение, белково-энергетическая недостаточность) у детей в возрасте 6 мес наблюдался с частотой 5,97% (95% ДИ (2,35—14,37)) в 1-й группе, 33,33% (95% ДИ (21,36—47,93)) — во 2-й, 47,37% (95% ДИ (27,33—68,29)) — в 3-й. У детей в возрасте 1 год дефицит массы тела встречался у 2,99% (95% ДИ (0,82—10,25)), 8,89% (95% ДИ (3,51—20,73%)), 15,79% (95% ДИ (5,52—37,57)) соответственно.

Индекс массы тела (ИМТ) у детей с ОНМТ и ЭНМТ по сравнению с детьми с НМТ в 6 мес достоверно чаще был менее 2-го СО, что также указывает на дефицит массы тела.

При проведении анализа данных анамнеза во всей когорте обследованные разделены на две группы: дети с ЗФР (91 ребенок) и дети без ЗФР (59 детей), возраст 6 мес. Эвристическим путем выделены факторы, которые потенциально ассоциируются с ЗФР у недоношенных детей в течение 1-го полугодия жизни: со стороны матери — использование репродуктивных технологий, возраст, угроза прерывания беременности, гестоз, хронические и острые заболевания матери и др., ребенка — ЗВУР, длительность ИВЛ, зондового кормления, анемия новорожденных, асфиксия тяжелой степени при рождении и др.

Репродуктивные технологии (ЭКО) использовали у детей с ЗФР и без него в 16,67% (95%

ДИ (9,80—26,91)) и 8,47% (95% ДИ (3,67—18,35)) случаев соответственно. Угроза прерывания беременности в I триместре имела место в 30,56% (95% ДИ (21,13—41,95)) и 23,73% (95% ДИ (14,69—35,97%)) случаев соответственно, во II — в 44,44% (95% ДИ (33,54—55,91)) и 45,76% (95% ДИ (33,70—58,34)) случаев соответственно. Хронические заболевания наблюдались у 20,83% (95% ДИ (13,05—31,57)) и 13,56% (95% ДИ (7,03—24,54)) матерей соответственно. Носительство возбудителей из группы TORCH-инфекций несколько чаще отмечалось у матерей детей с ЗФР — 33,9% (95% ДИ (23,14—46,63)) против 22,22% (95% ДИ (14,17—33,09)), хотя эта разница не являлась статистически значимой.

В группах практически не различались такие показатели, как возраст матери более 35 лет (9,72% и 8,47% случаев соответственно), наличие позднего гестоза беременности (15,28% и 15,25%), ОРЗ (16,67% и 15,25%), много- и мало-водия (8,33% и 8,47%), многоплодной беременности (36,11% и 35,59%).

Характеризуя неонатальный период, можно отметить, что ЗВУР чаще встречалась у детей с ЗФР — 36,11% (95% ДИ (25,98—47,65)) детей против 13,56% (95% ДИ (7,03—24,54)) без ЗФР. ИВЛ в течение 7 сут и более и зондовое кормление 14 сут и более проводились у 45,83% (95% ДИ (34,83—57,26)) и 58,33% (95% ДИ (46,81—69,01)) детей с ЗФР и у 23,73% (95% ДИ (14,69—35,97)) и 35,59% (95% ДИ (24,6—48,34)) обследованных без ЗФР. Первые чаще находились на искусственном вскармливании — 48,61% (95% ДИ (37,43—59,93)) против 27,12% (95% ДИ (17,44—39,6)), а также у них чаще наблюдалась анемия новорожденных — 50,0% (95% ДИ (38,75—61,25)) против 22,03% (95% ДИ (13,35—34,13)). Асфиксия тяжелой степени встречалась у 27,78% (95% ДИ (18,76—39,05)) детей с ЗФР и у 6,78% (95% ДИ (2,67—16,18)) обследованных без данной патологии.

Не выявлена статистически достоверная разница в частоте возникновения таких осложнений недоношенности, как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) (52,78% детей с ЗФР и 38,98% обследованных без него), значимая задержка моторного развития (26,39% и 23,73% соответственно) и НЭК (6,94% и 3,39%). Хотя НЭК все же в 2 раза чаще встречался у детей с ЗФР.

Проведен монофакторный анализ выбранных признаков с целью выявления статистичес-

Таблица 1

Результаты монофакторного анализа показателей со стороны матери

Фактор	ОШ с 95% ДИ		
	все обследованные	1-я группа	2-я группа
Репродуктивные технологии	2,16 (0,71—6,53)	1,41 (0,23—8,43)	2,25 (0,24—20,84)
Возраст матери (<15, >35 лет)	1,16 (0,35—3,87)	—	—
Угроза прерывания в I триместре	1,41 (0,65—3,09)	1,06 (0,32—3,57)	4,70 (0,53—41,57)
Угроза прерывания в II триместре	0,95 (0,47—1,90)	0,45 (0,13—1,56)	0,29 (0,05—1,60)
Поздний гестоз	1,00 (0,38—2,60)	3,56 (1,09—11,54)	—
Хронические заболевания	1,68 (0,66—4,28)	0,64 (0,12—3,35)	0,38 (0,07—2,03)
Анемия	1,48 (0,54—4,05)	2,51 (0,59—10,67)	0,83 (0,14—4,91)
ОРЗ во время беременности	1,10 (0,43—2,85)	0,75 (0,14—3,99)	1,00 (0,17—5,79)
Многоводие/маловодие	0,98 (0,28—3,39)	—	1,16 (0,12—11,74)
Многоплодная беременность	1,02 (0,49—2,09)	1,26 (0,42—3,77)	2,66 (0,49—14,46)
TORCH-инфекции	0,56 (0,26—1,21)	1,03 (0,33—3,25)	0,31 (0,06—1,45)

Таблица 2

Результаты монофакторного анализа показателей со стороны ребенка

Фактор	ОШ с 95% ДИ		
	все обследованные	1-я группа	2-я группа
ЗВУР	3,6* (1,48—8,75)	4,40* (1,14—16,9)	1,38 (0,30—6,28)
ИВЛ ≥7 сут	2,72* (1,27—5,80)	1,70 (0,48—6,02)	0,67 (0,16—2,74)
Зондовое вскармливание ≥14 сут	2,53* (1,24—5,15)	1,38 (0,43—4,45)	0,24 (0,04—1,27)
Грудное вскармливание >3 мес	1,10 (0,55—2,22)	0,79 (0,22—2,84)	0,64 (0,14—2,91)
Искусственное вскармливание	2,54* (1,22—5,31)	9,69* (2,69—34,84)	1,07 (0,23—4,93)
Анемия	3,54* (1,64—7,64)	5,73* (1,62—20,26)	0,36 (0,08—1,63)
ВЖК, ПВЛ	1,75 (0,87—3,52)	1,13 (0,36—3,59)	0,24 (0,04—1,27)
НЭК	2,13 (0,39—11,38)	—	0,12 (0,01—1,46)
Значительная задержка темпов ПМР	1,15 (0,52—2,55)	1,50 (0,43—5,20)	0,04 (0,1—1,97)
Асфиксия тяжелой степени	5,28* (1,69—16,5)	0,90 (0,08—9,27)	3,16 (0,35—28,14)

*Статистическая достоверность ОШ.

ки вероятной разницы бинарных признаков у детей с ЗФР и без нее (табл. 1, 2), а также отдельно для детей с ЗФР и без нее в группах с НМТ и ОНМТ при рождении, возраст 6 мес. При определении отношения шансов (ОШ) с ДИ 95% не выявлена значимая ассоциация материнских факторов с ЗФР у детей в возрасте 6 мес (при анализе всей когорты детей). При анализе факторов со стороны ребенка установлено, что статистически достоверно ЗФР чаще встречается у детей с ЗВУР (ОШ 3,6), ИВЛ в течение 7 сут и более (ОШ 2,72), зондовом вскармливании в течение 14 сут и более (ОШ 2,53), искусственном вскармливании (ОШ 2,54), анемии новорожденных (ОШ 3,54), наличии при рождении асфиксии тяжелой степени (ОШ 5,28).

Выводы

1. У детей с низкой массой тела выявлена достоверная корреляция задержки физического развития с поздним гестозом у матери (ОШ 3,56), задержкой внутриутробного развития у новорожденного (ОШ 4,40), искусствен-

ным вскармливанием (ОШ 9,69) и анемией новорожденного (ОШ 5,73).

2. У детей с очень низкой массой тела не установлена достоверная разница для всех изученных факторов, что, вероятно, связано с более выраженной общей незрелостью детей данной группы и требуется проведение дополнительного мультифакторного анализа.

3. Для оптимизации ведения преждевременно рожденных детей на 1-м году жизни необходимо учитывать факторы, которые могут влиять на задержку физического развития, проводить профилактику их возникновения и своевременную коррекцию патологических и дефицитных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper P. A., Sandler D. L. // *Pediatrics*.— 1997.— Vol. 99.— P. 537—544. pmid:9093294 doi: 10.1542/peds.99.4.537.
2. Ho J. J., Chang A. S. // *J. Trop. Pediatr.*— 2007.— Vol. 53.— P. 232—237. pmid:17578848 doi: 10.1093/tropej/fmm050.
3. Were F. N., Bwibo N. O. // *East Afr. Med. J.*— 2006.— Vol. 83.— P. 84—89. doi: 10.4314/eamj.v83i3.9402.

4. Beck S., Wojdyla D., Say L., et al. // *Bull. World Health Organ.*— 2010.— Vol. 88.— P. 31—38. doi: 10.2471/BLT.08.062554. pmid:20428351.
5. Gladstone M., Oliver C., Van den Broek N. // *PLoS One.*— 2015.— Vol. 10, № 3: e0120566. doi:10.1371/journal.pone.0120566.
6. Kerstjens J. M., de Winter A. F., Sollie K. M., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2013.— Vol. 121, № 4.— P. 727—733. doi:10.1097/AOG.0b013e3182860c52. PMID: 23635671.
7. Rondo P. H. C., Ferreira R. F., Nogueira F., et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2003.— Vol. 57.— P. 266—272. doi:10.1038/sj.ejcn.1601526.
8. Van der Reijden-Lakeman I. *Growing Pains: Psychological Evaluation of Children with Short Stature After Intrauterine Growth Retardation, Before and After Two Years of Growth Hormone Treatment: Doctoral thesis.*— Erasmus University Rotterdam, 1996. <http://hdl.handle.net/1765/22351>.
9. Duvanel C. B., Fawer C. L., Cotting J., et al. // *J. Pediatr.*— 1999.— Vol. 134, Iss. 4.— 1999.— P. 492—498.
10. Kim J., Jin J. Y., Kim S. S. // *Korean J. Pediatr.*— 2015.— Vol. 58, № 2.— P. 52—59. doi: 10.3345/kjp.2015.58.2.52.
11. Cole C. R., Hansen N. I., Higgins R. D., et al. // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 122, № 3.— P. e573—582. doi: 10.1542/peds.2007-3449.
12. Coletti M. F., Caravale B., Gasparini C., et al. // *Infant Behav. Dev.*— 2015.— Vol. 39.— P. 11—20. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.01.003.
13. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z., et al. // *Lancet.*— 2012.— Vol. 379.— P. 2162—2172. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4. pmid:22682464.
14. Pramana I. A., Neumann R. P. // *Ther. Umsch.*— 2013.— Bd 70, № 11.— S. 648—652.
15. Guerra C. C., Barros M. C., Goulart A. L., et al. // *Acta Paediatr.*— 2014.— Vol. 103, № 1.— P. e1—6. doi: 10.1111/apa.12430.
16. Al Hazzani F. // *J. Clin. Neonatol.*— 2012.— Vol. 1, № 4.— P. 181—183. doi: 10.4103/2249-4847.105975.
17. Alan S., Atasay B., Cakir U., et al. // *Early Hum. Dev.*— 2013.— Vol. 89, № 12.— P. 1017—1023. doi:p11: S0378-3782(13)00211-9. 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015.
18. Belfort M. B., Gillman M. W., Buka S. L., et al. // *J. Pediatr.*— 2013.— Vol. 89, № 12.— P. 1564—1569. doi:p11: S0022-3476(13)00791-9. 10.1016/j.jpeds.2013.06.032.
19. Cheikh Ismail L., Knight H., Ohuma E. O., et al. // *BJOG.*— 2013.— Vol. 120 (Suppl. 2)— P. 48—55. doi: 10.1111/1471-0528.12127.
20. Cole T. J., Statnikov Y., Santhakumaran S., et al. // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*— 2014.— Vol. 99, № 1.— P. F34—40. doi: 10.1136/archdischild-2012-303536.
21. Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні: Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006.
22. Суліма О. Г. // *Здоров'я України.*— 2007.— № 18/1.— С. 49.
23. Шунько Є. // *З турботою про дитину.*— 2010.— № 2.— С. 6—9.
24. Котова Н. В., Старець О. О. // *Перинатологія та педіатрія.*— 2006.— № 4 (28)— С. 111—116.
25. Пальчик А. Б., Федорова Л. А., Понятишин А. Е. *Неврологія недоношених дітей.*— М., 2011.
26. Мавропуло Т. К., Сурков Д. М. // *З турботою про дитину.*— 2012.— № 7.— С. 32—35.
27. Романюк О., Сміян К. // *З турботою про дитину.*— 2012.— № 3.— С. 3—7.
28. Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною, віком до 3 років: Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008.
29. <http://www.who.int/childgrowth/software/ru>.

Поступила 11.08.15.

ANALYSIS OF RISK FACTORS OF POSTNATAL DELAYED PHYSIC DEVELOPMENT OF PREMATURE INFANTS

E. A. Starets, T. N. Khimenko, V. E. Mikhailenko, A. A. Adakhovskaya

Object. Analysis of factors associated with delayed physic development (DPD) and body mass deficit in premature infants aged up to one year was the objective of the study.

Materials and methods. The premature infants' development records and findings of the clinic examinations were analyzed retrospectively. Inclusion criteria were the following: gestation period less than 37 weeks, birth weight less than 2500 g, lack of major defects of organs and systems, and of the CNS severe organic pathology. The study enrolled 150 infants (74 boys and 76 girls) aged 3 months to 5 years.

Results. After heuristic examinations the following maternal and infantile factors potentially associated with the premature infants DPD during the first six months of life were identified. The factors identified were analyzed multivariatively. When the 95% CI odds ratios (ORs) were determined no valid association between the maternal factors and the DPD presence in 6-month old infants was found. When the infantile factors were analyzed it was found that DPD occurred reliably more often in the IUGR infants (OR 3.6) having been on AVLe for 7 days or longer (OR 2.72), in the infants having been tube fed for 14 days or longer (OR 2.53), in the bottle-fed infants (OR 2.54), in the anemic newborns (OR 3.54), in the infants with severe birth asphyxia (OR 5.28).

Conclusions. The factors that can impact on the DPD should be taken into account for optimizing the premature infants care during the first year of life as well as their development delay should be prevented and the pathological states and deficits should be corrected in due time.

Key words: premature infants, physic development.

Адрес для корреспонденции:

Старець Елена Александровна.
Одесский национальный медицинский университет.
Украина, 65029, г. Одесса, пер. Валиховский, 2;
сл. тел. (8-048) 723-83-33, (8-050) 326-29-01.



В. В. ДВОЙРИН

КАКИЕ ПУБЛИКАЦИИ ЗАСЛУЖИВАЮТ ДОВЕРИЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА?

Клиницисты прибегают к различным источникам информации с целью повышения квалификации и использования современных достижений науки в своей практике. Перед врачом возникает вопрос о том, насколько надежны почерпнутые им сведения и будут ли они полезны для его больных. Поэтому, чтобы основывать свои решения на данных литературы, он должен владеть методами оценки качества клинической информации и уметь правильно ее интерпретировать.

