

Клиническая медицина

Хмара И. М., Петренко С. В. Сравнительная характеристика ультразвуковых размеров щитовидной железы у детей Беларуси в 1996—1997 гг. и 2012—2013 гг. 2

Оригинальные исследования

Криворот С. Г., Владимирская Т. Э., Швед И. А. Оценка функционального состояния эндотелия в различные сроки экспериментальной дислипидемии у кроликов 10

Кузьменко Е. В., Усович А. К. Половой диморфизм кефалометрических характеристик у 17—24-летних жителей Беларуси 18

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Богдан Е. Л., Шанько Ю. Г., Сидорович Р. Р., Танин А. Л., Смянович А. Ф., Наледько А. Н., Федулов А. С., Мороз И. Н., Илюкевич Г. В., Комликов А. Ю. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и организация специализированной помощи в Республике Беларусь 25

Лекции и обзоры

Солнцева А. В. Первичная профилактика детского ожирения 34

Улащик В. С. Анализ механизмов первичного действия низкоинтенсивного лазерного излучения на организм 41

История медицины

Малышко М. А., Корсун Е. В., Корсун В. Ф., Сорока Н. Ф. Фитотерапия сердечно-сосудистых болезней в Беларуси 52

Случаи из практики

Пилипчик А. С., Клецкий С. К., Бойко М. Ю., Шереметьева Л. З., Гошкевич Е. А., Пролесковская И. В., Куликов А. А., Пересада О. А. Врожденная нейробластома с метастазами во внутренние органы и плаценту 59

Круглый стол

Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: новые возможности и перспективы 63

Школа молодого ученого

Тихова Г. П. Интерпретация результатов клинического исследования: стратегия и тактика построения доказательной базы 71

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей 79

Clinical Medicine

Khmara I. M., Petrenko C. V. Comparing thyroid ultrasonic size in Belarus children in 1996—1997 and 2012—2013

Original Investigations

Kryvorot S. G., Vladimirskaya T. E., Shved I. A. Assessment of rabbit's endothelium functional state at various terms of experimental dyslipidemia

Kuzmenko E. V., Usovich A. K. Sexual dimorphism of cephalometric characteristics in Belarus residents aged 17 to 24

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Bohdan E. L., Shanko Y. G., Sidorovich R. R., Tanin A. L., Smeyanovich A. F., Naledko A. N., Fedulov A. S., Moroz I. N., Ilyukevich G. V., Komlikov A. Y. Epidemiology of traumatic brain injury and specialized care organization in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

Solntseva A. V. Primary prevention of childish obesity

Ulashchik V. S. Analysis of mechanisms of low intensity laser radiation primary action on human body

History of Medicine

Malyshko M. A., Korsun E. V., Korsun V. F., Soroka N. F. Phytotherapy use for managing cardiovascular diseases in Belarus

Case Reports

Pilipchik A. S., Kletskiy S. K., Boyko M. Yu., Sheremetieva L. Z., Goshkevich E. A., Proleskovskaya I. V., Kulikov A. A., Peresada O. A. Congenital neuroblastoma with multiple metastases to inner organs and to placenta

Talking at Round Table

Combined therapy for managing arterial hypertension: new potentials and perspectives

School for Young Scientists

Tikhova G. P. Interpretation of clinical study findings: strategy and tactics for evidence base development

At Leisure Time

Celebrated doctors' profound expressions



И. М. ХМАРА, С. В. ПЕТРЕНКО

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ РАЗМЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ БЕЛАРУСИ В 1996—1997 гг. И 2012—2013 гг.

Республиканский центр медицинской реабилитации, Минск, Беларусь

В 2012—2013 гг. проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы и определение уровня экскреции йода у 1034 детей в возрасте 6—12 лет (537 девочек и 497 мальчиков). Полученные результаты сравнивали с размерами железы и показателями йодурии у 5692 детей (2841 девочка, 2851 мальчик), обследованных в 1996—1997 гг.

У детей Беларуси установлено изменение показателей йодурии с $42,1 [24,3; 78,3]$ мкг/л, по данным 1996—1997 гг., до $242,7 [210,0; 375,0]$ мкг/л в 2012—2013 гг. ($p < 0,00001$). Зарегистрировали уменьшение среднего объема железы у детей с концентрацией йода в моче более 100 мкг/л с $5,71 \pm 2,33$ см³ до $4,75 \pm 1,90$ см³, а также у детей с экскрецией йода менее 100 мкг/л с $6,51 \pm 2,75$ см³ до $5,07 \pm 1,89$ см³. По данным 1996—1997 гг., определили статистически значимые различия (на $0,9 \pm 0,03$ см³, $p < 0,00001$) в тиреоидном объеме между детьми с дефицитом йода и достаточной обеспеченностью микроэлементом. В 2012—2013 гг. эти различия отсутствовали. Вариабельность размеров щитовидной железы у детей в 1996—1997 гг. составила 7,3 против 3,4 в 2012—2013 гг. Выявлено снижение верхней границы (97-я перцентиль) референтной нормы у детей с нормальной йодурией после 1996—1997 гг. В то же время у $15,6 \pm 0,26\%$ школьников, по данным исследования 2012—2013 гг., установлены дефицитарные уровни экскреции йода преимущественно легкой степени, а превышение размера железы более 97-й перцентили — только у $3,5 \pm 0,06\%$ из них. Полученные данные указывают, что ранее принятые эталонные размеры ЩЖ для школьников Беларуси не соответствуют произошедшим в популяции изменениям и являются завышенными, что делает необходимым пересмотр нормативных значений.

Ключевые слова: щитовидная железа, объем, экскреция йода, 97-я перцентиль.

COMPARING THYROID ULTRASONIC SIZE IN BELARUS CHILDREN IN 1996—1997 AND 2012—2013

One thousand and thirty four children aged 6 to 12 years (537 girls and 497 boys) were examined by ultrasound for the thyroid gland and iodine excretion in 2012—2013. The data were compared with the thyroid values and urinary iodine concentrations in 5692 children examined in 1996—1997 (2841 girls and 2851 boys). In addition the findings determined were compared with the WHO/ICCIDD results and those published by other authors in 1993—2013. For Belarus children the urinary iodine excretion dynamics was established to vary from $42.1 [24.3; 78.3]$ mg/l in 1996—1997 to $242.7 [210.0; 375.0]$ mg/l in 2012—2013 ($P < 0.00001$). The thyroid volume was found to decrease from 6.51 ± 2.75 cm³ to 5.07 ± 1.89 cm³ in children with urine iodine levels lower 100 mg/l and from 5.71 ± 2.33 cm³ to 4.75 ± 1.90 cm³ in children with the iodine excretion higher 100 mg/l. In 1996—1997 a reliable difference (0.9 ± 0.03 cm³) in thyroid volume of children with iodine deficiency and adequate micronutrient intake was detected ($P < 0.00001$). In 2012—2013 volume differences were absent. The thyroid size variability in children in 1996—1997 was 7.3 vs. 3.4 in 2012—2013. The upper limit of the thyroid volume (the 97th percentile) was revealed to decrease as compared with the children with normal urinary iodine after 1996—1997. At the same time $15.6 \pm 0.26\%$ of schoolchildren had iodine levels lower 100 mg/l but only in $3.5 \pm 0.06\%$ of them the thyroid gland volume exceeded the 97th percentile as followed from the 2012—2013 values the iodine excretion deficit being mostly mild. The results indicate that the previously accepted of Belarus population age norm for thyroid volume does not correspond the thyroid size changes under iodine prophylactic supplementation and are overestimated making necessary the normative values revision.

Key words: thyroid volume, urinary iodine, 97th percentile.

HEALTHCARE. 2016; 6: 2—9.

COMPARING THYROID ULTRASONIC SIZE IN BELARUS CHILDREN IN 1996—1997 AND 2012—2013

I. M. Khmara, C. V. Petrenko

Оценка объема щитовидной железы (ЩЖ) представляет постоянный интерес вследствие его изменения при тиреоидной патологии различного генеза, а также как один из критериев тяжести йодного дефицита. Особую важность приобретает ультразвуковое исследование ЩЖ в регионах с умеренным и легкой степени

йодным дефицитом, когда пальпаторный метод имеет малое диагностическое значение и низкую специфичность. Установление размера железы у конкретного ребенка проводится путем замеров и сравнения с таковым у детей, не имеющих йодного дефицита [29, 30]. Величины нормальных возрастных объемов ЩЖ у

детей с достаточной обеспеченностью йодом, установленные методом сонографии, отличаются между собой в разных странах [9, 10, 21, 22]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на основании обследования детей школьного возраста европейских государств разработала для оценки зоба нормативы тиреоидных размеров, которые неоднократно претерпевали изменения [9, 13, 15, 29]. Среди причин различий нормативных показателей определяли такие факторы погрешности, как: характеристика ультразвуковых аппаратов, техника измерений, включение в объем перешейка ЩЖ, отсутствие унифицированной методики обследования [9, 15, 25]. Высказано предположение о сохранении влияния остаточного дефицита йода в популяции на тиреоидный объем у детей [11, 21].

Территории Беларуси относятся к регионам с недостаточным содержанием йода в почве. С высокой эффективностью с конца 1990-х годов в стране проводятся мероприятия по устранению йодного дефицита в рамках Программы ликвидации йодного дефицита в Беларуси [1, 5]. В республике утверждена методика и используются нормативы для оценки размеров железы у детей методом сонографии [3, 4, 6, 7]. В связи с предположением о сохранении влияния остаточного йодного дефицита на объем ЩЖ представляло интерес динамическое исследование тиреоидных размеров в ходе выполнения государственной программы у детей 6—12 лет как в возрастной группе, рекомендуемой ВОЗ для оценки йодной недостаточности.

Материал и методы

В 2012—2013 гг. проведено ультразвуковое исследование ЩЖ у 1034 детей в возрасте 6—12 лет (537 девочек и 497 мальчиков). Исследование осуществляли на аппарате «Smart Echo-128» («Assomedica») с использованием секторального датчика 7,5 мГц.

На поперечном скане ЩЖ определяли максимальные показатели ширины и толщины каждой ее доли, максимальную длину измеряли на продольном скане, регистрировали все выявленные структурные нарушения. Двойной экран использовали в случае превышения длины доли на 38 мм. Расчет тиреоидного объема проводили по формуле J. Brunn [28]. Размер ЩЖ включал сумму объемов обеих долей, а также узловые образования при их наличии.

Ретроспективно провели оценку размеров ЩЖ у 5692 детей (2841 девочка и 2851 мальчик), обследованных в ходе общенационального исследования йодной обеспеченности и распространенности зоба среди населения Беларуси 1996—1997 гг., до старта Программы ликвидации йодного дефицита в Республике Беларусь.

В 1996—1997 гг. ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате «Sal-38B» («Toshiba», Япония). Проведено исследование погрешности измерений между аппаратом «Smart Echo-128» («Assomedica») и аппаратом, аналогичным используемому в 1996—1997 гг. Установлено, что при проведении измерений одним и тем же исследователем погрешность измерения ($X \pm SD$) составила $5,0 \pm 0,9\%$.

Определение уровня экскреции йода с мочой осуществлялось эталонным церий-арсенидным спектрофотометрическим методом с предшествующим озолением образцов хлорноватой кислотой (реакция Санделла — Кольтхоффа) в утренней порции мочи [30]. Пробы мочи собирали в чистую пластиковую посуду с плотно закрытыми крышками и в течение не более чем 6 ч после забора замораживали при температуре -20°C .

Следует отметить, что в обследовании детей в 2012—2013 гг. приняли участие сотрудники, выполнявшие обследование в 1996—1997 гг. (И. М. Хмара — осмотр эндокринолога, ультразвуковая диагностика, С. В. Петренко — определение уровня йода в моче).

Описание данных проводили с помощью определения среднего по совокупности (M) и стандартного отклонения среднего (SD). В случае асимметричного распределения значений выборки использовали медиану (Me), 25-ю (нижняя) и 75-ю (верхняя) перцентили (LQ и UQ). Проверку соответствия реального распределения рассматриваемых переменных нормальному распределению осуществляли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении $p < 0,05$ [2].

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых выборок при подчинении закону нормального распределения и при помощи теста Манна — Уитни (U) при отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки

переменных, относящихся к порядковой шкале и в случае малых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены величины объемов ЩЖ, измеренные у детей в возрасте 6—12 лет в различные годы. Согласно графическим данным, размеры железы у детей, обследованных в 2012—2013 гг., были статистически значимо меньше, чем у детей в группе исследования 1996—1997 гг. ($p_{\chi^2} < 0,0001$).

У детей, обследованных в 2012—2013 гг., определили статистически значимо более высокие уровни экскреции йода с мочой, чем у детей 6—12 лет, обследованных в 1996—1997 гг.: 242,7 [210,0; 375,0] мкг/л против 42,1 [24,3; 78,3] мкг/л ($p < 0,00001$). Статистически значимое увеличение ($p < 0,00001$) содержания йода в моче определялось во всех возрастных группах (рис. 2).

Установленные у детей 6—12 лет в 2012—2013 гг. достоверно меньшие размеры ЩЖ в сочетании с увеличением медианы экскреции йода свидетельствовали об улучшении обеспеченности микроэлементом в ходе выполнения Программы ликвидации йодного дефицита в Республике Беларусь от йодного дефицита средней степени тяжести в популяции до адекватного (100 мкг/л и более) ее обеспечения.

При обследовании в 1996—1997 гг. у 1026 (18,1%) из 5674 детей уровень экскреции йода составил менее 20 мкг/л, у 2219 (39,1%) установили йодурию, свидетельствующую о наличии дефицита средней степени тяжести, и у

1441 (25,4%) — легкий дефицит. Следовательно, в 1996—1997 гг. 82,6% детей имели недостаток поступления йода.

При анализе показателей экскреции йода с мочой у детей, проведенном в 2012—2013 гг., выявлено наличие дефицита этого микроэлемента у 15,6% обследованных. Из них тяжелый йодный дефицит установили только у 7 (0,8%) детей из 907 школьников. Экскрецию йода, свидетельствующую о йодном дефиците средней степени тяжести, определили у 31 (3,4%) человека, легкой степени тяжести — у 103 (11,4%) детей. У 32 (22,7%) из 141 ребенка с дефицитарными уровнями экскреции йода выявили объем ЩЖ, превышающий 97-ю перцентиль возрастной нормы.

Принимая во внимание тот факт, что у детей из эндемичных по зубу регионов, перенесших йодный дефицит, полная нормализация объема ЩЖ не происходит даже при адекватной обеспеченности йодом [12, 13], особый интерес представляла оценка размеров железы при нормальном поступлении микроэлемента.

По данным обследования 1996—1997 гг., объем ЩЖ у детей с нормальной экскрецией йода (100 мкг/л и более) был статистически значимо меньше, чем у детей с йодным дефицитом (менее 100 мкг/л): $5,71 \pm 2,33$ см³ против $6,51 \pm 2,75$ см³ ($p < 0,00001$). Различия в объеме ЩЖ между детьми с дефицитом йода и достаточной обеспеченностью микроэлементом составили в среднем $0,9 \pm 0,03$ см³.

По результатам исследования, проведенного в 2012—2013 гг., средний объем железы оказался сходным у детей с нормальными и дефицитарными уровнями экскреции йода:

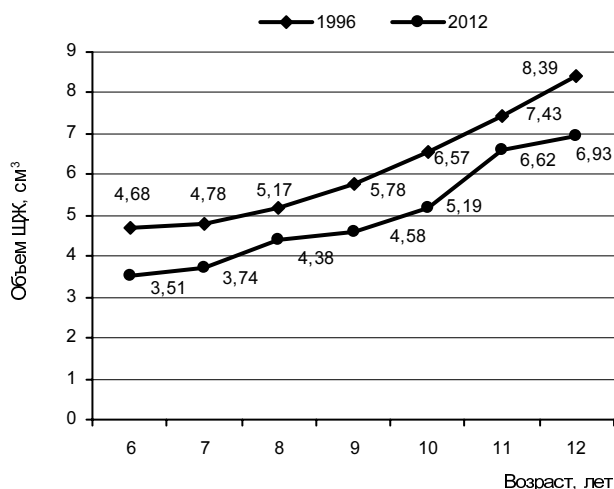


Рис. 1. Средняя величина размера ЩЖ у детей 6—12 лет, обследованных в разные годы

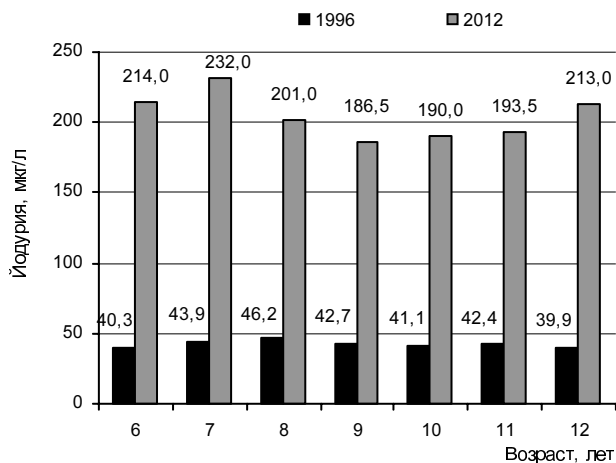


Рис. 2. Медиана йодурии у детей 6—12 лет, обследованных в разные годы

4,75±1,90 см³ против 5,07±1,89 см³ соответственно ($p>0,05$). На рис. 3 показано, что у школьников, для которых установили содержание йода в моче 100 мкг/л и более, размеры ЩЖ не имели статистически значимых различий во всех возрастных группах по сравнению с детьми, у которых экскреция этого микроэлемента была менее 100 мкг/л ($p>0,05$). Различия в объеме ЩЖ между детьми с дефицитом йода и достаточной обеспеченностью микроэлементом составили в среднем 0,3±0,01 см³.