Для оценки новых методов лечения могут быть применены два основных вида исследования. Допустим, что новый метод позволяет получить высокий процент излечения больных, страдающих заболеванием, до того неизлечимым. В этом случае доказать его эффективность легко путем оценки результатов лишь в одной группе больных без сопоставления с контролем. Такое *неконтролируемое* клиническое испытание возможно только в исключительных случаях. Например, чтобы выявить эффективность стрептомицина при туберкулезном менингите, аппендэктомии при остром аппендиците, инсулина при сахарном диабете, не нужна была строгая методика. Однако новые методы лечения, обеспечивающие такой очевидный клинический эффект, появляются чрезвычайно редко. По этой причине контролируемые клинические испытания применяются в основном при изучении новых лекарственных препаратов на этапе установления их максимальной дозы, побочных и токсических проявлений, активности и спектра действия (так называемые фазы I и II испытания лекарственных препаратов), а также в тех случаях, когда, по предварительным данным, ожидается резкое повышение эффективности лечения.

Как правило, новая методика лечения позволяет на несколько процентов повысить клинический эффект, что затрудняет объективное его выявление. В этих случаях, чтобы избежать ошибок, необходимо применять тонкие и чувст-

вительные — *контролируемые* — методы исследования. Контролируемое клиническое испытание — это проспективное исследование, где сопоставляемые группы получают различные виды лечения: больные контрольной группы — стандартное (обычно лучшее по современным представлениям), а больные опытной группы — новое лечение.

Одно из обязательных условий надежности исследования — сопоставимость сравниваемых групп. Очень часто в публикуемых исследованиях нарушается этот важнейший принцип. Например, группы не сопоставимы, если в одну из них включаются больные, леченные новым методом, а в другую — отказавшиеся от него. Согласие больного подвергнуться лечению новым методом зависит от типа нервной деятельности, степени выраженности заболевания, общего состояния, возраста и прочих факторов, которые могут иметь прогностическое значение. Иногда сопоставляются результаты нового метода лечения, проводимого в одной клинике, с эффективностью стандартного способа лечения, используемого в других лечебных учреждениях. В этом случае неоднородность групп еще больше увеличивается за счет различий в технической оснащенности и квалификации кадров, использования разных вспомогательных лечебных методов и прочего. Примерно такими же недостатками характеризуется метод так называемого исторического контроля, когда сопоставляются результаты лечения до внедрения нового метода с эффективностью современного лечения, то есть сравнивают специально подобранную для применения нового метода лечения группу больных с неподбранной группой «прошлого». При этом не исключено и то, что в последние годы стало возможным успешно лечить ранее неизлечимых больных, улучшились диагностические методы, усовершенствованы клинические и морфологические классификации, изменились уход, вспомогательная терапия и сроки наблюдения за больными.

Таким образом, важнейшее условие, обеспечивающее надежность контролируемого исследования, — это однородность групп больных по всем признакам, которые влияют на исход

заболевания. Учитывая наличие множества взаимосвязанных факторов, определяющих прогноз, а также «скрытых» (неизвестных в настоящее время) или неизмеряемых прогностических факторов, достичь сопоставимости групп наблюдения в наиболее полном объеме можно только при использовании метода случайного распределения пациентов на группы. Этот метод называется *рандомизацией* (random — случайный). Такое распределение не может быть достигнуто беспорядочным отбором без предварительного научно обоснованного плана, который должен обеспечить каждому больному, включенному в исследование, равную вероятность получения альтернативного лечения. Истинная рандомизация предполагает обязательное соблюдение двух условий: во-первых, непредсказуемый характер распределения больных на группы (исследователь не может предугадать, в какую группу попадет следующий больной), во-вторых, исследователь, проводящий набор больных, не должен знать, в какие группы попадают пациенты («слепой отбор»). Методы, при которых больных распределяют в порядке поступления то в опытную, то в контрольную группу, или отбирают по буквам алфавита, по нечетным и четным дням включения в исследование или дате рождения, не относятся к истинной рандомизации. При таком отборе врач заранее знает, какому методу лечения должен подвергнуться очередной больной и может предвзято включить его в «правильную» группу.

В последние годы благодаря широкой пропаганде рандомизированных испытаний в зарубежной и отечественной литературе термин «рандомизация» стал использоваться авторами публикаций без достаточных оснований, в качестве «магического заклинания» для придания исследованию научного веса и во избежание последующей критики. В результате появляются малонадежные исследования, не только компрометирующие саму идею рандомизации, но и засоряющие литературу противоречивыми данными. Упоминание о процессе рандомизации не означает правильного ее проведения; гораздо чаще, чем можно было бы ожидать, рандомизация проводится неправильно. По данным K. F. Schultz и соавт., только 9—15% статей в медицинских журналах содержат адекватное описание процесса рандомизации [1].

При большом числе наблюдений рандомизированные исследования, как правило, приводят к сопоставимости групп, а при небольшом однородность достигается не всегда. Для повышения эффективности рандомизации применяется предварительная стратификация (stratum — слой, пласт). Суть *стратификационной рандомизации* заключается в том, что распределение вариантов лечения осуществляется в однородных группах больных, сформированных по ведущим прогностическим признакам. Чем меньше будут отличаться между собой больные в пределах такой группы и чем больше различия между группами при правильном выборе признака стратификации, тем надежнее результаты исследования. Вывод о существенности различий в эффекте лечения можно делать лишь при однородности сопоставляемых групп по важнейшим прогностическим факторам, которая проверяется специальными методами. К сожалению, во многих исследованиях под «несущественностью» различий в распределении таких факторов понимают лишь отсутствие статистически достоверных различий. Между тем очевидно (и это легко проверить), что влияние прогностического фактора на результат сопоставления определяется не столько частотой его встречаемости в отдельных лечебных группах, сколько «прогностической силой». «Сильный» в прогностическом отношении фактор может оказать большее влияние на результат сопоставления двух методов лечения (даже при статистически недостоверном различии его частоты в сравниваемых группах), чем значительно различающийся по частоте, но «слабый» в прогностическом отношении фактор.

Однако необходимо помнить, что несопоставимость групп наблюдения может возникнуть и после рандомизации, если не все больные будут в дальнейшем участвовать в исследовании, например, из-за ошибок диагностики, побочных эффектов лечения, серьезных проявлений других заболеваний, отказа продолжать лечение или перехода в другую лечебную группу. В публикации должна быть предусмотрена возможность оценки таких вариантов. Один из способов минимизации возможных ошибок — проведение анализа в группах, исходя из допущения, что все больные получили лечение, предписанное при рандомизации (intention-to-treat analysis). Такой «консервативный» подход

уменьшает вероятность ложноположительного результата, то есть выявления эффекта лечения, когда он на самом деле отсутствует. Кроме того, считается, что если более 80% из включенных больных наблюдались до конца исследования, его результаты могут быть достаточно надежными.

Систематическое отклонение результатов от истинных значений может возникать на любой стадии исследования вследствие дефектов его планирования, организации и проведения. Такой процесс называется *смещением*, или *систематической ошибкой* (bias). Искажение результатов может быть обусловлено и *случайностью*. Случайность приводит к отклонению результата в любую сторону от истинного. Смещение и случайность не взаимоисключают друг друга.

Для снижения вероятности случайного результата в исследование должно быть включено достаточное число наблюдений. Достаточность определяется предполагаемыми различиями в эффекте лечения между опытной и контрольной группами, видом статистического показателя эффекта лечения (частоты, средние величины) и соотношением между числом больных в опытной и контрольной группах. При одной и той же степени точности необходимое число наблюдений будет значительно меньше при использовании в качестве оценки эффекта лечения средних величин, чем при использовании частотных показателей, а при равных по численности группах меньше, чем при различных. Чем больше ожидаемое различие в эффекте между опытной и контрольной группами, тем меньше необходимое число наблюдений. Достоверность различий при использованной в конкретном исследовании численности групп наблюдения определяется значением P , которое, как правило, задается величиной 0,05 или менее.

При планировании клинического испытания нередко становится очевидной невозможность сбора рассчитанного количества наблюдений в одном учреждении в предполагаемые (разумно сжатые) сроки. Выход из этого положения авторы обычно находят в организации кооперированных исследований. *Кооперированное* исследование — это система научных, научно-организационных и практических мероприятий, проводимых по единой программе и методике одновременно в нескольких научно-исследова-

тельских и практических учреждениях с тем, чтобы в приемлемые сроки собрать надежную и необходимую для получения статистически достоверных результатов информацию. При описании результатов таких исследований важна информация о стандартизации методов их организации, проведения, терминологии, оценки эффекта лечения, чтобы иметь представление о сопоставимости данных, полученных в разных учреждениях.

При оценке нового метода лечения анализу должны быть подвергнуты все виды и степень выраженности эффектов, случаи безуспешного лечения, а также разнообразные побочные явления. Основными критериями оценки эффективности должны быть клинически важные результаты или исходы лечения, например, выздоровление, продолжительность и качество жизни, частота возникновения отдаленных осложнений, степень трудовой, медицинской и социальной реабилитации, продолжительность жизни без рецидивов и т. д. Нередко в качестве критериев оценки эффективности вмешательства используют так называемые суррогатные исходы. Под *суррогатным исходом* в клинических испытаниях понимают лабораторный или выявляемый при физикальном исследовании показатель, заменяющий клинически значимый результат лечения. При этом предполагается, что изменения этого показателя в ходе лечения должны отразиться и на клинически значимом исходе. Например, при исследовании эффективности профилактики остеопороза суррогатным исходом будет изменение плотности костей, клинически значимым — снижение частоты переломов; при изучении эффекта гиполипемических препаратов суррогатный исход — снижение уровня холестерина крови, клинически значимый — снижение смертности и заболеваемости инфарктом миокарда. К сожалению, суррогатные исходы далеко не всегда коррелируют с клинически значимыми и об этом надо помнить при оценке результатов исследований.

Наконец, для анализа данных авторы должны применять адекватные статистические методы. Например, для оценки выживаемости оптимальными статистическими методами являются подходы, основанные на принципе построения таблиц доживания, методы Каплана — Мейера, пропорциональных рисков Кокса и другие регрессионные модели, показатели абсо-

лютного и относительного риска; для выявления существенности различий между сопоставимыми кривыми выживаемости — тест Вилкоксона — Гехана, обобщенный показатель χ^2 , критерий *logrank*, тест на направленность прогноза.

Неправильная оценка статистической достоверности информации часто приводит к игнорированию клинически важных сведений и принятию во внимание клинически бесполезных данных. Значительно увеличив число наблюдений, авторы могут доказать наличие даже столь небольших различий, которые не имеют клинического значения. Поэтому важно понимать, что статистическая достоверность — это не синоним клинической значимости результатов исследования.

Врачу важно знать, насколько опубликованные данные могут быть полезными для его больных. Для этого нужно решить вопрос, сопоставима ли группа больных, включенных в исследование с теми пациентами, к которым лечение собираются применить (так называемая внешняя обоснованность, или обобщаемость исследования). Поэтому в рассматриваемой публикации необходимо обратить внимание на факторы, определяющие госпитализацию больных в учреждение-организатор исследования, на условия отбора, регламентирующие клинико-морфологический диагноз и стадию болезни, критерии включения и исключения больных из исследования. Важно помнить, что помимо специфических для данного исследования критериев, как правило, вводят и другого рода ограничения: возраст, медицинские противопоказания к диагностическим и/или терапевтичес-

ким мероприятиям, некоторые виды предшествующего лечения, а иногда и отдаленность места жительства больного.

При окончательном принятии решения о возможности использования рекомендуемого метода лечения врач должен отдавать себе отчет, насколько выводы исследования согласуются с современными биомедицинскими представлениями, а также быть уверенным, что назначает своим больным новое лечение не потому, что, по мнению исследователя, оно должно быть эффективным, а потому, что оно в действительности имеет преимущество перед традиционными методами.

В данной статье внимание практических врачей привлечено к общим принципам оценки качества и надежности результатов клинических исследований. Возможность использования этих рекомендаций зависит также от убежденности авторов научных публикаций в том, что форма представления данных в статье влияет на принятие решения врачом о практическом применении результатов исследования. Планируя и в дальнейшем развивать тему этой публикации, мы исходим из того, что умение извлечь из обильного числа научных источников полезную для практики информацию формирует врача, обладающего серьезным профессиональным преимуществом перед коллегами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schultz K. F., Chalmers I., Altman D. G., et al. // *Online J. Clin. Trails.*— 1995 (doc N 197).

Адрес для корреспонденции:

В. В. Двойрин.

Онкологический научный центр РАМН. 115478, Москва, Каширское ш., 24.

Опубликовано в журнале
«Международный журнал медицинской практики».— 1997.— № 1.— С. 17—19.
Печатается с разрешения издательства «МЕДИА СФЕРА».



ДУХОВНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Ученые всего мира интенсивно исследуют генетические, психологические, социальные, экологические и прочие факторы, неблагоприятно влияющие на здоровье человека и общества в целом. Однако нравственные факторы и духовный смысл болезни обычно остаются в тени. Разговор о духовных причинах различных недугов назрел давно. Знание духовных истоков заболеваний необходимо врачам, педагогам, психологам и другим специалистам, работающим с пациентами. Полезно оно и тем, кто ухаживает за ними. В редакции журнала «Здравоохранение» за круглым столом собрались врачи разных специальностей, представители православной и католической церкви обсудить значение духовности в развитии болезней человека.

Ю. К. Абаев (ведущий) *главный редактор журнала «Здравоохранение», профессор, доктор медицинских наук:*

— Беларусь имеет большие успехи в здравоохранении, совершенствуется материально-техническая база, внедряются передовые технологии, готовятся высокопрофессиональные кадры, за последние 5 лет достигнуто значительное улучшение медико-демографической ситуации в стране. По эффективности систем здравоохранения (рейтинг агентства Bloomberg 2015 г.) Беларусь занимает 47-е место в мире. И наряду с этим отмечается рост числа жалоб и исков населения к медицинским работникам. Преобладают жалобы, свидетельствующие о нарушении медицинской этики, неумении общаться с пациентом и его родственниками. Четко просматривается дефицит духовности, который лежит в основе многих проблем, существующих в здравоохранении. И не только в здравоохранении. Проблема нравственности стоит весьма остро и касается всего человеческого сообщества.

Причина довольно проста, хотя и не столь очевидна. Речь идет о драматической и все более углубляющейся диспропорции между темпом развития науки и наращиванием технического потенциала общества, с одной стороны, и прогрессом в области нравственной культуры — с другой. Если развитие науки и технические возможности человечества в настоящее время и в начале христианской эры не идут ни в какое сравнение, то различия в моральных и этических категориях оказываются гораздо менее контрастными. Как и две тысячи лет назад, человечество осталось эгоистичным, жадным, непредусмотрительным и жестоким. Насилие, в том числе войны, по-прежнему остается одним из главных средств решения конфликтных ситуаций.

Медицина тысячами нитей связана с ценностно-мировоззренческими представлениями людей. Этическая проблематика с ее основным вопросом — отношения между врачом и пациентом — неотдели-

ма от любого вида врачебной деятельности. Со времен Гиппократов общепризнанным и бесспорным является суждение о том, что нравственная культура врача — это не просто заслуживающее уважения свойство его личности, но и качество, определяющее его профессионализм. Теряет ли силу эта оценка сегодня в современной плюралистической в нравственном отношении культуре? Не устарела ли она для современной технологической медицины?