Полученные результаты указывают, что при наличии в популяции минимального йодного дефицита отсутствуют статистически значимые различия средних величин тиреоидного объема у детей школьного возраста.

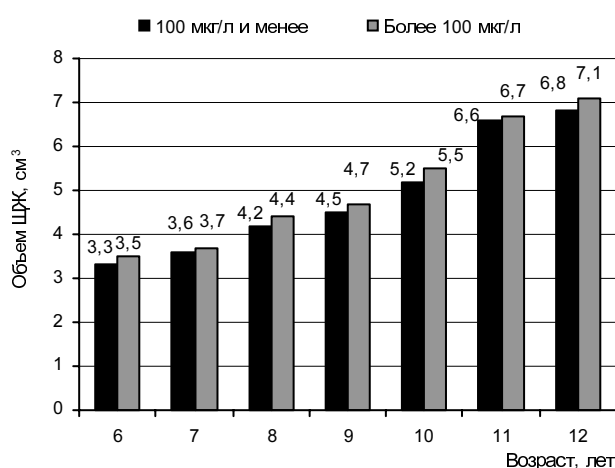


Рис. 3. Показатели средних объемов ЩЖ у детей 6—12 лет с различными уровнями экскреции йода

Для установления причин схожести результатов волюмометрии провели сравнение размеров ЩЖ у мальчиков (табл. 1) и девочек (табл. 2) с адекватной обеспеченностью йодом, обследованных в различные годы.

Согласно полученным данным, медиана йодурии у детей с адекватной обеспеченностью йодом оказалась статистически значимо выше в 2012—2013 гг., чем в 1996—1997 гг. Однако не установлены достоверные различия средних величин ультразвукового размера ЩЖ в каждой возрастной группе между мальчиками, а также между девочками в зависимости от периода обследования. Отмечался также больший размах вариации величин тиреоидного объема у детей, обследованных в 1996—1997 гг.

Общепринято, что верхняя граница нормы определяется как верхний предел (97-я перцентиль) нормальных значений размеров ЩЖ [6, 9]. В табл. 3 и табл. 4 приведена 97-я перцентиль тиреоидного объема, по данным обследования 1996—1997 гг. и 2012—2013 гг., у мальчиков и девочек школьного возраста с нормальными эхоструктурой, эхогенностью ткани железы и йодурией 100 мкг/л и более. Значения сопоставлены с величинами верхнего предела, установленными другими авторами.

Показано, что у детей 6—12 лет обоего пола, как в Беларуси, так и во всех приведенных исследованиях, регистрируется увеличение объема ЩЖ с возрастом. Кроме того, более высокие значения референтной нормы характерны

Таблица 1

Объем ЩЖ (см³) у мальчиков 6—12 лет с экскрецией йода 100 мкг/л и более, обследованных в разные годы

Возраст, лет	1996—1997 гг.	1996—1999 гг.	2012—2013 гг.	2012—2013 гг.
6	4,06±1,60 1,45—7,18, n=13	144,8 [100,8; 465,3], n=13	3,40±1,28 1,12—6,70, n=36	229,2* [100,0; 583,0], n=36
7	4,21±1,09 3,97—7,79, n=55	166,5 [100,4; 2574,0], n=55	3,62±1,18 2,1—8,30, n=86	265,0 [100,0; 540,0], n=86
8	4,39±1,51 2,08—11,70, n=109	148,6 [100,8; 1317,0], n=109	4,20±1,26 2,10—7,60, n=48	239,5* [105,0; 825,0], n=50
9	5,17±1,28 2,37—8,60, n=72	144,25 [100,9; 3633,0], n=72	4,47±1,09 1,90—7,80, n=71	282,6* [102,0; 750,0], n=71
10	6,26±1,97 2,95—12,56, n=77	151,70 [100,2; 532,3], n=77	5,10±1,45 2,90—12,10, n=53	212,0* [100,0; 583,0], n=53
11	7,37±2,90 3,22—16,95, n=79	140,70 [100,0; 478,6], n=79	5,71±1,34 3,60—9,20, n=40	227,0* [100,0; 565,0], n=40
12	7,87±2,55 2,73—15,41, n=86	157,45 [100,0; 2159,0], n=86	6,20±2,13 2,90—13,91, n=31	238,0* [106,5; 465,0], n=31

*Достоверность различий между группами соответствующего возраста, $p<0,01$.

для мальчиков по сравнению с девочками, за исключением результатов, полученных у Т. Т. Marchie и соавт. [14].

Анализ представленных публикаций [14—16, 18, 23—26, 29] показал высоко значимую зависимость между размерами железы и массой тела, ростом, возрастом ребенка. Нами также установлена высоко статистически значимая зависимость между этими параметрами ($R^2=0,73$, $p<0,01$).

Статистически значимые различия у детей Беларуси определяли относительно возрастных норм, установленных WHO/ICCIDD в 1997 г. Однако достоверных различий с эталонными нормами, предложенными этими организациями после 1997 г., не выявлено (см. табл. 3 и 4).

В разных странах среди детей, не имевших йодного дефицита, регистрируются как превышение [16, 18, 23], так и более низкие значения верхнего предела объема ЩЖ [24, 26] по сравнению с эталонными возрастными значениями, предложенными WHO/ICCIDD. В то же время стандартизация размеров ЩЖ относительно единицы площади тела (BSA) сохраняет статистически значимые различия по сравнению с данными WHO/ICCIDD [14, 18, 24]. Последний факт объясняется различиями культурных и пищевых привычек населения и хорошо согласуется с данными G. Radetti и соавт. [8], которые отмечали уменьшение тиреоидных размеров у детей при изменении образа жизни. По той же причине ряд исследователей сформу-

Таблица 2

Объем ЩЖ (см³) у девочек 6—12 лет с экскрецией йода 100 мкг/л и более, обследованных в различные годы

Возраст, лет	1996—1997 гг.	1996—1997 гг.	2012—2013 гг.	2012—2013 гг.
6	4,24±1,20 2,52—6,84, n=12	134,7 [118,1; 176,9], n=12	3,25±1,01 2,00—7,90, n=44	237,0* [188,5; 350,0], n=44
7	4,07±1,06 2,51—9,99, n=77	159,6 [123,5; 229,9], n=77	3,87±1,02 1,80—6,90, n=83	232,0* [173,0; 400,0], n=83
8	4,75±1,51 2,16—10,07, n=96	146,9 [120,2; 191,5], n=96	4,29±0,94 2,30—7,20, n=52	227,5* [158,0; 320,0], n=52
9	4,89±1,59 2,80—11,06, n=72	164,2 [119,2; 211,1], n=72	4,53±0,99 2,80—7,40, n=68	223,5* [159,2; 312,5], n=68
10	5,97±1,92 2,96—16,58, n=75	146,7 [119,6; 204,5], n=75	5,35±1,82 2,50—11,60, n=62	220,0* [143,0; 365,0], n=62
11	7,45±3,26 3,16—19,20, n=78	141,25 [114,7; 213,1], n=78	6,00±2,05 3,70—15,36, n=40	221,5* [149,5; 307,0], n=40
12	7,52±2,65 4,00—20,00, n=86	162,35 [132,6; 247,0], n=86	7,42±2,13 3,90—17,64, n=35	298,0* [167,0; 414,0], n=35

*Достоверность различий между группами соответствующего возраста, $p<0,01$.