Присутствие за круглым столом представителей разных врачебных специальностей свидетельствует об актуальности данной проблемы. Профессор В. П. Крылов неоднократно выступал в печати, подчеркивая важность духовности в работе медицинских работников.

В. П. Крылов, *главный научный сотрудник лаборатории хирургии сосудов РНПЦ «Кардиология», профессор, доктор медицинских наук:*

— В Беларуси на достаточно высоком профессиональном уровне находятся трансплантология, кардиохирургия, онкология. Достижения отрицать нельзя. Но не все так благополучно. Наша медицина, несмотря на существенные достижения в материальном и техническом обеспечении консервативного и хирургического лечения больных, в принципе не решает проблем здоровья нации. Мы гордимся новыми технологиями, хирургическими возможностями, тратим на это достаточно большие для небогатого государства средства, но это не делает население страны в целом более здоровым. Деньги уходят на ремонтные работы организма, а суть проблемы — предотвращение и предупреждение его поломки брошена на самотек.

Жизнь показывает, что мы лечим не совсем так, как надо, не используем многие резервы. Дело в том, что нам трудно определиться с понятием сущности человека. А не поймем ее — и лечение будет неполным и малоэффективным. Давно замечено, что люди с высокой нравственностью живут дольше и намного легче переносят болезни. Это обусловлено чистым мышлением и соответствующим ему альтруистическим образом жизни. Там, где большие проблемы с нравственностью и моралью, никогда не будет хорошего здоровья, даже при хорошей наследственности и материальном достатке.

Имея более 60 лет врачебного стажа, я пришел к выводу, что главное наше заблуждение в том, что мы видим себя только телесной сущностью, грубо вещественным телом. Как врач я замечал, что многие очень больные люди живут десятилетиями и хоть бы что. Другого, достаточно крепкого пациента берешь на операцию, а он умирает. Я понял: наши болезни, их течение обусловлены эгоцентризмом — жизнь только ради себя, забывая о других. Мы пришли в этот мир не случайно, а по какому-то сценарию. Если мы вписываемся в него, нет сбоев в работе нашей сущности, если не вписываемся — получаем тяжелые болезни и прочие напасти.

Лечение только материального тела является мало-перспективной задачей. Бытовавшее в течение многих веков утверждение, что надо лечить человека, а не болезнь, к сожалению, уходит в небытие. Не потому, что это не актуально, а потому что медицина стала узкоспециализированной. Сегодня пациент «разобран» на органы и системы. В идеале лечить больного должны два специалиста — врач и священник. Я в свое время просил главных врачей больниц, чтобы в отделениях оборудовали молельные комнатки: уголок с иконкой, Библией, Кораном, чтобы человек в тяжелую минуту мог прийти и подумать о вечном. Так происходит укрепление духа и коррекция болезни. Это важно. Понимание этой проблемы есть у многих моих коллег.

Есть еще одна мечта — чтобы врач получал свою специальность только после проверки на «человеческую» пригодность: имеешь ли ты склонность к гуманитарному взгляду на жизнь, общечеловеческие ценности, признаешь ли ты другого человека такой же личностью, как и ты, готов ли посвятить себя пациенту. Но это нереально. Тогда будет лишь один врач «на всю губернию». Милосердие, на мой взгляд, главное качество врача. Оно воспитывается жизненным опытом, поиском истинных ценностей и своего места в жизни. Хотя может быть и не все так несбыточно, если пересмотреть организационную структуру системы здравоохранения. Наша поликлиническая служба в основном выдает больничные листы, она исчерпала свой ресурс. Нужно развивать институт семейных врачей. Доход семейного врача зависит от количества пациентов: чем больше, тем лучше. Прагматично? Да. Но больной может уйти к другому специалисту, если врач не будет совершенствоваться и быть «человечным», тогда ему придется менять отношение к людям и к своей профессии.

Ю. К. Абаев:

— В системе медицинского образования будущих врачей учат этике и деонтологии. Насколько это эффективно?

В. П. Крылов:

— Вопросы этики затрагиваются в медицинских университетах. Но я видел мало специалистов, которые могли бы точно сказать, что такое мораль и нравственность. Как-то на одной конференции я услышал, как одна акушер-гинеколог сказала: «Мы должны блюсти моральные принципы в работе с женщинами, идущими на аборт». Я тогда встал и сказал: «О чем вы говорите? Аборт — это абсолютно аморальное дело. За него будет расплачиваться женщина, доктор, медсестра и даже нянечка. Как вы можете говорить о моральных вещах и санкционировать убийство?»

Критерии морали известны и конкретны в различных культурах. У нас это христианские заповеди, среди которых есть «не убий». Поэтому не надо полемизировать, хорошо это или плохо, тем более с точки зрения государственной политики. Мы вкладываем большие средства в выхаживание глубоко недоношенных детей, часть из которых не получит социальной и медицинской адаптации и в то же время лишаем жизни миллионы полноценных не родившихся — разве это не абсурдно для прагматичного государства?

Ю. К. Абаев:

— Что необходимо изменить в подготовке современного врача?

В. П. Крылов:

— Профессиональная подготовка у нас поставлена нормально. Наши врачи знают, как лечить органы тела. Но есть душа и дух. И мы обязаны относиться к ним так же, как и к телу. Это равнозначные структуры интегрированной сущности человека. Менять образовательные основы нужно не только медикам, но и всему обществу. Сегодня во всем мире, с одной стороны, наступает переоценка возможностей материалистической науки, ибо далеко не все ее фундаментальные законы доказаны и незыблемы. С другой стороны, религия, обладая скрытыми от материалистов сакральными знаниями, продолжает цепляться за догмы, игнорируя достижения человечества, что делает большинство верующих людей попрошайками, перекладывающими решение своих проблем на Бога. Необходимо объединение материалистической и теологической наук. Пришло время уходить от узости мышления, расширять кругозор — в первую очередь в общегуманитарных науках. К сожалению, это не согласуется с существующей тенденцией развития медицинского образования, где урезается гуманитарная составляющая.

Ю. К. Абаев:

— Профессор С. В. Федорович неоднократно проводил семинары и конференции, посвященные проблеме духовности, он является одним из инициаторов проведения данной дискуссии.

С. В. Федорович, главный научный сотрудник РНПЦ гигиены министерства здравоохранения Республики Беларусь, профессор, доктор медицинских наук:

— Семинары, посвященные взаимодействию медицины и церкви, неоднократно проводились при активном содействии и участии настоятеля костела Святого Симеона и Святой Елены ксендза-магистра В. М. Завальнюка. На семинарах обсуждались вопросы о роли духовности, здорового образа жизни и питания для человека; издаются книги, брошюры, посвященные данным проблемам. К сожалению, в медицинской среде этим вопросам уделяется явно недостаточное внимание, а между тем это могло бы принести значительную пользу как врачам в их повседневной лечебно-профилактической работе, так и населению, обращающемуся за медицинской помощью. Цели здравоохранения и церкви в данных вопросах совпадают. Медицина знает немало примеров, когда известные ученые и врачи имели духовное образование, были священниками, например, профессор В. Ф. Войно-Ясенецкий (отец Лука), причисленный к лику святых, известен своими фундаментальными трудами по хирургии, бывший министр здравоохранения Российской Федерации, кардиохирург профессор Ю. Л. Шевченко; создатель учения о доминанте академик А. А. Ухтомский и др. Необходимо более тесное сотрудничество медицинского сообщества с представителями церкви.

Ю. К. Абаев:

— Медицина в определенной степени «вышла» из церкви, медицинская помощь в древности оказывалась в монастырях, священнослужители занимались врачеванием, французский священник В. Поль в 1617 г. организовал первую общину сестер милосердия. Существовала довольно прочная связь медицины и церкви, но в последующем их пути разошлись. Сегодня необходимо, чтобы они объединили свои усилия и опять начали совместно работать на благо здоровьесбережения человека.

Ксендз-магистр В. М. Завальнюк, настоятель костела Святого Симеона и Святой Елены, кандидат исторических наук:

— Аздараўленне людзей — глабальная тэма, настолькі важная, як і само жыццё. Нягледзячы на вялікі прагрэс навук, у тым ліку традыцыйнай медыцыны, чалавецтва ўсё больш хварэе. Паўстае пытанне: каму з усіх цывільных інстытутаў і ўстаноў найбольш верыць сённяшні чалавек і чалавечая супольнасць? Царкве і медыцыне. Адышоў ваяўнічы прымусовы атэізм, адкрыты храмы, стала даступнай духоўная літаратура і інфармацыя. «Ад духу багацця — да багацця духу», — заахвочвае доктар медыцынскіх навук Уладзімір Крылоў. Медыцына здзяйсняе чуды, годныя здзіўлення і даверу, але ў агульначалавечым маштабе людзі пакінуты самі сабе хварэць і заўчасна паміраць. Сучасны чалавек, патрапіўшы ў бяду, хваробу, думае, што малітвай ці пастаўленай свечкай у храме або таблеткамі зможа вырашыць праблему. Вось адсюль, ад чалавечай абыякавасці, бяздушнасці і ляюты распачынаюцца праблемы як у царкве з духоўным выхаваннем-станаўленнем, так і ў медыцыне з лячэннем-здараўнем. Таму яшчэ раз хачу падкрэсліць вялікую ролю Царквы і медыцыны ў нашай краіне і свеце. Менавіта ў іх кампетэнцыі справа духоўнага добра і здароўя чалавека, але, на жаль, што толькі ў храмах і лячэбных установах, а трэба ва ўсеабдымным, дзяржаўным маштабе — ад малога да старога, ад дзіцячага садка да сям'і і месца працы. І тут, як мы разумеем, без дапамогі дзяржавы ўсё будзе там, дзе ёсць. Асяродак, заганы, алкаголь і цыгарэты сярод падростаючага пакалення, наркатыкі, разбураныя сем'і. Усё гэта ідзе ад няведання элементарных хрысціянскіх і медыцынскіх правілаў. Мая пазіцыя — гэта глабальны падыход, шырокамаштабнае навучанне і аздараўленне людзей, а не ратаванне адзінак, свайго роду лікбез, які павінен быць лёгкім, даступным і эфектыўным.

Неабходна навучыць людзей культуры прыняцця ежы. «Усе захворванні ад галавы да ног пачынаюцца з дрэннай работы кішчэчніка», — канстатуе прафесар Кацудзо Нішы (Японія). Адсюль, з СКТ ільвіная доля (80%) усіх чалавечых хвароб і заўчаснай смерці (10% траўмы, 10% ад нараджэння). Сёння людзі ў большасці сваёй ядуць у два-тры разы болей дзённай нормы і не ведаюць як, што, калі і з чымесці. Адсюль вялікая доля хвароб з летальным вынікам. Гэта цэлая навука, але яе можна за 2—3 лекцыі зразумець або прачытаць кнігі: «Не единым хлебом» і «Второе пришествие поста».

Любая ежа толькі тады здаровая, калі страўнік пусты, ён імгненна ўсё пераварыць. У перапоўненым СКТ нават чорная ікра і вітаміны становяцца ядам. Медыцына гаворыць пра аздараўляльную дыету ўжо хворых людзей. Спецыялісты-дыетологі павінны распрацаваць і прапанаваць людзям здаровую норму харчавання. Неабходны элемент чалавечага здароўя — вада. Вада ачышчае ўвесь арганізм чалавека, які складаецца на 80% з яе. Для захавання добрага здароўя трэба штодзённа прымаць 1—1,5 л чыстай вады, не сок і кампот, не ліманад і тонік. Паводле вучэння прафесара Кацудзо Нішы, чалавечы арганізм на працягу сутак праходзіць тры этапы жыцця дайнай функцыянальнасці, а менавіта: з 4.00 раніцы да 12.00 ідзе ачышчэнне арганізма, з 12.00 да 20.00 прыём ежы, з 20.00 да 4.00 пераварванне прынятай ежы. Вельмі важна з раніцы да 12.00 прымаць чыстую ваду — арганізм проста ўваскрэсае, становіцца жывы, свежы і функцыянальны. Гэта вельмі важная і адкрытая тэма, якую трэба прызнаць і больш дасканальна даследаваць шырокаму колу медыкаў. Чысты пост. «Моцнае здароўе прадугледжвае і дасканалую разгрузку» — Гіпакрат (ачышчэнне праз пост). Трэба звярнуць ўвагу на практыку поста ўсімі народамі ва ўсім свеце на працягу тысячагоддзяў. Асабліваю ўвагу заслугоўваюць хрысціяне, якія па сённяшні дзень практыкуюць шчырыя пасты. Яны імкнуцца да духоўных высяў, але ім трэба дапамагчы кансультацыямі і з медыцынскага боку, як правільна аздаравіць фізічнае цела. Кожны з нас павінен задаць сабе пытанне, як я хачу пражыць жыццё? У здароўі, але як хачу, так і жыву, ці ў здаровым даўгалецці? З гэтага трэба распачынаць размовы-дыялог з кожным чалавекам, у якога павінна прысутнічаць вера і добрая воля.

Ю. К. Абаев:

— Протоиерей отец Кирилл работает в медицинских учреждениях и хосписе с одной из самых тяжелых категорий пациентов — с онкологическими больными.

Протоиерей отец Кирилл (К. В. Шолков), председатель Синодального отдела по церковной благотворительности и социальному служению БПЦ, настоятель храма в честь иконы Божией Матери «Всецарица»:

— Приход храма в честь иконы Божией Матери «Всецарица» был образован в мае 2012 г. усилиями столичных врачей-онкологов и их пациентов. Сами врачи видели в этом необходимость для лечения людей, страдающих таким тяжелым недугом. Нам всегда удавалось помочь этим людям. Для нас это радость и очень важное дело, потому что мы можем взять частичку человеческой боли. За 3 года существования нам удалось организовать и воплотить в жизнь несколько проектов совместно с Министерством здравоохранения, которые способствуют духовной и физической поддержке онкологических пациентов на всех стадиях болезни. Сегодня приход окормляет следующие медицинские учреждения: Минский городской клинический онкологический диспансер (Часовня в честь иконы Божией Матери «Всецарица»), РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, поселок

Городище (Часовня в честь иконы Божией Матери «Целительница»), отделение паллиативной медицинской помощи «Хоспис» для взрослых в Минске (молельный угол). В каждом из лечебных учреждений находится больничный храм (часовня) или молельный угол, постоянно проходят Богослужения. В часовне при Минском городском клиническом онкологическом диспансере помимо молебнов также еженедельно служит Божественная литургия. Такой комплексный и всесторонний подход позволяет помогать онкологическим пациентам на всех стадиях болезни. Многие в этот нелегкий период их жизни впервые приходят к вере, готовятся к первой исповеди и причастию.

После окончания радикального лечения пациенты проходят реабилитацию в РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации в пос. Городище, где продолжается их путь к вере. Те же пациенты, состояние которых ухудшается, попадают в отделение паллиативной медицинской помощи «Хоспис» для взрослых в Минске или же их выписывают для ухода на дому. Замкнуть такую цепочку помощи онкологическим пациентам помогла организация при храме добровольческого движения. Сегодня движение насчитывает около 50 добровольцев, которые активно помогают в Минском городском клиническом онкологическом диспансере, отделении паллиативной медицинской помощи «Хоспис», РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации и нуждающимся на дому. Уверен, что вместе мы делаем очень большое дело.

Ю. К. Абаев:

— Известный онколог, профессор Л. А. Путырский работает с пациентами, заболевание которых иногда воспринимается как приговор. Как Вы относитесь к болезни, причинам и ее значимости в жизни человека?