Таблица 3

Сравнение верхнего предела (97-я перцентиль) возрастных объемов ЩЖ у мальчиков 6—12 лет

№ п/п	Автор, источник	Возраст, лет						
		6	7	8	9	10	11	12
1	Результаты обследования 1996—1997 гг.	4,06	4,21	4,39	5,17	6,26	6,68	7,70
2	Дрозд В. М., 2005 [6]*	3,8	4,2	4,8	5,2	5,5	6,0	6,1
3	Результаты обследования 2012—2013 гг. **	3,40	3,62	4,20	4,47	5,10	5,71	6,20
4	Szybinski Z. и соавт., 2012 [16] ***	3,99	4,20	4,79	6,61	7,38	7,89	9,35
5	WHO & ICCIDD, 1997 [29]	5,4	5,7	6,1	6,8	7,8	9,0	10,4
6	Zimmermann M. B. и соавт., 2001 [25]	3,8	4,2	4,9	5,7	6,5	7,4	8,3
7	Zimmermann M. B. и соавт., 2004 [15]	2,91	3,29	3,71	4,19	4,73	5,34	6,03
8	Suzuki S. и соавт., 2015 [18] ****	5,1	5,7	6,6	7,2	8,6	10,1	11,1
9	Yamamah G. и соавт., 2013 [24]	2,91	3,29	3,71	4,19	4,73	5,34	6,03
10	Moradi M. и соавт., 2014 [26]	—	—	2,8	3,0	2,2	2,3	—
11	Marchie T. T. и соавт., 2012 [14] *****	2,19	2,11	2,46	2,42	2,64	3,32	3,74

Достоверность различий: * $p_{2-5}<0,02$; ** $p_{3-5}<0,007$; *** $p_{3-4}<0,05$; **** $p_{2, 3-5}<0,01$; ***** $p_{2, 3-11}<0,01$.

Таблица 4

Сравнение возрастных ультразвуковых объемов ЩЖ у девочек 6—12 лет (97-я перцентиль)

№ п/п	Автор, источник	Возраст, лет						
		6	7	8	9	10	11	12
1	Результаты обследования 1996—1997 гг.	4,07	4,21	4,39	5,03	6,11	6,68	7,70
2	Дрозд В. М., 2005 [6]*	3,6	3,8	4,4	5,0	5,9	6,5	7,5
3	Результаты обследования 2012—2013 гг. **	3,25	3,74	4,24	4,5	5,27	6,08	6,81
4	Szybinski Z. и соавт., 2012 [16] ***	3,96	4,23	4,33	5,44	6,07	9,50	10,9
5	WHO & ICCIDD, 1997 [29]	5,0	5,9	6,9	8,0	9,2	10,4	11,7
6	Zimmermann M. B. и соавт., 2001 [25]	3,6	4,2	4,9	5,7	6,5	7,4	8,3
7	Zimmermann M. B. и соавт., 2004 [15]	2,84	3,26	3,76	4,32	4,98	5,73	6,59
8	Suzuki S. и соавт. 2015 [18] ****	5,2	5,8	6,8	8,0	9,1	11	11,8
9	Yamamah G. и соавт., 2013 [24]	2,87	3,26	3,76	4,32	4,98	5,73	6,59
10	Moradi M. и соавт. 2014 [26]	—	—	2,06	2,0	—	—	—
11	Marchie T. T. и соавт., 2012 [14] *****	2,37	2,29	2,56	2,63	2,85	3,66	3,89

Достоверность различий: * $p_{2-5} < 0,02$; ** $p_{3-5} < 0,03$; *** $p_{3-4} < 0,05$; **** $p_{2,3-5} < 0,008$; ***** $p_{2,3-11} < 0,004$.

лировали мнение о невозможности использования стандартов WHO/ICCIDD для своих стран [12, 27].

Отметим, что определенные показатели у детей Беларуси статистически значимо (см. табл. 3 и 4) отличаются от таковых у детей Польши. Более того, по данным А. М. Skryabin и соавт. [20], объемы ЩЖ, установленные при ультразвуковом исследовании, имели различия у детей Беларуси школьного возраста, проживающих в Гомельской области, по сравнению с детьми из Могилевского региона. Это свидетельствует о том, что при проведении массовой йодной профилактики свое значение в поддержании латентного (легкого) йодного дефицита у детей сохраняют особенности территорий по содержанию йода в воде и почве.

Динамическая оценка размеров железы у школьников Беларуси на фоне массовой йодной профилактики указывает (строки 1—3, табл. 3 и 4) на снижение величин верхнего предела нормы как у девочек, так и мальчиков.

Установленные у школьников Беларуси показатели тиреоидных объемов в 1996—1997 гг. статистически значимо выше, чем нормативы WHO/ICCIDD [13, 31]. Это могло быть следствием существовавшего в республике до начала 1990-х годов йодного дефицита. F. Aghini-Lombardi и соавт. [11] сообщали, что размеры железы у детей, испытывавших дефицит йода в течение первых лет жизни, не регрессируют полностью после введения йодной профилактики. Вероятно, по этой причине у детей Беларуси в 1996—1997 гг. не установлена идентичность размеров ЩЖ с эталонными значениями WHO/ICCIDD.

В целом результаты волюмометрии ЩЖ у детей Беларуси в возрасте 6—12 лет в период 1996—2013 гг. показывают, что массовая йодная профилактика, стартовавшая в республике с 1990-х годов, сопровождается снижением величин среднего объема железы и его нормального верхнего предела. В то же время у детей, проживающих в разных европейских странах (строки 5—7, табл. 3 и 4), прослеживалось снижение 97-й перцентили объема железы в период 1997—2004 гг. У детей Беларуси размеры ЩЖ, по данным обследования 2012—2013 гг., находятся в диапазоне значений 2001—2004 гг. для детей европейских стран. Эти сведения делают вероятным дальнейшее уменьшение 97-й перцентили тиреоидного объема у детей в Беларуси. Кроме того, у 15,6±0,26% школьников, по данным 2012—2013 гг., выявлены дефицитарные уровни йода с медианой экскреции 69,2 [48,0; 86,5] мкг/л, свидетельствовавшие о преимущественно легкой степени недостатка микроэлемента. В то же время только у 3,5±0,06% из этих детей размеры железы превышали 97-ю перцентиль согласно используемым нормативам. Кроме того, средние величины размера ЩЖ у детей существенно не отличались в зависимости от их обеспеченности йодом, различия составили 0,3±0,01 см³, что не исключало меньшую вариабельность значений тиреоидного объема в ходе массовой йодной профилактики. Вариабельность размера ЩЖ составила 7,3 в 1996—1997 гг. против 3,4 в 2012—2013 гг. Это свидетельствует о том, что ранее принятые в республике эталонные размеры не соответствуют произошедшим в популяции изменениям размеров железы и являются

ся завышенными, а также обосновывает необходимость пересмотра нормативных значений объема ЩЖ для школьников. Наличие географических зон с различным содержанием йода в почве и воде при разработке национальных стандартов требует охвата детей, проживающих на разных территориях, выбор которых требует построения эпидемиологического плана исследования.

Таким образом, у детей Беларуси установили динамику йодурии с 42,1 [24,3; 78,3] мкг/л, по данным 1996—1997 гг., до 242,7 [210,0; 375,0] мкг/л в 2012—2013 гг. ($p < 0,00001$). В этот период времени зарегистрировано уменьшение среднего объема железы у детей с концентрацией йода в моче более 100 мкг/л с $5,71 \pm 2,33$ см³ до $4,75 \pm 1,90$ см³, а также у детей с экскрецией йода менее 100 мкг/л с $6,51 \pm 2,75$ см³ до $5,07 \pm 1,89$ см³. В 1996—1997 гг. определены статистически значимые различия (на $0,9 \pm 0,03$ см³, $p < 0,00001$) в тиреоидном объеме между детьми с дефицитом йода и с достаточной обеспеченностью данным микроэлементом. В 2012—2013 гг. эти различия отсутствовали. Вариабельность размеров ЩЖ у детей в 1996—1997 гг. составила 7,3 против 3,4 в 2012—2013 гг. Установлено, снижение верхней границы (97-я перцентиль) референтной нормы у детей с нормальной йодурией после 1996—1997 гг. В то же время у $15,6 \pm 0,26\%$ школьников, по данным 2012—2013 гг., выявили дефицитарные уровни экскреции йода преимущественно легкой степени, а превышение размера железы более 97-й перцентили только у $3,5 \pm 0,06\%$ из них. Полученные данные указывают, что ранее принятые эталонные размеры ЩЖ для школьников Беларуси не соответствуют произошедшим в популяции изменениям и являются завышенными, что делает необходимым пересмотр нормативных значений.