Л. А. Путырский, маммолог, профессор, доктор медицинских наук:

— Если бы церковь приблизилась к медицине, врачи могли бы многому научиться. Обратимся к Библии: есть болезни, которые даются за грехи. Таких четыре вида. Первый вид болезней (страданий) за грехи естественные — естественные страдания. Человек уже рождается в страданиях. Сегодня мы живем совершенно не в тех условиях, в которых человек появился. Например, солнечная радиация, солнечные ожоги — это естественные страдания, которые могут быть у человека вне зависимости от его поведения в жизни. Второй вид (болезней) страданий — за осознанные человеческие грехи (Божий суд над грехом). Человек сознательно нарушает заветы Библии, ведет себя неподобающим образом в жизни. Многие ведут себя неправильно с духовной точки зрения: завидуют, злятся, мстят, оскорбляют. Постепенно все это способствует развитию болезней. Так человеку даются страдания за свои грехи. Причем страдать могут несколько поколений. Третье — произвольный грех, когда человек не знает, что творит. По Библии, большинство болезней происходит именно от этого, порой человек не знает меры, не знает, как правильно есть, пить. Четвертое — очищающая благодать. Это посланные нам болезни. Тогда, что бы мы ни делали, как бы ни лечились, мы не избавимся от

этой болезни. В Библии много сказано о санитарии, о необходимости содержать и тело, и душу в чистоте. Много говорится о необходимости движения. Гиподинамия очень распространена в наше время и отсюда много проблем. Невозможно сидеть за столом целыми сутками, а потом выпить таблетку и стать здоровым. Человеку необходимо рационально отдыхать. Необходимо уметь разгружаться, черпать силы из окружающей нас природы. Если бы каждый из нас мог работать, отдыхать и жить достойно, сообразно с духовными заповедями, то, наверное, болели бы мы намного меньше. Я часто задумываюсь, почему так много жалоб на медиков. Чтобы сформировался хороший врач, должно быть хорошее воспитание в семье с малого возраста. Недавно в Facebook было выставлено высказывание одного психиатра: «Врач настолько часто сталкивается с болью, горечью, что если он не будет отвечать черным юмором и хамством, то сойдет с ума». Не надо прикрывать свое плохое воспитание тяжелыми условиями работы, иначе можно оправдать и плохого учителя и грубого руководителя. Главные врачи больниц должны внимательно и чутко относиться к сотрудникам своего коллектива, следить за тем, чтобы условия работы были комфортными, не создавались стрессовые ситуации внутри коллектива. Тогда медик сможет соответственно относиться к своему пациенту и будет меньше конфликтных ситуаций и жалоб.

В. П. Крылов:

— Врачи периодически обучаются на курсах повышения квалификации. Почему бы на этих циклах не затрагивать проблемы духовности, здорового образа жизни их связи с развитием заболеваний? Необходимо больше касаться этих вопросов.

Ю. К. Абаев:

— Профессор Х. Х. Лавинский — известный гигиенист, какое Ваше мнение о роли духовности в медицине?

Х. Х. Лавинский, главный научный сотрудник лаборатории гигиены детей и подростков РНПЦ гигиены Министерства здравоохранения Республики Беларусь, профессор, доктор медицинских наук:

— Духовность — категория управляемая и обусловленная принципами, а не распорядками или чьими-то ожиданиями. Было бы идеально, если бы врач и каждый медицинский работник соответствовал своему назначению, был человеком духовным. В истории медицины есть немало примеров жертвенности врача. Для того чтобы исполнить долг медика, нужна непоколебимая вера в человеческие добродетели. Мир устроен чрезвычайно рационально. И это не случайно. Французский философ Ф. Вольтер говорил: «Нужно быть слепым, чтобы не быть ослепленным этой картиной, нужно быть глупцом, чтобы не признавать ее Творца, нужно быть безумцем, чтобы перед Ним не преклоняться. В мнении, что Бог существует, есть свои трудности, но в противоположном мнении наличествует абсурд». Математически существование Бога доказали математик и богослов П. Флоренский, афганский математик Афган Афган, польский священник — математик профессор М. Халлер и другие ученые.

В мировой науке есть немало примеров знания, которые свидетельствуют о разумном устройстве Вселенной. Эти знания не только расширяют наш научный кругозор, но и необходимы в работе врача. К ним относится правило «золотого сечения». В 1597 г. немецкий астроном И. Кеплер писал: «Геометрия владеет двумя сокровищами: одно — это теорема Пифагора, а другое — правило «золотого сечения» или «sectio aurea». Правило «золотого сечения» позволяет по-новому решать вопросы «идеальной нормы» и диагностики патологических отклонений. Так, К. С. Симонян обнаружил, что в норме правило «золотого сечения» прослеживается при анализе соотношения между объемом плазмы крови и объемом циркулирующей крови. Это соотношение нарушается у пациентов с перитонитом.

Другим научным фактом, свидетельствующим о единстве и разумном устройстве мира является то, что все живые существа на Земле имеют один и тот же «генетический код». Энергоинформационный обмен — объективная философская категория, процесс взаимодействия, обмена энергией и информацией между видами материи, формами ее движения и отдельными материальными объектами в природе. Врач, пациент, его родственники и коллеги активно участвуют в энергоинформационном обмене. Желательно, чтобы они были источниками положительного энергоинформационного воздействия.

Ю. К. Абаев:

— Профессор Н. В. Завада возглавляет кафедру и клинику, где ежедневно оказывают помощь пациентам с тяжелыми экстренными хирургическими заболеваниями, где медики работают с чрезвычайно высокой психологической и физической нагрузкой. Какова роль духовности в развитии этой группы заболеваний и как можно охарактеризовать пациентов с данной патологией?

Н. В. Завада, зав. кафедрой неотложной хирургии БелМАПО, профессор, доктор медицинских наук:

— Проблема души и тела всегда стоит очень остро для хирурга. Он решает вопросы жизни и смерти пациента. Разделить духовное и телесное в проблеме, которую мы сегодня обсуждаем, практически невозможно.

Среди острых хирургических заболеваний одно из основных мест занимает острый панкреатит, потому что он дает высокий процент летальности. Причиной острого панкреатита у большей части пациентов является прием алкоголя. Больше половины пациентов, которые поступают к нам, имеют хронические формы заболевания, то есть человек уже заработал алкогольный панкреатит и имеется реальная угроза для жизни, но он все равно продолжает употреблять алкогольные напитки. Здесь выходит на первое место не только безграмотность человека, касающаяся острой хирургической патологии, но и проблема борьбы с вредными привычками, в частности с алкоголизмом. Еще одна проблема — это позднее поступление пациента в хирургические стационары. Если мы возьмем все острые хирургические заболевания, которые угрожают жизни пациента, то, к сожалению, наша статистика невеселая: 37,7%

обращаются за медицинской помощью позже 24 ч после начала заболевания.

Следующая проблема касается питания, потому что многие хронические заболевания с последующим обострением — результат несбалансированного питания. Острая пища, принятая накануне, провоцирует приступ калькулезного холецистита. Жирная пища с алкоголем вызывает приступ панкреатита. Непонимание, незнание, безграмотность населения должны решаться совместными усилиями медицины и церкви.

Очень остро стоит проблема поведения пациентов в больнице, которые грубят медицинским работникам, относятся неуважительно к тем, кто всю душу вкладывает в то, чтобы спасти их жизнь. Более тысячи пациентов в больницу скорой помощи поступают с диагнозом черепно-мозговая травма, из них 90% находятся в состоянии алкогольного опьянения, они дерзят, нередко дерутся с медицинским персоналом. Это большая проблема. Необходимо повышать не только грамотность, но и культурный уровень людей. Этого можно достигнуть путем взаимодействия медицины и церкви. Одним из основных направлений, касающихся экстренной медицины, является борьба не только с пьянством, алкоголизмом, но и другими вредными привычками, которые ведут к развитию заболеваний.

Я являюсь главным редактором журнала «Экстренная медицина». Каждый номер журнала выходит с иконой на обложке. Икона — это связь духовного и телесного. Публикуется описание иконы: где она находится, что обозначает, это способствует информированности врачей о религиозных ценностях.

Ю. К. Абаев:

— Среди нас присутствуют педиатры. Какова роль духовности при оказании медицинской помощи детям, есть ли здесь какие-либо особенности?

Е. В. Войтова, доцент кафедры педиатрии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Я хочу отметить несколько моментов, которые очень важны. Сегодня распространена бездоказательная критика врачей, СМИ изображают их непрофессионалами и бездуховными личностями, иногда просто преступниками. Абсолютным заблуждением является стереотип о том, что медики осуждают общение пациентов и их родителей с представителями церкви. Эти настроения очень часто не соответствуют действительности и формируют искаженный образ врача у населения. Священники приходят в больницы, в реанимационные отделения к тяжелобольным. Мы преследуем одну цель — боремся за здоровье человека (телесное и духовное). Каждый на своем месте решаем общую задачу, а противостояние наносит вред. Мы всегда помним о нашем долге и большой ответственности.

Быть педиатром — это призвание. Каждый из тех, кто пришел в медицину, идет творить добро, помогать не только используя свои профессиональные знания, но и слово.

Нашим врачам-слушателям мы всегда говорим: «Работайте с душой родителей и ребенок тоже будет под этим благодатным воздействием!».

Ю. К. Абаев:

— Среди участников дискуссии военный медик. Витольд Антонович, что Вы могли бы сказать о значимости обсуждаемой проблемы для военной медицины?

В. А. Жарин, зам. начальника, начальник медицинской части 432-го главного военного клинического центра Вооруженных Сил Республики Беларусь, кандидат медицинских наук:

— Обсуждаемая сегодня тема многогранна. Первая задача медицины — профилактика заболеваний; вторая — доступность медицинской помощи высокого качества; третья — обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия. Особое значение имеет профилактика, в основе которой лежат здоровый образ жизни, отсутствие вредных привычек, правильное питание. Мы сотрудничаем с настоятелем костела Святого Симеона и Святой Елены ксендзом В. М. Завальнюком. Проводим семинары, конференции, читаем лекции. Издаются монографии, пособия, брошюры по формированию здорового образа жизни. Большое значение уделяем рациональному питанию, хотя чаще мы говорим о разгрузочно-диетической терапии. Разрабатываются и совершенствуются рационы питания для военнослужащих. Так, вместо сахара в паек участников спецопераций включен мед. В формировании здорового образа жизни важен личный пример врача, а начало должно быть положено в семье. К сожалению, в этом плане врач не всегда может служить примером. Курящий врач — явление не редкое.

Ю. К. Абаев:

— Немало сказано о важности здорового питания. Известно, каким полезным является мед. Здесь присутствует наш коллега из Пинска, возглавляющий производство меда и медопродуктов, одобренных Минздравом Республики Беларусь.

Н. Н. Качановский, директор ЧПТУП «Фармакопаня «Качановский»:

— Наше предприятие имеет свою пасеку, расположенную на особо охраняемой территории заказника «Средняя Припять». С 1995 г. компания производит и поставляет в торговую сеть мед луговой, липовый, гречишный, падевый деликатесный, мед-крем, лесной «Медовый Спас», пыльцу, пергу, прополис, мед «Ассорти» (майский/луговой), мед в сотах «Золото Полесья», мед с прополисом «Бальзам», мед с прополисом и пыльцой «Бальзам плюс», мед с маточным молочком «Многие лета», мед с пергой «Долголет», мед с пыльцой, пергой, прополисом, маточным молочком и черникой «Эликсир здоровья». Апитерапия является связующим звеном между фитотерапией (использование трав) и друидотерапией (использование энергетики деревьев, листьев, соплодий, шишек, сока, смолы), поскольку пчелы собирают нектар (цветочный и падевый), пыльцу и прополис как с трав, так и с деревьев. Самым полезным для человека считается падевый мед (растительного и животного происхождения).

«Вся природа должна быть лекарством», — так утверждал основоположник клинической медицины в России профессор М. Я. Мудров (1776—1831). Травы и

пчелопродукты способствуют поддержанию и сохранению иммунитета. Многие болезни при профилактическом приеме трав с добавлением продуктов пчеловодства «замирают» и могут никогда себя не проявить. Мудрецы во все времена утверждали: «Ваше здоровье у вас под ногами». Это значит, что чем ближе к нам произрастают травы, ягоды, овощи, фрукты, с которых собирается пчелами мед, прополис и пыльца, тем выше их целебный эффект, поскольку между миром животным и миром растительным существует тесная биологическая связь. Мы в своем производстве используем пчелопродукты только белорусского происхождения.

Ю. К. Абаев:

— Дискуссия получилась многогранной, высказаны разные точки зрения, но в одном все участники единодушны — для медицины проблема духовности чрезвычайно важна.

Вспоминаю наблюдение в одной из больниц. Неудовлетворенная беседой пациентка говорит врачу: «У вас нет души, доктор». «По поводу души — это в церковь, а мы лечим тело», — отвечает врач. Это довольно типичная ситуация. Профессор В. П. Крылов подчеркнул, что тело и душа — это равнозначные структуры интегрированной сущности человека. И каждому медику необходимо учитывать это в своей работе. Церковь много делает для возвращения духовности в наше общество. Об этом говорили протоиерей отец Кирилл и ксендз-магистр В. М. Завальнюк. Работа в хосписе, которую проводят священнослужители с пациентами, уходящими из жизни, поистине бесценна. У всех участников дискуссии есть понимание необходимости сотрудничества и упрочения контактов с церковью.

Профессор Н. В. Завада показал роль вредных привычек в развитии тяжелых хирургических заболеваний, сообщил, под каким психологическим прессом работают медработники отделения экстренной хирургии. Участники дискуссии много говорили о здоровом образе жизни и рациональном питании. Это, по сути, профилактика заболеваний, которая непосредственно связана с духовным образом жизни человека. Медицина, провозгласив профилактику одним из основных направлений своей деятельности, больше занимается лечением болезней. Проводимые в настоящее время реформы в здравоохранении, направленные на организацию общеврачебной практики (семейная медицина), позволят более эффективно осуществлять профилактические мероприятия с упором, прежде всего, на формирование здорового образа жизни, рациональное питание и искоренение вредных привычек.

Существует зависимость резерва здоровья от психического состояния человека — эмоций, ценностных установок, жизненных приоритетов, смысла жизни. С глубокой древности известна зависимость тела от «духа». Все больше подтверждается правота религиозных мыслителей, сформировавших учение о «смертных грехах». К ним относятся нравственно-эмоциональные характеристики человека и общества, ведущие к душевной смерти, — гордыня, гнев, тоска, сребролюбие, блуд и другие, которые ведут к фи-

зической гибели, являясь, по сути, эпидемиологическими факторами риска смерти.

В длительных когортных исследованиях показано, что депрессия, безысходность, бессмысленность жизни, тревожность, агрессивность способствуют угнетению защитных систем организма и увеличению риска развития сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний. Озлобленность, враждебность, цинизм, гневливость вызывают значительное сокращение продолжительности жизни. Таким образом, осуществляется влияние нематериальной энергии настроения на материальные процессы в организме. Духовное неблагополучие оказывает повреждающее влияние на организм не только непосредственно, но и косвенно, стимулируя другие механизмы риска: вредные привычки (курение, алкоголизм, наркомания), избыточный или недостаточный вес и др. Высокую заболеваемость и смертность населения объясняют разными причинами, в том числе вредными экологическими условиями. Но причиной экологического кризиса является кризис духовный.