Контактная информация:

Хмара Ирина Марковна.

Республиканский центр медицинской реабилитации.

220114, г. Минск, ул. Макаенка, 17; сл. тел. (8-017) 263-97-70.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аринчин А. Н., Гембицкий М., Петренко С. В. Зобная эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Беларуси. *Здравоохранение*. 2000; 11: 25—30.
2. Медик В. А., Токмачев М. С. *Руководство по статистике здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для системы послевузов. проф. образования врачей*. М.: ОАО Медицина; 2006. 528 с.
3. Дымова Л. Г. *Методика определения и региональные нормативы объема щитовидной железы у детей и подростков Беларуси: методические рекомендации*. Могилев: 2000. 22 с.
4. Полянская О. Н., Дрозд В. М. *Нормативы объема щитовидной железы у детей и подростков Беларуси*. *Здравоохранение Беларуси*. 1993; 2: 13—7.
5. Мохорт Т. В., Коломиец Н. Д., Муфель Н. И., ред. *Программа ликвидации йодного дефицита в Республике Беларусь. Проблема дефицита витаминов и микроэлементов в Республике Беларусь*. Детский Фонд ООН. Минск, 2007: 8—14.
6. Дрозд В. М. *Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы у детей: учеб. пособие*. Минск: БГПУ; 2005. 104 с.
7. Улезко Е. А., Булгак А. Г., Кушнеров А. И. и др. *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, плода, поверхностных органов, головного мозга и тазобедренных суставов у детей, сердца и сосудов (показания, оборудование, технические характеристики и унифицированные протоколы): методические рекомендации*. Минск; 2008. 41 с.
8. Radetti G., Longhi S., Baiocchl H., et al. *Changes in lifestyle improve body composition, thyroid function, and structure in obese children*. *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35(3): 281—5.
9. Delang F. *What we coll a goiter?* *Eur. J. Endocr.* 1999; 144: 486—8.
10. Kim B. K., Choi Y. S., Oak C. H., et al. *Determination of thyroid volume by ultrasonography among schoolchildren in Philippines*. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 22: 12—6.
11. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Pinchera A., et al. *Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1136—9.
12. Gonzalez M., Gonzalez C. P., Sanabria A. *Ultrasonographic estimation of the normal volume of the thyroid gland in pediatric populations*. *Biomedica*. 2006; 26(1): 95—100.
13. Gutekunst R., Martin-Neichert H. *Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. In iodine deficiency in Europe. A Continuing Concern*. New York: Plenum Press; 1993: 109—18.
14. Marchie T. T., Oyobere O., Eze K. C. *Comparative ultrasound measurement of normal thyroid gland dimensions in school aged children in our local environment*. *Niger J. Clin. Pract.* 2012; 15(3): 285—92.
15. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinary L., et al. *New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization / Nutrition for Health and Development Iodine Study Group Report*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 231—7.
16. Szybinski Z., Trofimiuk-Mildner M., Buziak-Bereza M., et al. *Reference values for thyroid volume established by ultrasound in Polish schoolchildren*. *Endokrynol. Pol.* 2012; 63(2): 104—9.
17. Zhou Z. *Study on the upper limit and its revision method of normal thyroid volume of children of 8—10 years-old in Zhejiang Province*. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2007; 36(4): 517—9.
18. Suzuki S., Midorikawa S., Fukushima T., et al. *Systematic determination of thyroid volume by ultrasound*

- examination from infancy to adolescence in Japan: the Fukushima Health Management Survey. *Endocr. J.* 2015; 62(3): 261—8.
19. Eastman C. J., Zimmermann M., ed. *The Iodine Deficiency Disorders. Source Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. <http://www.thyroidmanager.org>.*
20. Skryabin A. M., Drozdovitch V., Belsky Y., et al. *Thyroid mass in children and adolescents living in the most exposed areas to Chernobyl fallout in Belarus. Radiat. Prot. Dosimetry.* 2010; 142: 292—9.
21. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Adou P., et al. *Thyroid size and goiter prevalence after introduction of iodized salt: a 5-yr prospective study in schoolchildren in Cote d'Ivoire. Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 663—7.
22. Delange F., Benker G., Caron P. *Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. Eur. J. Endocrinol.* 2010; 136: 180—7.
23. Filipsson N. H., Andersson M., Berg G., et al. *Thyroid volume in Swedish school children: a national, stratified, population-based survey. Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64(11): 1289—95.
24. Yamamah G. A., Kamel A. F., Dayem S. A., et al. *Thyroid volumes and iodine status in Egyptian South Sinai schoolchildren. Arch. Med. Sci.* 2013; 20(3): 548—54.
25. Zimmermann M., Molinary L., Spehl M., et al. *Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 213—20.
26. Moradi M., Hashemipour M., Akbari S., et al. *Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland volume among 8—5-year-old children in Isfahan. Iran. Adv. Biomed. Res.* 2014; 1: 3—9.
27. Marwaha R. K., Tandon N., Ashraf G. M., et al. *Ultrasound evaluation of thyroid size: a large nationwide study of schoolchildren in India. Natl. Med. J. India.* 2008; 21(2): 69—74.
28. Brunn J., Block U., Ruf G., et al. *Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981; 106(9): 1338—40.
29. WHO & ICCIDD. *Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6—15 years. Bulletin WHO.* 1997; 95—7.
30. *World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd Edition Geneva: World Health Organization, 2007. Available at: http://who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency.*
31. Zimmermann M. B., Molinary L., Spehl M., et al. *Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children / ICCIDD News letter.* 2001; 17: 12.

Поступила 01.12.15.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней комбинированной терапии: фокус на Экватор / А. Г. Евдокимова [и др.] // Справочник поликлинического врача.— 2014.— № 10.— С. 26—29.— Библиогр.: 41 назв.

Бакашвили Г. Н. Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертонии / Г. Н. Бакашвили // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1604—1607.— Библиогр.: 14 назв.

Возможности органопротекции комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и лерканидипином у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Г. А. Хамидуллаева [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2014.— № 4.— С. 15—24.— Библиогр.: 15 назв.

Гаджиева Л. Х. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на ремоделирование сердца у больных пожилого и старческого возраста / Л. Х. Гаджиева, К. А. Масуев, М. И. Ибрагимова // Рос. кардиол. журн.— 2013.— № 5.— С. 50—55.

Гайшун Е. И. Влияние небиволола на жесткость общей сонной артерии у мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией: оценка вклада частоты сердечных сокращений и морфофункциональных изменений / Е. И. Гайшун // Кардиология в Беларуси.— 2016.— № 1.— С. 117—122.— Библиогр.: 18 назв.

Голубев С. А. Дифференцированный выбор комбинированных антигипертензивных лекарственных средств: уроки исследований ACCOMPLISH / С. А. Голубев // Мед. новости.— 2012.— № 9.— С. 70—76.— Библиогр.: 27 назв.



С. Г. КРИВОРОТ, Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, И. А. ШВЕД

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ У КРОЛИКОВ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить характер изменений лабораторных показателей и иммуногистохимических маркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия (эндотелиальной выстилки) аорты у экспериментальных животных под влиянием холестериновой нагрузки.

Материал и методы. Проведено исследование крови (биохимическое, иммунологическое), сегментов дуги и грудного отдела аорты (иммуногистохимическое) у кроликов в различные сроки экспериментальной дислипидемии.

Результаты. Установлено, что значительное увеличение концентрации PAI-1, СРБ и снижение уровней конечных стабильных метаболитов NO на ранних сроках (7 сут) эксперимента может представлять диагностический интерес в качестве лабораторных маркеров для выявления начальных этапов формирования дисфункции эндотелия. Показатели уровня sICAM-1 в крови и экспрессии ICAM-1 на поверхности эндотелиальной выстилки целесообразно использовать в качестве дополнительного прогностического маркера прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудистой стенке на фоне холестериновой нагрузки.

Ключевые слова: экспериментальная дислипидемия, эндотелий, лабораторные показатели, иммуногистохимические маркеры.

ASSESSMENT OF RABBIT'S ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE AT VARIOUS TERMS OF EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA

Objective. To detect the type of the laboratorial data and immunohistochemical markers changes reflecting the endothelium (endothelial lining) functional state in experimental animal's aorta during cholesterol loading.

Materials and methods. Blood analysis (biochemical, immunological), study of aortic arch and descending part of aorta (immunohistochemical) in rabbits were conducted at various terms of experimental dyslipidemia.

Results. It has been established that the concentration of PAI-1, CRP significant increase and the stable NO metabolites levels decrease at the early stages (7 days) of the experiment may be of a diagnostic interest as laboratory markers for detecting the endothelial dysfunction initial development. Changes in the soluble ICAM-1 levels and ICAM-1 expression on the surface of the endothelial lining may be used as an additional prediction marker for evaluating the atherosclerotic process progression in the vascular wall during cholesterol loading.

Key words: experimental dyslipidemia, endothelium, laboratory data, immunohistochemical markers.

HEALTHCARE. 2016; 6: 10—17.

ASSESSMENT OF RABBIT'S ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE AT VARIOUS TERMS OF EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA

S. G. Kryvorot, T. E. Vladimirskaia, I. A. Shved

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенеза атеросклероза [1—4], наряду с хорошо известными стандартными методами лабораторной диагностики, изложенными в современных руководствах и рекомендациях по ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5—7], остается нерешенным ряд вопросов, касающихся, прежде всего, разработки методов ранней диагностики данной патологии. В настоящее время в основу лабораторной диагностики поражений сосудистой стенки положено изменение показателей дислипидемии, воспаления и эндотелиальной дисфункции [8], однако четко прослеживается тенденция к поиску

новых оптимальных лабораторных маркеров повреждения эндотелия, перспективных в ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов и оценке риска кардиоваскулярных осложнений [9].

Основным недостатком изучения состояния эндотелия в настоящее время является отсутствие четких диагностических критериев (биохимических, инструментальных). В связи с этим привлекают внимание факторы, образующиеся в эндотелии, изменение уровня которых может отражать функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла. Поэтому определение оптимальных лабораторных маркеров дисфункции (повреждения, акти-

вазии) эндотелия (ДЭ) у пациентов с ССЗ с целью прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений остается актуальной задачей как научной, так и практической направленности.

Цель исследования — определить характер изменений лабораторных показателей и иммуногистохимических маркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия (эндотелиальной выстилки) аорты у экспериментальных животных под влиянием холестериновой нагрузки.

Материал и методы

Модель холестериновой нагрузки. Исследования проведены на 40 нелинейных кроликах-самцах с исходной массой тела 2,2—3,2 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Эксперимент выполнен в соответствии с техническим кодексом установившейся практики «Надлежащая лабораторная практика» ТКП 125-2008 (02040), международными рекомендациями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.1986 и методическими рекомендациями «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 ректором Белорусской медицинской академии последипломного образования) [10].

Отбирали активных животных с гладким, блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. Из общей партии отобранных животных были сформированы 5 равноценных групп по 8 кроликов: 1-я (контрольная) группа — интактные животные, получавшие стандартный рацион (водный режим обеспечивался свободным доступом к поилкам; основной рацион — зерно, овощи, сено, комбикорм) и 4 опытные группы, получавшие дополнительно к стандартному рациону в течение 7, 15, 30 и 60 сут холестериновую диету, разработанную Н. Н. Аничковым: 95% высокоочищенный холестерин («Acros Organics B.V.B.A.», Бельгия) 200 мг на 1 кг массы тела животного, который разводили в теплом подсолнечном масле [11]. До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение 3 нед. Накануне моделирования экспериментальной дислипидемии животные были лишены корма в течение 24 ч. По истечении срока эксперимента животных выводили из опыта путем внутрибрюшинного тиопенталового нар-

коза из расчета 1 мл 5% натрия тиопентала на 100 г веса животного.

Лабораторные исследования. Для проведения биохимических и иммунологических исследований осуществляли забор крови у кроликов в утреннее время и до кормления, взятую кровь центрифугировали при 3000 об./мин при температуре +4 °С, сыворотку/плазму разливали на аликвоты, замораживали немедленно и хранили до измерения показателей при температуре –70 °С.

Изучение изменений показателей липидного обмена в сыворотке крови экспериментальных животных проводили с помощью следующих методов:

— ферментативного колориметрического с липидоочищающим фактором для общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) с использованием диагностических наборов «Cholesterol», «Triglycerides GPO» (EMAPOL, Польша);

— ферментативного колориметрического для холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), низкой плотности (ХС-ЛПНП), фосфолипидов (ФЛ) с использованием диагностических наборов «HDL-cholesterol direct», «LDL-cholesterol direct», «Phospholipids»;

— колориметрического для общих липидов (ОЛ);

— иммунотурбидиметрического для аполипопротеинов А1 (Аpo-A1), В (Аpo-B) («SPINREACT», Испания).

Холестероловый индекс атерогенности (ИА) определяли с помощью показателей содержания ОХ и ХС-ЛПВП в сыворотке крови по формуле: $ИА = (ОХ - ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП$ [12]. Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) проводили иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностического набора «CRP (C-Reactive Protein)» («Dialab», Австрия).

Определение конечных метаболитов нитритов и нитратов, рассматривавшихся как устойчивые конечные продукты оксида азота (NO), получило широкое распространение в экспериментальных и клинических работах для оценки общего синтеза NO. В нашей работе метаболизм NO оценивали с помощью определения в сыворотке крови суммарного уровня его конечных стабильных продуктов метаболизма, а именно нитритов и нитратов, в соответствии с рекомендациями производителя тест-системы Parameter™ Total Nitric Oxide and Nitrite/Nitrate

Assay («R&D Systems», США). Единственным конечным стабильным метаболитом самоокисления NO в водной среде являются нитриты, тогда как при его реакции с оксигемоглобином образуются только нитраты. Поэтому наиболее приемлемым для биохимической и клинической практики представляется колориметрическое определение концентрации нитрит-ионов с помощью реактива Грисса. Однако он не позволяет определять концентрацию нитрат-ионов, поэтому, используя нитрат-редуктазу, предварительно проводили восстановление нитрат-ионов до нитрит-ионов, чтобы сделать возможным определение всех метаболитов NO.

Уровни PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, ингибитор активации плазминогена-1) и sICAM-1 (soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, растворимая молекула клеточной адгезии-1) в крови кроликов исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) Rabbit («Uscn», Китай), Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) Rabbit («Uscn», Китай) согласно предложенным методикам.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Гистологические срезы сегментов дуги и грудного отдела аорты толщиной 4 мкм депарафинировали, регидратировали с последующим проведением блокирования эндогенной пероксидазы путем обработки срезов 3% раствором перекиси водорода в течение 15 мин. После этого препараты обрабатывали на водяной бане в цитратном буфере (pH 6,0) при температуре 97 °С в течение 30 мин. Срезы охлаждали, промывали и наносили первичные антитела в соответствующих рабочих разведениях (анти-ICAM-1 (MEM-11) — 1:150 («Abcam», Великобритания); анти-PAI-1 — 1:300 («Abcam», Великобритания)). Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 18 ч во влажной камере при температуре 4 °С. После интенсивного промывания в фосфатно-солевом буфере осуществляли визуализацию результата реакции при помощи полимерной системы и диаминобензидина (ДАБ) в соответствии с рекомендациями производителя (EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit («Abcam», Великобритания)). Длительность инкубации с ДАБ устанавливали индивидуаль-

но с оценкой процесса появления коричневого окрашивания под микроскопом. Время окрашивания считали достаточным, если структуры, подлежащие окрашиванию, приобретали ярко-золотисто-коричневый цвет, в то время как фоновое окрашивание отсутствовало. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера и срезы заключали в «канадский бальзам». Для контроля активности первичных антител (исключение ложноположительных и ложноотрицательных результатов) в каждой серии проводили одно отрицательное и одно положительное контрольные окрашивания. В качестве отрицательного контрольного окрашивания срезы вместо инкубации с первичным антителом покрывали 1%-м раствором бычьего сывороточного альбумина. В качестве положительного контроля для антител к ICAM-1 использована ткань легкого, для PAI-1 — ткань почки.