Отрицать наличие изъянов духа, ведущих к болезни, абсурдно. Сведения о них обогащают врачебные представления, повышают эффективность лечения и помогают исцелять не только болезнь, но и душу больного, изменять ее в лучшую сторону. Вот почему так важно общение с пациентом, особенно в настоящее время, когда

широкое использование сложной лечебно-диагностической техники привело к тому, что между врачом и пациентом вырос своеобразный технический «барьер» и вместо классических взаимоотношений «врач—больной» все больше утверждаются отношения «врач—прибор—больной». В этом усматривается ослабление столь важных в клинической медицине личностных контактов, процесс «дегуманизации» медицины.

Признание духовного компонента болезни обязывает нас нести ответственность за свое поведение. Повышение нравственных устоев общества и здоровый образ жизни принесут намного больше пользы здоровью нации, чем самое совершенное лечение износившихся и искореженных аморальным поведением человеческих тел. Это подтверждает закон духовно-демографической детерминации (И. А. Гундаров, 2001) — при прочих равных условиях улучшение (ухудшение) духовного состояния общества сопровождается снижением (ростом) заболеваемости и смертности.

Все знают легенду о том, что родоначальником медицины является Асклепий, сын бога Аполлона, покровителя искусств, забывая, что у Аполлона был еще один сын — Платон. Асклепий лечил тело, а Платон — душу и только вместе они добивались успеха. К сожалению, современная медицина о Платоне забыла.

*Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.*

ДУХОВНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Агаджян Н. А. Нравственное здоровье и экология души. Социальная модель / Н. А. Агаджян // Психотерапия.— 2008.— № 10.— С. 33—48.

Андрушакевич А. А. Духовно-нравственное и нервно-психическое здоровье: медико-психологические аспекты диагностики, восстановления и формирования / А. А. Андрушакевич.— Н. Новгород, 2001.— 280 с. (Шифр 538636).

Берестов А. (иеромонах). Духовно-нравственное воспитание молодого поколения россиян как наилучший фактор предотвращения наркотизации российского сообщества / А. Берестов (иеромонах) // Наркология.— 2009.— Т. 86, № 2.— С. 85—89.

Галимов А. Р. Здоровье как нравственная ценность и его самооценка врачами / А. Р. Галимов, В. Т. Кайбышев // Медицина труда и промышленная экология.— 2005.— № 7.— С. 37—42.— Библиогр.: 6 назв.

Дубограй Е. В. Влияние религиозности на отношение россиян к здоровью / Е. В. Дубограй, Н. В. Присяжная // Социология медицины.— 2015.— № 1.— С. 13—18.— Библиогр.: 12 назв.

Духовное и врачебное наследие Святителя Луки (Войно-Ясенецкого) (30 лет со дня основания 32 Центрального военно-морского клинического госпиталя): сб. материалов V Междунар. науч.-практич. конф. / Глав. воен. клинич. госпиталь им. Н. Н. Бурденко.— М.: Глав. воен. клинич. госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2013.— 488 с. (Шифр 591753).

Лукьянова Л. И. Интеллектуально-нравственные приоритеты современного поколения студентов-медиков / Л. И. Лукьянова // «Здоровье для всех»: материалы IV Междунар. науч.-практич. конф.— Пинск, 2012.— Ч. 3.— С. 137—139. (Шифр 586177).

Три кита здоровья. Целостность физического, душевного и духовного в человеке // Мир медицины.— 2015.— № 2.— С. 37—39.

Трушина И. А. Здоровье и духовность в медицине и философии / И. А. Трушина // Рос. оториноларингология.— 2009.— № 1.— С. 13—20.

Цыганков В. А. Духовно ориентированная реабилитационная программа «Лестница трезвения» / В. А. Цыганков, Г. И. Григорьев, Р. Мизерене // Вестн. психотерапии.— 2010.— № 36.— С. 86—97.

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, т. 226-21-56;
e-mail: NGololob@rsml.med.by.*



А. В. ИОВВЕ, О. Ф. КАРДАШ

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТ НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Научно-практический центр гигиены, Минск

В экспериментальном исследовании изучен антиоксидантный потенциал изолированного миокарда крысы после 3-часовой консервации в условиях гипотермии на модели ферментативно выделенных кардиомиоцитов с использованием набора реагентов «ОксиСтат» (ИБОХ, Беларусь). По результатам спектрофотометрического анализа установлено, что включение сочетаний аминокислот: триптофан—глутаминовая кислота, триптофан—глутамин, триптофан—аргинин и триптофан—аспарагиновая кислота в состав консервирующего раствора повышает устойчивость миокарда к свободнорадикальным гипоксическим повреждениям.

Ключевые слова: аминокислоты, кардиомиоциты, консервирующий раствор, антиоксидантный потенциал.

Окислительно-восстановительные реакции занимают центральное место в биохимических превращениях клетки. Физиологическая и патогенетическая роли окислительного стресса определяются соотношением генерации активных форм кислорода (АФК) и активностью систем их утилизации. При нарушении баланса в сторону оксидантного компонента происходит накопление свободных радикалов, что приводит к запуску каскада реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. Активация ПОЛ и мембраноповреждающее действие свободных радикалов являются ведущими звеньями патогенеза гипоксических состояний [3]. Это положение подтверждается результатами экспериментальных исследований, в которых показана эффективность применения экзогенных антиоксидантов в качестве средств коррекции патологических состояний, сопровождающихся развитием гипоксии [4]. Антиоксиданты как биологически активные вещества инактивируют свободные радикалы и препятствуют их образованию или проявляют опосредованную антиоксидантную активность за счет активации антиоксидантной системы [5].

Важнейшими компонентами, поддерживающими гомеостаз живой клетки и проявляющими антиоксидантные свойства, являются аминокислоты (АК). Известно, что АК обладают специфичностью действия в отношении тканей различного генеза [6]. Так, в исследованиях на культуре клеток показано, что стимуляция пролиферативных процессов в тканях мезодермального генеза происходит под влиянием гидрофильных АК и АК с заряженными боковыми цепями — аспарагин, лизин, аргинин, глутаминовая кислота. Гидрофобные АК не оказывают влияния на процессы деления кардиомиоцитов (КМЦ). Увеличение стимулирующего эффекта в миокарде достигается сочетанием АК с различным механизмом действия [7].

С другой стороны, клинические исследования продемонстрировали эффективность использования в составе кардиоплегического раствора глутамата, аспартата, аргинина и гистидина [8—11]. Однако в настоящее время в научной литературе не имеется достаточно сведений о том, какие АК, в каком сочетании и концентрации обладают наиболее выраженными антиоксидантными свойствами по отношению к ишемизированному миокарду.

Целью исследования являлось изучение антиоксидантной активности аминокислот на модели гипотермической консервации сердца в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 92 половозрелых самцах крыс линии Wistar с массой тела 250—300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Эксперименты выполнены с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными [12]. Животные были разделены на 3 группы: контрольная группа 1 (КГ1), n=6; контрольная группа 2 (КГ2), n=6; опытная группа (ОГ), n=80.

После анестезии 10% раствором натрия тиопентала в дозе 100 мкл/кг у крыс проводили забор сердца с предварительным его отмыванием *in vivo* холодным консервирующим раствором (КР):

КГ1 — Кребса — Хенселейта без кальция; КГ2 — Кустодиолом; ОГ — Кребса — Хенселейта без кальция с добавлением следующих АК:

L-триптофана (2 ммоль/л) — ОГт (n=8); L-аргинина (2 ммоль/л) — ОГа (n=8); L-аспарагиновой кислоты (2 ммоль/л) — ОГак (n=8); L-глутамина (2 ммоль/л) — ОГг (n=8); а также раствором Кребса — Хенселейта без кальция с включением сочетаний L-аминокислот: гистидина—триптофана (180 ммоль+2 ммоль/л) — ОГгт (n=8); триптофана—аргинина (2 ммоль+4 ммоль/л) — ОГта (n=8); триптофана—глутамина (2 ммоль+4 ммоль/л) — ОГтг (n=8); триптофана—глутаминовой кислоты (2 ммоль+4 ммоль/л) — ОГтгк (n=8); триптофана—аспарагиновой кислоты (2 ммоль+4 ммоль/л) — ОГтак (n=8); гистидина—валина (180 ммоль+2 ммоль/л) — ОГгв (n=8).

Сердца консервировали в соответствующем растворе при температуре 1—4°C в течение 3 ч. Ферментативное выделение КМЦ проводили с использованием бычьего сывороточного альбумина и коллагеназы типа I. Экстракт отфильтровывали, центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об. Антиоксидантную активность (АОА) определяли по способности препарата из выделенных КМЦ, разведенных в 1 мл супернатанта, ингибировать радикал 2,2-азино-бис-[3-этилбенз-тиазолин-6-сульфонокислоты]-диаммонийной соли (АБТС⁺) *in vitro* с 3-й по 10-ю мин инкубации с помощью набора реагентов «ОксиСтат» (Беларусь) [13]. В такой модельной системе используют стандартный антиоксидант сравнения — тролокс. По химической природе он представляет собой водорастворимый аналог витамина Е. Высокая эффективность использования «ОксиСтат» доказана в исследованиях П. А. Киселева и соавт. [14]. Готовили три пробы каждого образца, оптическую плотность измеряли с помощью спектрофотометра СФ-26 (Россия) при длине волны 735 нм, высчитывали среднее значение и принимали за показатель оптической плотности раствор катион-радикала после инкубации с 20 мкл препарата из выделенных КМЦ. Реагенты готовили согласно инструкции к набору.

АОА (%) рассчитывали по формуле:

$$АОА = \left[\frac{ОП_{(к)} - ОП_{(н)}}{ОП_{(к)}} \right] \cdot 100,$$

где ОП_(к) — оптическая плотность контроля;

ОП_(н) — оптическая плотность пробы.

Величина АОА более 10% свидетельствовала о наличии антиоксидантной активности.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета непараметрической статистики тестом Манна — Уитни программы STATISTICA 6.0 (StatSoftInc., США). Различия

между группами считались статистически значимыми при P<0,05. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты и обсуждение

Оптическая плотность раствора катион-радикала изменялась пропорционально АОА пробы вследствие взаимодействия образцов КМЦ с АБТС⁺. Результаты измерений оптической плотности раствора катион-радикала с 3-й по 10-ю минуту инкубации с образцами контрольных групп показали, что КМЦ в этих группах проявляли АОА (табл. 1).

К 10-й минуте инкубации в КГ1 и КГ2 наблюдалось уменьшение оптической плотности реагента по сравнению с 3-й минутой. Исследуемые препараты из выделенных КМЦ в КГ2 по АОА достоверно отличались (P<0,05) от КГ1. Так, в группе КГ2 АОА на 10-й минуте исследований более чем в 2 раза превышала таковые в группе КГ1.

Результаты измерения АОА при взаимодействии катион-радикала АБТС⁺ с образцами КМЦ групп ОГа, ОГак, ОГт, ОГг, КГ1, КГ2 показали, что ни одна из исследуемых АК не повышала антирадикальную защиту миокарда по сравнению с КГ1 (рис. 1). Статистически достоверных различий в значениях антиоксидантного потенциала по сравнению с КГ1 выявлено не было (P>0,05).

Интересными оказались результаты измерения антиоксидантного потенциала препаратов КМЦ после 3-часовой консервации в растворе Кребса — Хенселейта с добавлением композиций L-аминокислот (рис. 2).

Наиболее высокий по сравнению с КГ1 антиоксидантный потенциал зафиксирован в ОГтгк (P=0,001). Следует отметить, что включение данной композиции в раствор Кребса — Хенселейта при гипотермической консервации в достоверно большей степени (P=0,001 по сравнению с КГ2) защищало миокард от АФК, нежели Кустодиол и, следовательно, увеличи-

Таблица 1
Антиоксидантный потенциал исследуемых образцов КМЦ в КГ1 и КГ2 (λ 735 нм)

Группа	АОА, %	P
КГ2, 3-я минута	58,3 [53,3—60,0]	P ₁₋₂ =0,000318
КГ1, 3-я минута	16,6 [8,3—16,7]	
КГ2, 10-я минута	78,3 [73,3—81,7]	P ₃₋₄ =0,000329
КГ1, 10-я минута	30,0 [20,0—33,3]	

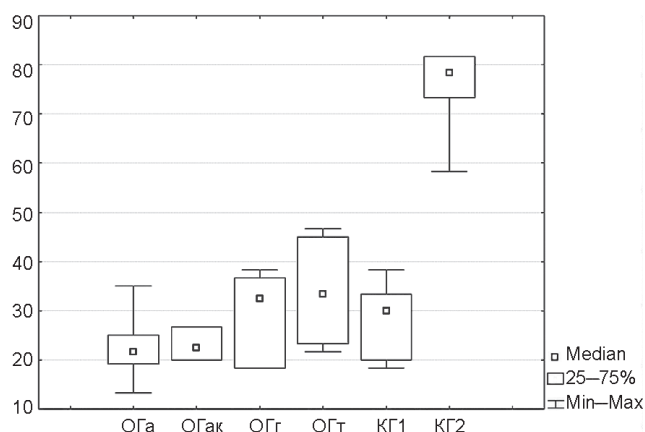


Рис. 1. АОА (%) препаратов КМЦ после 3-часовой консервации в контрольном растворе, Кустодиоле и растворе Кребса — Хенселейта с включением L-аминокислот (ОГ) после 10 мин инкубации с АБТС⁺

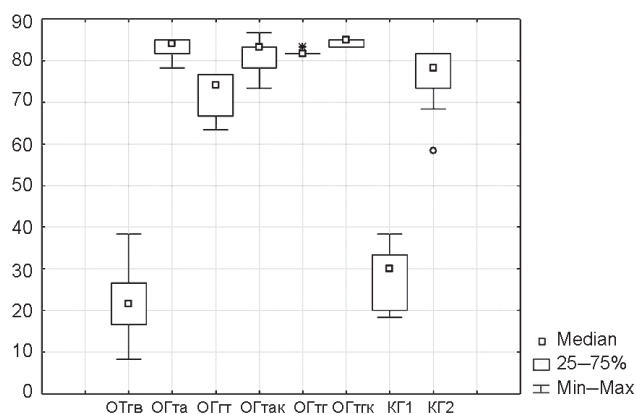


Рис. 2. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала (%) препаратов КМЦ после 3-часовой консервации в растворе Кребса — Хенселейта, Кустодиоле и растворе Кребса — Хенселейта с включением композиций L-аминокислот

вало противоишемическую надежность КР. Также высокой эффективностью по отношению к инактивации АБТС⁺ обладали сочетания L-аминокислот: триптофана с аргинином или аспарагином, или глутамином (табл. 2).

Препараты КМЦ в ОГта с добавлением композиции L-аминокислот триптофана и аргинина ($P=0,010$), ОГтг с добавлением L-триптофана и L-глутамина ($P=0,012$) и ОГтак с добавлением L-триптофана и L-аспарагиновой кислоты ($P=0,049$) продемонстрировали достоверно большую противорадикальную активность по сравнению с Кустодиолом.

Композиция аминокислот L-триптофан+L-гистидин, входящая в состав Кустодиола, также показала высокую АОА, достоверно отличающуюся от таковой в КГ1 ($P=0,001$), но сравнимую с КГ2 ($P=0,191$). Исходя из этого, можно заключить, что защитный антиоксидантный эффект Кустодиола основан, преимущественно, на противорадикальной эффективности включенных в его состав АК.

Сохранение жизнеспособности миокарда при его пересадке или операциях на открытом сердце является одной из основных задач современной трансплантологии, кардиохирургии и фармакологии. Решение этой проблемы обеспечивается правильным отбором доноров, хранением сердца при транспортировке, выбором реципиента и его последующим лечением.