Количественный анализ ИГХ исследований. Количественную оценку экспрессии ICAM-1 и PAI-1 (интенсивность коричневой окраски продуктов реакции хромогена ДАБ) в области интимы/неоинтимы аорты, включая эндотелиальную выстилку, выполняли в 10 полях зрения на каждый случай при увеличении 400 путем анализа микрофотографий, полученных с помощью микроскопа Leica DMLS с цифровой камерой JVC (Германия) и программным обеспечением (ПО) Image Scope (алгоритм Positive Pixel Count), разработанным Aperio Scan Scope (версия 9, «Aperio Technologies, Inc.»). Экспрессия ICAM-1 и PAI-1 обнаруживалась в виде разной распространенности и интенсивности продуктов реакции хромогена (красные поля — резко выраженная экспрессия (strong positive — sp), оранжевые — умеренно выраженная (positive — p), желтые — слабо выраженная (weak positive — wp), синяя и белая окраска — отсутствие экспрессии). Показатель интенсивности экспрессии (ПЭ, %) обоих маркеров в области интимы/неоинтимы аорты рассчитывали по формуле [13]:

$$\text{ПЭ} = 100\% \times (\text{число позитивных пикселей} / \text{общее число пикселей}).$$

Распространенность экспрессии антигенов (ICAM-1 и PAI-1) определяли как общую сумму экспрессии исследуемых маркеров (total positive — ПЭтр) в поле зрения. Окраску расценивали как положительную только при отсутствии окрашивания в отрицательном контрольном препарате и, наоборот, как отрицательную при

окрашивании в положительном контрольном препарате.

Статистический анализ данных. Для статистической обработки данных использовали программу STATISTICA v. 6.0 («StatSoft Inc.», 2006, США). Результаты исследования проверяли на нормальность распределения с помощью W-теста Шапиро — Уилка. Различия между выборками оценивали, используя Н-критерий Краскела — Уоллиса (более двух независимых групп), U-критерий Манна — Уитни (две независимые группы). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена (r_s). При всех видах статистического анализа уровень значимости составлял 95% ($p < 0,05$) [14]. Все исследования проведены на базе научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Результаты и обсуждение

При определении биохимических показателей установлено, что содержание животных на

атерогенном рационе в течение 7, 15, 30 и 60 сут привело к выраженному нарушению липидного обмена (табл. 1). Проведенные морфологические исследования сосудистой стенки аорты у кроликов на фоне холестериновой диеты показали формирование атерогенных повреждений в интимае аорты на всех сроках эксперимента [15] с проявлением признаков активации эндотелия уже на 7-е сутки. Вместе с тем отмечено постепенное повышение уровня ХС-ЛПВП на 15-е, 30-е и 60-е сутки относительно контроля ($p < 0,05$) с умеренной положительной корреляцией между концентрацией ОХ и ХС-ЛПВП ($r_s = 0,47$, $p < 0,05$). ИА по сравнению с показателями контрольной группы достоверно был выше на 7-е, 30-е и 60-е сутки ($p < 0,05$).

В результате анализа признаков ДЭ отмечена тенденция к повышению уровня sICAM-1 на 15-е и 30-е сутки эксперимента и достоверное увеличение уровня sICAM-1 в сыворотке крови у экспериментальных животных на 60-е сутки холестериновой нагрузки по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и с показателями на 7-е сутки эксперимента ($p < 0,05$); концентрации sICAM-1 составили 23,80 [20,85; 25,73] мкг/л в группе

Таблица 1

Биохимические показатели крови у кроликов в различные сроки холестериновой нагрузки

Показатель	Контроль	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$
ОХ, ммоль/л	0,91 [0,76; 1,10]	6,04 [5,58; 6,16]	1,69 [1,09; 2,12]	12,71 [9,90; 14,49]	15,09 [10,23; 15,75]	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{3-4}; p_{3-5}$
ТГ, ммоль/л	1,00 [0,79; 1,29]	0,35 [0,28; 0,57]	0,79 [0,69; 0,88]	0,88 [0,88; 3,99]	1,11 [0,87; 1,63]	$p_{1-2}; p_{2-4}; p_{2-5}$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,47 [0,37; 0,55]	0,51 [0,45; 0,71]	0,75 [0,50; 1,05]	0,67 [0,60; 0,71]	0,76 [0,63; 0,84]	$p_{1-3}; p_{1-4}; p_{1-5}$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,38 [0,31; 0,46]	5,15 [5,14; 5,22]	0,90 [0,54; 1,02]	12,01 [9,16; 13,59]	11,22 [8,48; 14,99]	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{3-4}; p_{3-5}$
ФЛ, ммоль/л	1,45 [0,90; 1,52]	1,46 [1,11; 1,50]	0,89 [0,70; 0,96]	4,18 [3,82; 5,31]	4,01 [2,85; 4,24]	$p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{3-4}; p_{3-5}$
Аро А1, мг/дл	8,19 [8,13; 8,71]	8,14 [8,14; 8,16]	8,18 [8,12; 8,22]	8,61 [8,46; 8,78]	8,21 [8,14; 8,41]	$p_{2-4}; p_{3-4}$
Аро В, мг/дл	5,90 [5,67; 6,06]	6,48 [6,05; 7,15]	5,44 [5,30; 5,60]	4,60 [4,48; 6,15]	7,75 [6,73; 11,11]	$p_{3-5}; p_{4-5}$
ОЛ, г/л	3,25 [2,04; 4,65]	10,40 [9,31; 10,45]	4,04 [2,99; 6,04]	9,17 [5,73; 9,64]	24,23 [19,43; 31,20]	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{3-5}; p_{4-5}$
ИА	1,06 [0,60; 1,32]	11,31 [8,48; 11,72]	1,02 [0,87; 1,35]	23,28 [15,93; 23,36]	16,86 [13,33; 23,03]	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{3-4}; p_{3-5}$

контроля, 18,48 [16,50; 22,16] мкг/л — на 7-е сутки эксперимента, 36,05 [31,10; 45,73] мкг/л — на 60-е сутки эксперимента (табл. 2).

Наиболее высокий уровень PAI-1 наблюдался у животных на 7-е сутки атерогенной диеты по сравнению с контролем, а также с показателями на 15-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента ($p < 0,05$); концентрации PAI-1 составили 32,17 [29,83; 33,50] мкг/л в группе контроля, 44,14 [39,68; 51,08] мкг/л — на 7-е сутки эксперимента, 30,05 [24,14; 35,77] мкг/л — на 15-е сутки эксперимента, 28,47 [24,71; 31,70] мкг/л — на 30-е сутки эксперимента, 32,39 [27,68; 37,20] мкг/л — на 60-е сутки эксперимента (см. табл. 2).

Результаты исследования показывают, что снижение уровней конечных стабильных метаболитов NO наблюдалось на всех сроках эксперимента. При этом их минимальный уровень (достоверно ниже в 1,8 раза, чем в контрольной группе, $p < 0,05$) зарегистрирован на 7-е сутки приема атерогенной диеты; концентрация составила 47,27 [36,64; 52,64] и 26,28 [21,35; 30,85] ммоль/л соответственно (см. табл. 2).

Установлено выраженное достоверное увеличение содержания СРБ в сыворотке крови у животных на 7-е сутки атерогенной диеты (18,15 [16,39; 21,10] мг/л) по сравнению с группой контроля (6,41 [4,34; 7,69] мг/л, $p < 0,05$) и показателем на 15-е сутки (6,73 [5,84; 8,47] мг/л, $p < 0,05$) (см. табл. 2).

При оценке корреляционных связей отмечены статистически значимые прямые умеренные взаимосвязи между продолжительностью эксперимента и ИА ($r_s = 0,64$, $p < 0,01$), продолжительностью эксперимента и sICAM-1 ($r_s = 0,58$, $p < 0,05$), умеренная корреляция между уровня-

ми СРБ и конечных стабильных метаболитов NO ($r_s = -0,42$, $p < 0,01$), СРБ и ИА ($r_s = 0,48$, $p < 0,01$). Выявлена обратная средняя корреляция между уровнями концентрации PAI-1 и sICAM-1 ($r_s = -0,44$, $p < 0,01$).

Проведенное ИГХ исследование экспрессии ICAM-1 и PAI-1 аорты у кроликов позволило выявить следующие изменения. Экспрессия исследованных маркеров наблюдалась как слабое, умеренное и выраженное окрашивание цитоплазмы эндотелия во всех экспериментальных группах; в субэндотелиальном слое в межклеточном матриксе участков гиперплазированной интимы в аорте кроликов, получавших атерогенную диету, — в виде депозитов (рисунок).