За последние годы в клинической практике не произошло значительных изменений в стратегии хранения сердечного аллотрансплантата. Основной методикой хранения

Таблица 2

Антиоксидантный потенциал препаратов КМЦ после 3-часовой консервации в контрольном растворе, Кустодиоле и растворе Кребса — Хенселейта с включением композиций L-аминокислот после 10 мин инкубации с АБТС⁺

Раствор	АОА, %	Критерий Манна — Уитни
Кустодиол 10 мин	78,3 [73,3; 81,7]	$P_{1-8}<0,001$
Гистидин (180 ммоль) — валин (4 ммоль)	21,7 [16,7; 26,7]	$P_{1-2}<0,001$ $P_{2-8}=0,071$
Триптофан (2 ммоль) — аргинин (4 ммоль)	84,2 [81,7; 85,0]	$P_{1-3}=0,010$ $P_{3-8}=0,001$
Триптофан (2 ммоль) — аспарагиновая кислота (4 ммоль)	83,3 [78,3; 83,3]	$P_{1-4}=0,049$ $P_{4-8}=0,001$
Триптофан (2 ммоль) — глутамин (4 ммоль)	81,7 [81,7; 81,7]	$P_{1-5}=0,012$ $P_{5-8}=0,001$
Триптофан (2 ммоль) — глутаминовая кислота (4 ммоль)	85,0 [83,3; 85,0]	$P_{1-6}=0,001$ $P_{6-8}=0,001$
Гистидин (180 ммоль) — триптофан (2 ммоль)	74,2 [66,7; 76,7]	$P_{1-7}=0,191$ $P_{7-8}=0,001$
Кребса — Хенселейта	30,0 [20,0; 33,3]	$P_{1-8}<0,001$

сердца является антеградная холодовая кристаллоидная кардиоплегия с использованием растворов внеклеточного или внутриклеточного типов [15].

В составе КР важны как электролитный состав, метаболические субстраты, так и средства, ингибирующие ишемическое реперфузионное повреждение. В качестве средств, поддерживающих метаболизм миокарда, в КР применяются глюкоза, глутамат, кетоглютарат, триптофан, аденозин. Лактобионат, глутатион, аллопуринол считаются антиоксидантами, а гистидин рассматривается в качестве компонента органической буферной системы [16].

В ходе проведенных исследований было выявлено, что триптофан, глутамат и гистидин не только являются метаболическими средствами или компонентами органической буферной системы, но и проявляют антиоксидантные свойства.

Однако повышение антиоксидантного потенциала КР регистрировалось при модификации раствора Кребса — Хенселейта с добавлением в него не отдельных АК, а их сочетаний (триптофан—аргинин, триптофан—аспарагиновая кислота, триптофан—глутамин или триптофан—глутаминовая кислота) с различным механизмом метаболического и антиоксидантного действий [6, 7, 17, 18].

L-аргинин относится к ингибиторам основных путей образования АФК (ингибиторы NOS). Его корректирующее действие может быть связано не только с активацией антиоксидантных систем, но и со способностью избытка оксида азота, образующегося из L-аргинина под действием индуцибельной NO-синтазы, связываться с тиолами, металлами переменной валентности и АФК, уменьшая их повреждающее действие [19]. Защитное действие аргинина по отношению к ишемизированному миокарду показано в экспериментальных исследованиях новых растворов KPSomah и Custodiol-N, содержащих данную аминокислоту [20]. По результатам эхокардиографии, исследований по восстановлению метаболизма миокарда после 5-часового хранения свиного сердца Somah превосходил Celsior (содержит глутамат, гистидин, лактобионат и глутатион) [21], а Custodiol-N, кроме того, показал уменьшение генерации АФК по сравнению с Кустодиолом, что указывает на эффективность включения аргинина в состав КР и согласуется с нашими данными.

Аспартат и глутамат, согласно ранее полученным данным, считаются антигипоксантами прямого действия. Экспериментальное и клиническое изучение глутаминовой и аспарагиновой аминокислот позволили доказать их кардиопротективное действие [22]. По-видимому, это связано с тем, что в условиях ишемии глутамат и аспартат восполняют истощенный в период ишемии цикл Кребса, поддерживая анаэробный метаболизм и репаративные процессы в миокарде. Тем не менее широкому внедрению этих средств в программы терапии гипоксических состояний препятствует их нейротоксическое действие [23, 24]. Эксайтотоксичность глутамата и аспартата обусловлена повышенным высвобождением или сниженным обратным захватом данных АК, возникающим при ишемическом каскаде.

Глутамин является амидом глутаминовой кислоты, образуясь из нее в результате прямого аминирования под воздействием глутаминсинтетазы. В растворе глутамин медленно гидролизует до глутаминовой кислоты, что косвенно указывает на возможные нейротоксические свойства данного соединения и обуславливает близкие по значению показатели АОА препаратов КМЦ с глутамином и глутаматом в нашем исследовании. По отношению к глутамату полученные результаты по антирадикальной активности АК согласуются с выводами других авторов [25].

Включение гистидина в состав КР связано с его свойством физиологического буфера. Однако гистидин является скавенджером синглетного кислорода, в проведенном исследовании он показал увеличение АОА препаратов КМЦ при его сочетании с триптофаном. Однако его использование в составе КР ограничивается относительно высокой токсичностью по сравнению с другими АК.

Сочетание аминокислот L-гистидина и L-валина не показало аддитивного антирадикального эффекта, хотя по литературным данным эти АК проявляют антиоксидантные свойства [26], в отличие от композиции гистидина с триптофаном. Возможно, потому что L-триптофан и его производные, такие как 5-гидрокси-L-триптофан и мелатонин, относятся к сильным ферментативным антиоксидантам, превышающим по своей активности аскорбиновую кислоту и витамин Е благодаря прямому перехвату гидроксильного и пероксильного радикалов, пероксинитрит-аниона и синглетного кислорода [27, 28].

Исходя из представленных выше данных, а также результатов, полученных в ходе собственных исследований, можно заключить, что наиболее эффективной и безопасной композицией аминокислот по отношению к ишемизированному миокарду является сочетание L-триптофан—L-аргинин.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что модификация раствора Кребса — Хенселейта с добавлением сочетаний аминокислот триптофана (2 ммоль)—аргинина (10 ммоль), триптофана (2 ммоль) — аспарагиновой кислоты (4 ммоль) и триптофана (2 ммоль) — глутамина (4 ммоль), триптофана (2 ммоль) — глутаминовой кислоты (4 ммоль) усиливает противоишемические свойства КР. Основной антиоксидантный эффект КР достигается сочетанием триптофана с АК: аргинином или глутамином, или аспарагиновой кислотой, или гистидином. Наиболее эффективной и безопасной композицией аминокислот, демонстрирующей антирадикальные свойства, является сочетание L-триптофана с L-аргинином. Более того, полученные в ходе экспериментальных исследований данные свидетельствуют о более эффективном кардипротекторном эффекте данных композиций аминокислот по сравнению с уже известными КР (Кустодиол).

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М., 2006.
2. Куликов В. Ю. // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты: Материалы Всерос. науч. практич. конф. — Новосибирск, 2002. — С. 43.
3. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. — СПб., 2006.
4. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Материалы национальной научно-практич. конф. — Смоленск, 2001. — С. 191—192.
5. Selvakumar K., Bavithra S., Ganesh L., et al. // *Toxicol. Lett.* — 2013. — Vol. 222, № 1. — P. 45—54.
6. Смирнов А. В., Чалисова Н. И., Морозова А. Ю. // *Рос. физиологич. журнал им. И. П. Сеченова.* — 2011. — № 97 (5). — С. 515—524.
7. Чалисова Н. И., Смирнов А. В., Концевая Е. А., Ноздрачев А. Д. // Доклады Академии наук. — 2011. — № 140 (1). — С. 136—138.
8. Warnicke G., Schulze B., Haverich A., Klima U. // *J. Heart Lung Transplant.* — 2002. — Vol. 21. — P. 586—589.
9. Писаренко О. И., Шульженко В. С., Студнева И. М. // *Кардиология.* — 2005. — Т. 45, № 7. — С. 38—42.
10. Писаренко О. И., Серебрякова Л. И., Студнева И. М., Цкутишвили О. В. // *Кардиология.* — 2006. — Т. 46, № 7. — С. 38—44.
11. Dasgupta T., Hebbel R. P., Kaul Dh. K. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1771—1780.
12. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.* — Strasbourg, 1986.
13. Корда А. В., Киселев П. А., Кардаш О. Ф. // *Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. трудов.* — Минск, 2015. — № 2 (25). — С. 105—109.
14. Киселев П. А., Орешко Н. А., Камышников В. С. // *VIII Междунар. науч.-технич. конф.: Сб. науч. ст.* — Минск, 2014. — С. 117—119.
15. Минасян С. М., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. и др. // *Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН: Материалы 14-й ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.* — М., 2010. — С. 222.
16. Minasian S. M., Galagudza M. M., Dmitriev Y. V., et al. // *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg.* — 2014. — Vol. 1, № 10. — P. 510—519.
17. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А. // *Укр. мед. журн.* — 2014. — № 1 (99). — С. 22—29.
18. Aldakkak M., Stowe D. F., Heisne J. S., et al. // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 17, № 1. — P. 93—101.
19. Абаленихина Ю. В. // *Бюл. Северного гос. мед. университета.* — 2013. — № 1. — С. 109—110.
20. Gabor V., Radoviits T., Merkely B., et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2015. — Vol. 10, № 27. — P. 1—7.
21. Thatte H. S., Rousou L., Hussaini B. E., et al. // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1704—1713.
22. Tihan D. N., Erbil Y., Seven R., et al. // *Turkish J. Trauma Emerg. Surg.* — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 1—8.
23. Teschemacher H., Koch G., Brantl V. // *Biopolymers.* — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 99—117.
24. Заднипрядный И. В., Сатаева Т. П. // *Журн. клинич. и эксперим. мед. исследований.* — 2013. — № 1 (1). — С. 13—21.
25. Zhang W.-X., Zhou L.-F., Zhang L., et al. // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 78—82.
26. Cojocar E., Filip N., Ungureanul C., et al. // *Health.* — 2014. — Vol. 6. — P. 2313—2321.
27. Martins E., Ferreira A. C., Skorupa A. L., et al. // *Leucocyte Biol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1189.
28. Мещанинов В. Н., Щербак Д. Л. // *Казан. мед. журн.* — 2015. — № 96 (5). — С. 843—849.

Поступила 18.01.16.

AMINO ACIDS EFFECT ON CARDIOMYOCYTES ANTIOXIDANT SYSTEM IN EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOTHERMIC ISCHEMIA

A. V. Iovve, O. F. Kardash

The antioxidant capacity of the isolated rat myocardium after a 3-hour hypothermic preservation on the model of enzymatically isolated cardiomyocytes was investigated using the OksiStat reagent kit (IBOCH, Belarus). The spectrophotometric analysis results showed that combinations of amino acids including combinations of tryptophan with glutamic acid, tryptophan with glutamine, tryptophan with arginine, and tryptophan with aspartic acid effectively protected myocardium against free radical damage.

Key words: amino acids, cardiomyocytes, preservation solution, antioxidative potential.

Адрес для корреспонденции:

Иовве Алеся Владимировна.

Научно-практический центр гигиены.

220012, г. Минск, ул. Академическая, 8; сп. тел. (8-017) 284-13-70.

С. В. ДАВИДОВСКИЙ

ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ г. МИНСКА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Выявить причины и факторы, обуславливающие суицидальное поведение у жителей г. Минска.

Материал и методы. Начиная с 2005 г. проводился мониторинг уровня суицидальной активности среди жителей г. Минска, что включало регистрацию всех случаев суицида и парасуицида (незавершенные суицидальные попытки).

Результаты. В результате проведенного мониторинга установлено, что среди лиц, совершающих суицид, преобладают мужчины в возрасте 46—60 лет, для них характерна социальная неустроенность и состояние алкогольного опьянения. Суициды чаще всего совершались в мае, июне, июле, основной способ совершения — повешение. В течение года до совершения суицида они, как правило, за психотерапевтической помощью не обращались.

У лиц, совершивших незавершенную суицидальную попытку, выявлены следующие особенности:

— парасуициды совершали в основном лица в возрасте 20—39 лет;

— количество парасуицидов, совершаемых мужчинами, соответствует количеству парасуицидов, совершаемых женщинами;

— наиболее распространенными формами парасуицидального поведения являются медикаментозное отравление, которое чаще совершают женщины, и нанесение себе самоповреждения в состоянии алкогольного опьянения, что характерно для лиц мужского пола.

Заключение. Система профилактических мероприятий, существующая в нашей стране и направленная на оказание помощи лицам, совершившим парасуицид, является неэффективной, так как парасуициды совершают в основном в возрасте 20—39 лет, при этом соотношение мужчин и женщин составляет 1:1. Самоубийства характерны для лиц мужского пола (соотношение мужчин к женщинам — 4:1) в возрасте 46—60 лет. В течение года до совершения суицида они, как правило, суицидальных попыток не совершали и, таким образом, «группой риска» по данной форме саморазрушающего поведения не являлись.

Ключевые слова: суицид, парасуицид, смертность от внешних причин.

Смертность от внешних причин, куда входит и смертность от суицидов, в трудоспособном возрасте в Республике Беларусь занимает 2-е место после сердечно-сосудистой патологии (в 2014 г. — 8209 человек умерло от сердечно-

сосудистой патологии; 6749 — от внешних причин; 4770 — от новообразований). Ведущей причиной смертности в трудоспособном возрасте от внешних причин в 2014 г. была смертность от преднамеренных самоповреждений/самоубийств (18,0%). Среди других причин смертности отмечались: отравление алкоголем (15,6%), дорожно-транспортные травмы (10,3%), несчастные случаи, связанные с огнем, пламенем и дымом (8,1%), падения (7,3%), прочие отравления (6,7%), утопления (6,5%), случайные механические удушья/асфиксия (4,3%), убийства (3,7%) и др.

Социально-экономическое бремя самоубийств подсчитано на международном уровне [9, 10]. Так, в 25 странах Европейского Союза на суициды лиц в возрасте до 75 лет пришлось 30% YLL (Years of Life Lost — годы жизни, потерянные в связи с преждевременной смертью) из-за внешних причин. Основной «вклад» в число смертей происходит за счет самоубийств в возрасте 20—55 лет на пике социальной жизни [15].

Для профилактики данного негативного явления в г. Минске с 2005 г. начал проводиться мониторинг суицидальной активности, который позволил выявить определенные закономерности данной формы саморазрушающего поведения. Уровень суицидальной активности в г. Минске за последние 5 лет составил 10,45 на 100 000 населения, что ниже среднемирового показателя [9]. В 2013 г. данный показатель составил 9,05 на 100 000, в 2015 г. он значительно ниже — менее 9 на 100 000 населения.

Материал и методы

Проводимый мониторинг включал регистрацию всех случаев суицидов и парасуицидов. Информация о суицидах получена из комитета по статистике. Регистрация парасуицидов осуществлялась в психиатрическом диспансере на основании информации, полученной из отделения токсикологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи, органов внутренних дел, городской станции скорой медицинской помощи и других учреждений здравоохранения города. При анализе полученных данных использовали информацию, предоставленную Генеральной прокуратурой Республики Беларусь, Прокуратурой г. Минска, Следственным комитетом по г. Минску.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа полученных данных выявлены определенные закономерности суицидального поведения жителей г. Минска.

Установлено, что среди лиц, совершивших суицид, преобладают мужчины, средний показатель за последние 7 лет составил 76,7% (в 2008 г. — 74,2% от общего числа случаев, в 2009 г. — 74,8%, в 2010 г. — 81,2%, в 2011 г. — 78,7%, в 2012 г. — 74,9%, в 2013 г. — 75%, в 2014 г. — 74,2%). Чаще всего суициды совершали лица в возрасте 26—60 лет, которые составили 60% от числа всех случаев совершенных суицидов в 2012 г., до 70% — в 2010 г. Подобное распределение по возрасту отмечается и в других странах [13, 14]. Подъем показателя суицидальной активности отмечался у лиц после 32 лет с пиком в возрасте 46—60 лет (22% от общего числа совершенных суицидов в 2008 г. до 36% — в 2010 г.). Затем отмечалось их снижение с последующим ростом в возрасте 74 лет и старше (табл. 1).

В 2013 и 2014 гг. отмечен всплеск самоубийств лиц в возрасте 26—32 года с постепенным снижением к 45 годам, что указывает на необходимость больше уделять внимания данной возрастной группе населения.

Следует отметить, что возраст мужчины старше 45 лет в общественном сознании ассоциируется с определенным социальным статусом, наличием профессиональных достижений, а также личной устроенностью (наличие семьи, детей). Отсутствие данных социальных атрибутов негативно сказывается на самооощущении личности, что усугубляется происходящими физиологическими изменениями в организме мужчины (развивается дальновзоркость, происходит интенсивное выпадение волос, тре-

буется более длительное время на восстановление после физических перегрузок и т. д.) и делает невозможным реализацию своих юношеских устремлений (особенно если предыдущий опыт социальных достижений оказался неудачным). В связи с этим хочется отметить недавно проведенное исследование А. Дитона, лауреата Нобелевской премии по экономике, и его жены, экономиста Пристонского университета Э. Кей [8], которое показало рост смертности от суицидов среди белых мужчин среднего возраста в США. Выявленный ими феномен связывался с потерей смысла жизни у данной категории населения (отсутствие стабильной занятости и веры в счастливое будущее).

Преобладающим способом совершения суицидального действия является повешение. Средний показатель за 7 лет составил 85,9% от общего числа всех случаев суицида (2008 г. — 95,5%, 2009 г. — 88,4%, 2010 г. — 82,6%, 2011 г. — 83,1%, 2012 г. — 76,9%, 2013 г. — 86,6%, 2014 г. — 88,1%). Это достаточно brutальный способ лишения себя жизни, нехарактерный для импульсивного поведения, который требует определенного времени для подготовки (необходимо найти соответствующее место, определиться со способом совершения суицида). В то же время за психотерапевтической помощью такие лица, как правило, не обращаются. Проводимый мониторинг показал, что на прием к врачу-психотерапевту обращалось не более 2,5—3,0% от числа лиц, совершивших суицид (3—5 человек в течение года до момента совершения суицидального акта). Обращает на себя внимание тот факт, что основной контингент, посещающий психотерапевтический кабинет, — это женщины (85% от общего числа обратившихся) в возрасте 35—45 лет (34%).

Таблица 1

Уровень суицидальной активности среди населения г. Минска в зависимости от возраста

Возраст, лет	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
До 18	3	3	5	6	3	3	0
18—25	12	29	13	23	14	9	11
26—32	20	17	18	16	13	26	22
33—39	20	24	17	27	23	16	15
40—46	31	20	31	23	25	17	15
47—53	30	36	44	32	19	23	30
54—60	21	30	36	26	28	26	27
61—67	19	12	13	13	19	18	9
68—74	21	19	14	18	19	8	13
75 и старше	24	24	22	22	15	18	36

Данная структура обращающихся за психотерапевтической помощью является стойкой и постоянной величиной, несмотря на активно проводимую профилактическую работу. К сожалению, имеющаяся в настоящее время нормативно-правовая база не способствует обращаемости мужского населения за психотерапевтической помощью. Лечение у врача-психотерапевта влечет за собой проведение психиатрического освидетельствования (выставление диагноза), что обуславливает в дальнейшем ограничения при выдаче гражданину справки на управление механическим транспортным средством и разрешения на владение оружием вне зависимости от выставленного диагноза и тяжести имеющихся психопатологических нарушений.

В то же время данные 5-летнего анализа (анализировалась информация, полученная из учреждений амбулаторно-поликлинической сети с 2008 г. по 2012 г.) показали, что около 30% лиц, совершивших суицид, обращались за медицинской помощью к врачу общей практики в течение года до совершения суицидального акта. При посещении врача данные лица каких-либо признаков суицидального поведения не демонстрировали. Жалоб невротического характера, свидетельствующих о наличии личностной дезадаптации или тяжелых эмоциональных переживаний, не предъявляли. В 10—12% случаев у них отмечалось злоупотребление алкоголем, но на учете в наркологическом диспансере они не состояли и на рекомендации врачей обратиться за наркологической помощью не реагировали. Это делает достаточно актуальным размещение информации о возможности получения экстренной психологичес-

кой помощи в учреждениях амбулаторно-поликлинической сети.

Чаще всего суициды совершали в мае, июне, июле (исключение составил 2009 г.) (табл. 2).

Данная закономерность неоднократно обсуждалась на республиканских форумах, но все же ей недостаточно уделяется внимания, поскольку данные месяцы являются ключевыми для показателя уровня суицидальной активности и они, как правило, в дальнейшем определяют конечные годовые цифры. Поэтому очень важно, как проходят эти месяцы, какие профилактические мероприятия были проведены в этот период. Проводимое исследование показало, что имеющаяся позитивная динамика показателей суицидальной активности (уровень суицидальной активности может снижаться на 10 пунктов) за данный период времени может резко измениться с позитивной на негативную и в дальнейшем не корректируется (последние 2 месяца уже ничего не решают).

Научное исследование, проведенное в г. Минске в 2006—2007 г. [4], выявило, что 62,3% мужчин имели ту или иную концентрацию алкоголя в крови. Чаще всего содержание алкоголя в крови составляло 1,5—2,5%, что свидетельствует о сильной степени алкогольного опьянения. Согласно данным прокуратуры Заводского района за 2009 г., среди лиц, совершивших суицид, этот показатель составил 43,5%, в 2010 г.— 53,8%.

Однако на учете в наркологическом диспансере лица, совершившие суицид, как правило, не состояли. Согласно имеющимся данным, на учете в наркологическом диспансере состояло не более 16% из числа лиц, совершивших суицид (2007 г. — 19 человек или 8,8% от числа

Таблица 2

Уровень суицидальной активности в 2008—2014 гг. в зависимости от месяца года

Месяц	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Январь	14	17	14	16	15	9	9
Февраль	14	14	15	28	8	17	15
Март	15	17	15	15	14	13	23
Апрель	14	24	17	10	20	9	14
Май	19	19	19	18	22	16	16
Июнь	24	16	21	22	16	16	12
Июль	25	17	23	19	24	20	18
Август	16	27	19	17	13	17	15
Сентябрь	17	16	20	15	10	16	14
Октябрь	16	17	16	13	22	14	15
Ноябрь	16	18	20	13	12	10	10
Декабрь	12	13	14	16	14	7	7

совершивших суицид, 2008 г. — 35 (15,5%), 2009 г. — 20 (8,0%), 2010 г. — 23 (10,5%); 2011 г. — 16 (7,6%); 2012 г. — 11 (5,5%); 2013 г. — 16 (9,3%); 2014 г. — 18 (9,8% человек). Таким образом, можно утверждать, что синдром зависимости от алкоголя для данной категории лиц не характерен. В этом отношении хочется отметить исследование, проведенное в России [1], которое показало, что для состоящих на диспансерном учете в наркологическом диспансере и зависимых от алкоголя женский пол (а не мужской) является прогностически неблагоприятным фактором суицидального риска.

Это может свидетельствовать о сохранности у личности мотивов, направленных на реализацию себя в обществе, однако, находясь в состоянии фрустрации (отсутствие реальных социальных достижений при наличии ощущения наступающих физиологических изменений), индивид начинает злоупотреблять алкоголем, что приводит к формированию саморазрушающего поведения (человек совершает суицид или у него формируется зависимость от алкоголя, приводящая к тяжелым соматическим или психическим нарушениям). Для лиц, зависимых от алкоголя или других психоактивных веществ, характерно изменение мотивов и смыслообразующих целей существования. Мотив потребления сводится к получению удовлетворения, смысл существования — к возможности употребления психоактивного вещества [5]. Мотив потребления становится смыслом существования личности, таким образом, она совпадает с ситуацией, когда самореализация в данной жизненной ситуации становится маловероятной. Это позволяет ей справиться с фрустрацией, совладать с кризисной ситуацией и существовать дальше в этом мире.

Лица, совершившие суицид, как правило, не состояли и на диспансерном учете в психоневрологическом диспансере (2007 г. — 12 человек, или 5,6% от числа совершивших суицид, 2008 г. — 15 (6,6%); 2009 г. — 8 (4,0%), 2010 г. — 8 (3,65%); 2011 г. — 7 (3,6%); 2012 г. — 6 (3,0%); 2013 г. — 5 (2,9%); 2014 г. — 5 (2,7%)). В то же время нельзя отрицать тот факт, что наличие психического расстройства является значимым фактором суицидального риска (при умеренном или тяжелом депрессивном состоянии риск составляет от 45% до 70%, шизофрения — 10—12%, наличие зависимости от алкоголя — 10—22%) [7]. Согласно дан-

ным управления Следственного комитета по г. Минску за 1-е полугодие 2015 г., в 25% случаев у лиц, совершивших самоубийства выявлялись депрессивные состояния. Пациенты с депрессивными состояниями (депрессия различной степени выраженности) редко берутся на диспансерный учет наблюдения. Данный вид специализированной медицинской помощи более характерен для лиц с диагнозом «шизофрения» или другими психотическими состояниями, риск суицида для которых характерен в начале заболевания. Перечисленные психические нарушения чаще всего возникают до 40-летнего возраста [6] и при хроническом течении приводят к формированию так называемого шизофренического дефекта, при котором смысловые-ценностные ориентации личности теряют свою актуальность.

Согласно данным Прокуратуры г. Минска за 2008 г., среди лиц, совершивших суицид, 38% нигде не работали, 24% суицидентов были лицами пенсионного возраста. По данным Генеральной прокуратуры за 2007 г., показатель неработающих или пенсионеров составил 55% от числа лиц, совершивших суицид. За 1-е полугодие 2015 г., согласно данным управления Следственного комитета по г. Минску, неработающие составили 48,5%. При анализе отдельно взятого Заводского района, где на протяжении длительного периода времени выявляются наиболее высокие цифры суицидальной активности, работающие лица из числа совершивших суицид в 2009 г. составили 26%, в 2010 г. — 12%, в 1-м полугодии 2011 г. — 27%.

Все это свидетельствует о том, что склонность к совершению самоубийств в значительной мере зависит от социального статуса людей и степени их устроенности в обществе и является более значимым фактором для формирования суицидального поведения, чем наличие психического заболевания или зависимости от алкоголя. Данная закономерность согласуется с исследованиями, проводимыми в других странах [10].

Для лиц, совершивших парасуицид (незавершенную суицидальную попытку), были характерны следующие закономерности:

— количество парасуицидов, совершенных мужчинами, соответствует количеству парасуицидов, совершенных женщинами. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,1 или 1,1:1 в зависимости от года наблюдения, что противо-

речит данным ВОЗ (женщины совершают парасуицид в 4 раза чаще, чем мужчины) и может свидетельствовать только о различных критериях учета случаев парасуицидов;

— наиболее распространенными формами парасуицидального поведения являются медикаментозное отравление, которое чаще совершали женщины, и самоповреждения, которые совершались в основном мужчинами в состоянии алкогольного опьянения;

— парасуициды характерны для лиц в возрасте 20—39 лет. Этот показатель требует анализа, так как пик суицидов приходится на возраст 46—60 лет и, как правило, в течение года до совершения суицида каких-либо суицидальных попыток они не предпринимали.

Процент обращения за психолого-психотерапевтической помощью лиц, совершивших парасуицид, достаточно небольшой и составляет не более 3 от общего числа обратившихся за психотерапевтической помощью. Данная тенденция отмечалась на протяжении длительного периода времени и не зависела от уровня суицидальной активности населения (2014 г. — 1,45%; 2013 г. — 1,34%; 2012 г. — 1,5%; 2011 г. — 1,9%; 2010 г. — 2,6%; 2009 г. — 1,8%; 2008 г. — 2%; 2007 г. — 2,3%; 2006 г. — 2,25%; 2005 г. — 2%; 2004 г. — 1,9%; 2003 г. — 1,65%; 2002 г. — 1,86%). Эта закономерность характерна не только для г. Минска, но и для других регионов республики. Следует отметить, что и число лиц, совершивших суицид в течение года после суицидальной попытки, как показал 3-летний катмнез, также достаточно небольшой и составляет не более 0,5—1,0%, что согласуется с данными ВОЗ (1,0%). Таким образом, группа риска по суицидальному поведению, которая доступна для наблюдения и проведения психотерапевтических интервенций, не вносит существенного вклада в показатель смертности населения от самоубийств.

Таким образом, проведенный мониторинг позволил выявить следующие особенности суицидального поведения у жителей г. Минска.

Лица, совершившие суицид, до момента его совершения, как правило, в поле зрения психиатрических служб не попадали и специализированную медицинскую помощь не получали. Они чаще были на приеме у врача амбулаторно-поликлинического звена, чем у врача-психотерапевта или врача-психиатра-нарколога. В момент его совершения часто находились

в состоянии алкогольного опьянения, но зависимыми от алкоголя не являлись. Среди лиц, совершивших суицид, преобладали неработающие или безработные, которые чаще всего совершали суицид в мае, июне или июле, находясь в состоянии алкогольного опьянения и длительного психоэмоционального стресса. Данная форма поведения характерна для лиц мужского пола в возрасте 46—60 лет.

Можно отметить, что система профилактических мероприятий, существующая в нашей стране и направленная на оказание помощи лицам, совершившим парасуицид, является неэффективной. Это обусловлено тем, что парасуициды характерны для лиц в возрасте 20—39 лет, соотношение мужчин и женщин примерно 1:1. Суициды совершали в основном лица мужского пола (соотношение женщин к мужчинам — 1:4) в возрасте 46—60 лет, которые в течение года до совершения суицида каких-либо самоповреждающих действий, как правило, не совершали и в группу риска по возможному суицидальному поведению не входили.

Реклама, направленная на профилактику суицидального поведения, должна быть ориентирована на широкие слои населения и размещена не только в лечебных, но и в различных социально-значимых учреждениях. Текст рекламы должен быть ориентирован на лиц мужского пола, которые в основном и совершают суицид.

Интенсивные профилактические мероприятия, направленные на профилактику суицидального поведения, необходимо проводить в марте—апреле.

Доступность алкоголя для населения должна быть ограничена, так как он является одним из основных провоцирующих факторов суицидального поведения.

Посещение врача-психотерапевта не должно нести каких-либо ограничительных последствий для лица, обратившегося за специализированной медицинской помощью.

Необходимо проведение научных исследований, направленных на определение группы риска по суицидальному поведению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисалиев Р. В. Предикторы суицидального поведения у зависимых от алкоголя пациентов. *Клиническая наркология*. 2010; 3: 57—69.
2. Войцех В. Ф. *Клиническая суицидалогия*. М.: Миклош; 2007. 280 с.

3. Гуо Б., Харсталл С. Какие стратегии предупреждения самоубийств можно считать эффективными на основе имеющихся фактических данных? Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ; 2004.
4. Давидовский С. В., Игумнов С. А., Мигаль Т. Ф. Особенности суицидального поведения жителей г. Минска. В кн.: Психиатрия и современное общество. Минск, 2009. 26 с.
5. Зейгарник Б. В. Патопсихология. Учебное пособие для студентов вузов. М.: Академия; 1999. 208 с.
6. Дмитриева Т. В., ред. Клиническая психиатрия. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1998. 505 с.
7. Ласый Е. В., Давидовский С. В. Оценка суицидального риска и профилактика суицидального поведения (руководство для социальных работников). Инструкция по применению. Минск; 2009. 32 с.
8. Ангус Дитон. Почему умирают американцы? <http://www.vestifinance.ru/articles\64609>.
9. Предотвращения самоубийств \ Глобальный императив \ Женева, ВОЗ, 2014 http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention.
10. Insel T. R. Assessing the economic costs of serious mental illness. *Am. J. Psychiatry.* 2008; 165: 663—665.
11. Kreitman N. Risk factors for suicide and undetermined death among in-patient alcoholics in Scotland. *Addiction.* 1993; 88: 757—766.
12. McDaid D., Kennelly B. An economic perspective on suicide across the five continents // *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention* / D. Wasserman, C. Wasserman, eds. Oxford University Press, 2009: 359—367.
13. Law C. K., Yip P. S., Huo Y. Assessing the quantitative impact of suicide on life expectancy in Hong Kong: 1986—2006. *Arch. Suicide Res.* 2010; 14 (3): 284—290.
14. O'Dea D., Tucker S. *The Cost of Suicide to Society.* Wellington: Ministry of Health NZ; 2005. 52 p.
15. Suicide-related deaths in an enlarged European Union. *European Project ANAMORT Monographs*; 2008.
- Поступила 28.12.15.
- FEATURES OF SUICIDAL BEHAVIOR AMONG MINSK INHABITANTS**
- S. V. Davidouski**
- Objective.** Identification of causes and factors causing suicidal behavior among Minsk inhabitants was the purpose of the study.
- Materials and methods.** The suicidal activity among Minsk inhabitants has been monitored since 2005 and it included registration of each suicide and parasuicide (not completed suicidal attempts) case.
- Results.** The monitoring determined that 46—60 year old males dominated among self-killers. Those subjects were characterized by social exclusion and used to be drunk. Suicides occurred in May, June, July more often and hanging was the main suicidal style. The self-killers did not address for psycho-therapeutic aid during the year preceding the suicide. The following specific features were identified in the subjects having attempted to suicide unsuccessfully: — parasuicides were attempted mostly by 20—39 year old persons; — the female parasuicides number and the male parasuicides number were similar; — drug poisoning was the most frequent parasuicidal style among the women and self-damaging occurred most frequently among drunk males.
- Conclusion.** The system of preventing actions introduced in our country and aimed at rendering aid to parasuicidal subjects is inefficient as 20—39 year subjects are inclined to suicide the ratio being 1:1. Males in the age of 46—60 are more inclined to suicide (male — female ratio is 4:1). During the year preceding the suicide they used to make no suicidal attempts therefore being not included in the group of risk of self-destructive behavior.
- Key words:** suicide, parasuicide, mortality from external causes.
- Адрес для корреспонденции:**
Давидовский Сергей Владимирович.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3 корп. 3;
сл. тел. (8-017) 340-18-19.
- REFERENCES**
1. Bisaliev R. V. Predictors of suicidal behavior in alcohol-dependent patients. *Klinicheskaja narkologija.* 2010; 3: 57—69. (in Russian)
2. Vojceh V. F. *Clinical suicidology.* Moscow: Miklosh; 2007. 280 s. (in Russian)
3. Guo B., Harstall S. What the strategies of suicide prevention are considered effective on the basis of the available evidence? Copenhagen, Evropejskoe regional'noe bjuro. VOZ; 2004. (in Russian)
4. Davidovskij S. V., Igumnov S. A., Migal' T. F. In *Psihiatrija i sovremennoe obshchestvo.* Minsk, 2009. 26. (in Russian)
5. Zeygarnik B. V. *Pathopsychology. Uchebnoe posobie dlja studentov vuzov.* Moscow: Akademija; 1999. (in Russian).
6. *Klinicheskaja psihiatrija* / Pod red. T. B. Dmitrievoj. Moscow. GEOTAR MEDICINA; 1998. (in Russian)
7. Lasj E. V., Davidovskij S. V. Assessment of suicide risk and prevention of suicidal behavior. (*rukovodstvo dlja social'nyh rabotnikov*). *Instrukcija po primeneniju.* Minsk: 2009. (in Russian)



О ПЕРЕЧНЕ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Решение коллегии
Высшей аттестационной комиссии
Республики Беларусь от 11 декабря 2015 г. № 19/1

Коллегия Высшей аттестационной комиссии (далее — ВАК) Республики Беларусь отмечает, что перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (далее — Перечень) включает 220 научных журналов и 70 сборников научных трудов по 23 отраслям науки и 158 научным направлениям. Ежегодно Перечень расширяется и в него вносятся изменения, при этом научные издания практически не исключаются. В Перечень включены научные журналы и сборники, учредителями которых являются 37 республиканских органов государственного управления, государственных и иных организаций. В частности, учредителем 46% научных изданий, входящих в Перечень, является Министерство образования Республики Беларусь, 18% — Национальная академия наук Беларуси и 13% — Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

При проведении мониторинга деятельности изданий, включенных в Перечень, был выявлен ряд характерных недостатков, касающихся порядка рецензирования научных статей, организации делопроизводства при работе с рукописями, несвоевременного информирования ВАК об изменении названия периодического издания, периодичности его издания и состава редакционной коллегии или редакционного (научно-редакционного) совета.

ВАК провела опрос около 2,3 тыс. ведущих ученых, участвующих в работе системы подготовки и аттестации научных работников высшей квалификации, с целью оценки уровня научных статей в изданиях, включенных в Перечень. По результатам опроса издания распределены в рамках отраслей науки и (или) групп специальностей. Научные издания, возглавляющие списки в каждой отрасли науки и (или) группе специальностей, можно отнести к наиболее авторитетным в научной среде (Приложение к разделу «Медицинские науки»).

2. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

1. Здравоохранение
2. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.
Серыя медыцынскіх навук

3. Доклады Национальной академии наук Беларуси
4. Вестник Витебского государственного медицинского университета
5. Медицинские новости
6. Медицинская панорама
7. Журнал Гродненского государственного медицинского университета
8. Лечебное дело
9. Рецепт
10. Новости хирургии
11. Вестник Фонда фундаментальных исследований
12. Медицина
13. Хирургия. Восточная Европа
14. Военная медицина
15. Кардиология в Беларуси
16. Онкологический журнал
17. Новости медико-биологических наук (News in biomedical sciences)
18. Наука и инновации
19. Иммунопатология, аллергология, инфектология
20. Медицинский журнал
21. Проблемы здоровья и экологии
22. Лабораторная диагностика. Восточная Европа
23. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа
24. Клиническая инфектология и паразитология
25. Вестник фармации
26. Инновационные технологии в медицине
27. Вопросы организации и информатизации здравоохранения
28. Евразийский онкологический журнал
29. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа
30. Экстренная медицина
31. Охрана материнства и детства
32. Педиатрия. Восточная Европа
33. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология
34. Оториноларингология. Восточная Европа
35. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности
36. Офтальмология. Восточная Европа
37. Молекулярная и прикладная генетика
38. Современная стоматология
39. Стоматологический журнал
40. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии
41. Актуальные вопросы антропологии
42. Здоровье и окружающая среда
43. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности
44. Стоматолог



Н. С. ШУМИН

ПЕРВОЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ВСКРЫТИЕ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ

Музей истории медицины Беларуси

Исполняется 430 лет с момента первого на территории Восточной Европы анатомического вскрытия трупа скоропостижно скончавшегося от болезни в Гродно короля польского и великого князя литовского Стефана Батория.

Ключевые слова: история медицины, патолого-анатомическое вскрытие.

Научно-практические традиции медицины Беларуси имеют давние корни, неразрывно связанные с развитием европейской и мировой медицины. Уже в XVI веке Беларусь стала местом пропаганды прогрессивных медицинских и философских знаний своего времени. Многие ученые и выпускники ведущих университетов Западной и Центральной Европы в поисках убежища от гонений за свои воззрения приезжали в Великое княжество Литовское, где находили поддержку, последователей и благоприятные условия для работы.

В это время в Гродно 15 декабря 1586 г. было произведено первое на территории Восточной Европы анатомическое вскрытие трупа скоропостижно скончавшегося короля польского и Великого князя литовского Стефана Батория, при жизни страдавшего двухсторонним поликистозным перерождением почек.

Внезапная смерть главы одного из крупнейших европейских государств породила множество версий о причинах его кончины, основными из которых были отравление и неправильное лечение короля придворными врачами — итальянцами С. Симони и Н. Буччелла.

В связи с этим заслуживает внимания описание событий, произошедших в последние дни жизни короля и приведших к его кончине.

Согласно источникам литературы, с 1576 г. Стефан Баторий жил в Гродно, где реконструировал Старый замок под новую королевскую резиденцию. С 25 ноября 1586 г. он каждый день рано утром уезжал на охоту. В это время были очень сильные морозы, тяжелые даже для местных жителей. Иногда на обратном пути у короля немели не только ноги, но и все тело, поэтому необходимо было греться возле костра. Четвертого де-

кабря у Стефана Батория начался приступ удушья, заставивший его вернуться обратно.

В течение следующих дней казалось, что приступы его покинули. В связи с этим один из врачей (Н. Буччелла) с разрешения короля покинул дворец и уехал в свое имение. Следить за здоровьем С. Батория остался второй врач — С. Симони.

В воскресенье 7 декабря, несмотря на советы врача не покидать дворец, король отправился на службу в костел. После возвращения он хотел уединиться и написать завещание, но в это время начался новый приступ удушья, который прошел сам по себе. С чувством тяжести и боли в голове в 9 ч вечера С. Баторий отправился в спальню. В ту ночь он не мог долго уснуть. Около полуночи ощутив потребность в прохладе, которая всегда помогала ему при бессоннице, он вышел из своих покоев, а когда возвращался обратно, потерял сознание и, падая, ударился об острый угол скамьи. При звуке падения прибежали слуги и застали С. Батория лежащим с поцарапанной кожей на лбу и глубокой раной на бедре. С. Симони, оказав медицинскую помощь королю, заверил придворных, что для жизни никакой опасности нет.

Вечером следующего дня возвратился Н. Буччелла. Выслушав подробный отчет о случившемся, он подчеркнул, что приступ нельзя игнорировать. При этом напомнил о том, что королю в течение длительного времени не пускали кровь и не давали слабительные, чего всегда требовал его организм. Поэтому он предложил, несмотря на полнолуние, произвести кровопускание и дать сильнодействующее слабительное средство и ни в коем случае не давать крепкого вина.

Второй врач придерживался другой точки зрения, отличавшейся от мнения коллеги. Он считал, что не стоит делать кровопускание из-за холода, тем более ночью имела место значительная кровопотеря, а манна, даваемая ранее в качестве слабительного, вполне очистила организм короля.

Вторник (9 декабря) король провел в удовлетворительном состоянии. Ел мало, требовал только крепкого вина, на что Н. Буччелла соглашался неохотно, при этом разбавляя вино водой. Но после ужина королю стало плохо, он упал поперек кровати, стиснул зубы и потерял сознание. Врачи бросились к нему, чтобы оказать помощь. С. Баторий открыл глаза, посмотрел на них и с удивлением спросил: «Бога ради, что вы делаете?», а потом у него начался новый приступ удушья.



Врачи поставили ему банки, растерли горячим. Кроме того, они договорились дать ему отвар из иссопа, так как он не может навредить при любой болезни, несколько капель экстракта серы, поставить 4 пиявки на плечах и 2 на крестце, приложить небольшой камень безоар.

После этого на совете Н. Буччелла, принимая во внимание судороги, которые заметил при падении, заявил, что они имеют дело с эпилепсией. В свою очередь С. Симони утверждал, что это астма, потому что судороги были только в области головы, а не во всем теле. После этого случая король уже не поднялся с кровати.

Двенадцатого декабря 1586 г. Стефан Баторий умер. Из-за расхождения диагнозов, поставленных С. Симони и Н. Буччелла, и слухов об отравлении короля было предпринято вскрытие. Тело С. Батория было вскрыто и забальзамировано на 3-й день после смерти — 15 декабря 1586 г. цирюльником Я. Зигульцем в присутствии Н. Буччеллы, доктора Я. Гославского, хирурга В. Люценбергера, фармацевта А. Каборти и Ф. Маффо. Сохранился протокол вскрытия, составленный Я. Гославским и опубликованный в сочинении Н. Буччеллы. В протоколе засвидетельствовано, что «кишки здоровые, печень также, желудок, селезенка, одно легкое вблизи сердца здоровое, только левое — отекло, так как он сильно ударился. Почки чрезвычайно большие, как у вола, что удивительно, поскольку у человека они почти такие, как у холощеного барана. Этого ни Н. Буччелла, ни я не видели ни в одном теле. Н. Буччелла рассматривал все внутренности, но ничего не нашел, только в том пузыре, где желчь, в этом проходе, куда она выходит, камень, такой большой, как мускатный орех, так что в этот пузырь желчь не входила, и ее совсем там не было, только чистая вода и другой камень, однако не это причина смерти, ибо у голубей и лошадей нет желчи, но она расходится по всему телу...».

Долгое время исследователи на основании описаний болезни и вскрытия трупа предполагали, что причиной смерти короля были апоплексия и органические изменения сосудов мозга, ослабление сердечной деятельности, хроническая трофическая язва

ноги, атеросклероз. Лишь в XIX веке историки совместно с врачами на основании большой исследовательской работы, оставленных современниками воспоминаний и сочинения Н. Буччеллы «О ходе лечения и причине смерти Стефана Батория», которое он написал под псевдонимом Дж. Чьякоры, сумели установить, что причиной смерти С. Батория стало острое воспаление почек, возникшее под воздействием физического переутомления и переохлаждения и способствующее развитию уремии.

Вышеуказанные врачи еще долгое время после смерти С. Батория продолжали спорить о причине смерти короля, настаивая на своих диагнозах: один считал, что король умер от астмы, а второй — от эпилепсии.

Использованная литература:

1. Jankowski T. *Smierc Stefana Batorego w Grodnie / T. Jankowski // Biblioteka historyczna m Grodno.— Grodno, 1930.— 74 p.*
2. Szpilczynski S. *Sprzecznosci renesansowej medycyny w swiecie polemiki Simoniusza z Buccella po zgonie krola Stefana Batorego / S. Szpilczynski // Archiwum historii medycyny.— 1977.— Vol. 40, № 3.— 297 p.*
3. Грицкевич В. П. *С факелом Гиппократата: из истории Белорусской медицины / В. П. Грицкевич.— Минск: Наука и техника, 1987.— 271 с.*
4. Крючок Г. Р. *Очерки истории медицины Беларуси / Г. Р. Крючок.— Минск: Беларусь, 1976.— 264 с.*

Поступила 27.01.16.

FIRST POST-MORTEM EXAMINATION IN EASTERN EUROPE

N. S. Shumin

Four hundred and thirty years passed since the first post-mortem examination of the corpse of Stephan Batoria, the Polish King and Grand Duke of Lithuania, had died in Grodno from illness with boots on.

Key words: history of medicine, post-mortem examination.

Адрес для корреспонденции:

Шумин Николай Сергеевич.
Музей истории медицины Беларуси.
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 28; сл. тел. (8-017) 226-39-50.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 3 2016 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., Голдарь С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)
Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912,
Цена: свободная

Подписано в печать 25.02.2016.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,6
Тираж 1868 экз. Зак. 393

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.