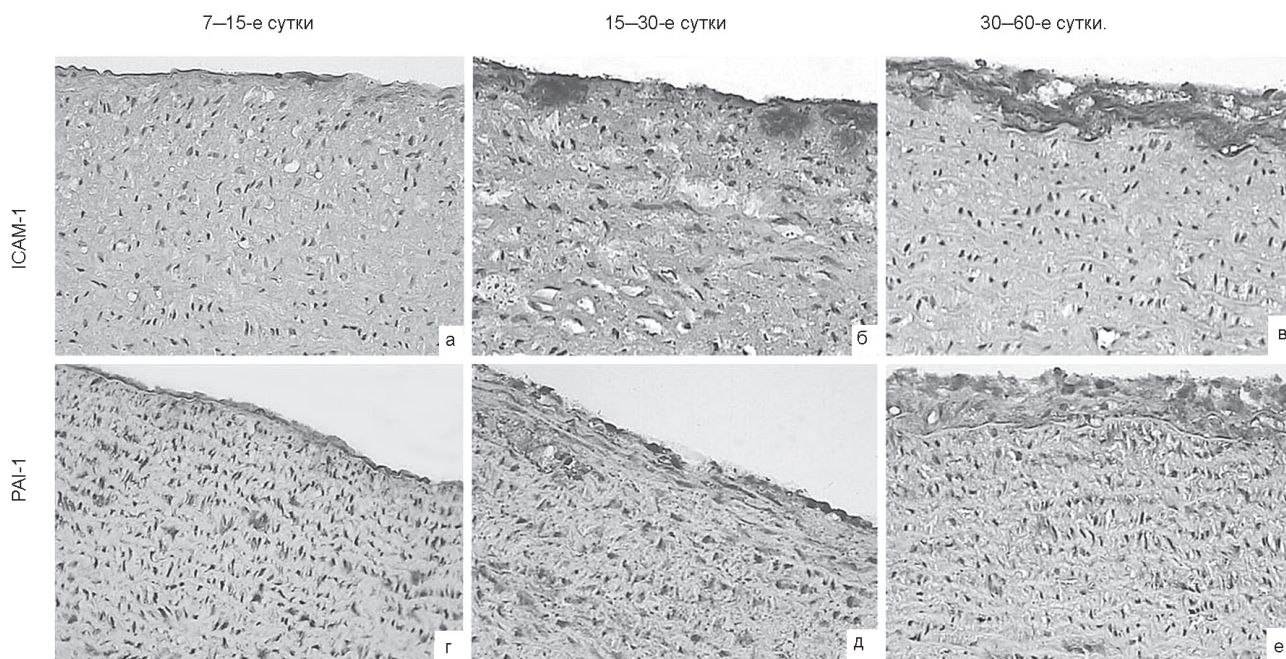
Изучение интенсивности ИГХ-окрашивания ICAM-1 в интиме/неоинтиме аорты кроликов показало достоверное увеличение резко выраженной экспрессии (ПЭсп) и достоверное снижение слабо выраженной экспрессии (ПЭвр) на 30-е сутки эксперимента по сравнению с контролем и показателями на 7-е, 15-е и 60-е сутки эксперимента ($p < 0,05$, табл. 3). При исследовании распространенности экспрессии (ПЭтр) ICAM-1 выявлено статистически значимое уменьшение на 15-е сутки эксперимента по сравнению с контролем, показателями на 7-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента ($p < 0,05$) и статистически значимое увеличение на 30-е сутки эксперимента по сравнению с контролем и уровнем на 7-е, 15-е и 60-е сутки эксперимента ($p < 0,005$).

Морфометрический анализ интенсивности ИГХ-окрашивания PAI-1 в интиме/неоинтиме аорты кроликов показал достоверное увеличение ПЭсп на 7-е, 15-е и 60-е сутки экспери-

Таблица 2

Показатели растворимых маркеров ДЭ и СРБ в крови у кроликов в различные сроки холестериновой нагрузки

Показатель	Контроль	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	U-критерий Манна—Уитни, $p < 0,05$
sICAM-1, мкг/л	23,80 [20,85; 25,73]	18,48 [16,50; 22,16]	28,25 [23,80; 31,80]	27,10 [20,65; 36,08]	36,05 [31,10; 45,73]	p_{1-5} ; p_{2-5}
PAI-1, мкг/л	32,17 [29,83; 33,50]	44,14 [39,68; 51,08]	30,05 [24,14; 35,77]	28,47 [24,71; 31,70]	32,39 [27,68; 37,20]	p_{1-2} ; p_{2-3} ; p_{2-4} ; p_{2-5}
Суммарные метаболиты NO, ммоль/л	47,27 [36,64; 52,64]	26,28 [21,35; 30,85]	28,23 [26,82; 32,46]	30,57 [23,24; 37,80]	30,81 [28,20; 33,77]	p_{1-2}
СРБ, мг/л	6,41 [4,34; 7,69]	18,15 [16,39; 21,10]	6,73 [5,84; 8,47]	11,86 [9,98; 12,10]	8,07 [6,17; 10,50]	p_{1-2} ; p_{2-3}



Иммуногистохимическая локализация ICAM-1 (а, б, в) и PAI-1 (г, д, е) в аорте кроликов в разные сроки холестериновой нагрузки. Ув. 400

Таблица 3

ПЭ ICAM-1 в интиме/неоинтиме аорты у кроликов в различные сроки холестериновой нагрузки

Показатель	Контроль	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$
ПЭ _{sp} , %	2,07 [1,18; 3,94]	2,43 [0,92; 4,32]	2,68 [1,84; 4,24]	19,94 [15,01; 26,76]	2,83 [1,37; 5,95]	$p_{4-1}; p_{4-2}; p_{4-3}; p_{4-5}$
ПЭ _p , %	39,88 [29,60; 48,51]	40,48 [35,94; 49,14]	36,75 [29,56; 45,64]	42,72 [39,80; 47,01]	43,91 [31,35; 61,23]	$p_{3-2}; p_{3-4}; p_{3-5}$
ПЭ _{wp} , %	58,02 [47,48; 69,18]	55,84 [45,26; 61,06]	60,06 [50,66; 69,09]	36,37 [25,90; 43,27]	52,06 [34,27; 66,27]	$p_{4-1}; p_{4-2}; p_{4-3}; p_{4-5}; p_{3-5}$
ПЭ _{tp} , %	2,25 [1,46; 3,08]	2,78 [1,59; 3,80]	1,08 [0,51; 2,05]	5,88 [3,72; 11,03]	3,00 [1,51; 5,70]	$p_{3-1}; p_{3-2}; p_{3-4}; p_{3-5}; p_{4-1}; p_{4-2}; p_{4-5}$

мента по сравнению с контролем и показателем на 15-е сутки ($p < 0,05$) (табл. 4). Выявлено статистически значимое увеличение умеренной экспрессии (ПЭ_p) и ПЭ_{wp} PAI-1 на 30-е и 60-е сутки эксперимента по сравнению с контролем и показателями на 7-е и 15-е сутки эксперимента ($p < 0,05$). При исследовании ПЭ_{tp} PAI-1 установлено статистически значимое увеличение по сравнению с контролем и уровнем на 15-е сутки эксперимента на 7-е, 30-е и 60-е сутки ($p < 0,05$). Увеличение ПЭ_{tp} PAI-1 на 30-е и 60-е сутки эксперимента также имело статистическую значимость относительно 7-х суток ($p < 0,05$).

При оценке корреляционных связей отмечены статистически значимые средние корреляции между продолжительностью эксперимента и ПЭ_p PAI-1 ($r_s = 0,68$, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленные изменения липидного спектра крови у кроликов отражают атерогенную направленность использованной диеты на всех сроках эксперимента. Уже на 7-е сутки эксперимента дислипидемия приобрела характер выраженной гиперхолестеринемии — отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ОЛ, ИА в опытных группах по сравнению с контролем.

ПЭ PAI-1 в интима/неоинтима аорты у кроликов в различные сроки холестериновой нагрузки

Показатель	Контроль	7-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$
ПЭ _{sp} , %	3,13 [1,68; 6,19]	7,05 [1,81; 16,90]	5,63 [4,01; 7,54]	3,97 [2,58; 5,90]	10,52 [4,96; 17,90]	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{1-5}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{3-5}; p_{4-5}$
ПЭ _r , %	47,74 [39,02; 54,27]	44,75 [32,25; 57,68]	40,45 [35,59; 46,46]	62,55 [48,42; 73,94]	51,53 [48,28; 57,07]	$p_{1-3}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{4-2}; p_{4-3}; p_{4-5}; p_{5-2}; p_{5-3}$
ПЭ _{wp} , %	49,87 [42,47; 57,47]	46,82 [21,53; 65,07]	52,49 [47,34; 60,34]	32,92 [22,40; 47,33]	35,84 [27,66; 43,48]	$p_{1-3}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{2-3}; p_{2-4}; p_{2-5}; p_{3-4}; p_{3-5}$
ПЭ _{tp} , %	1,89 [1,01; 2,63]	3,55 [1,54; 4,83]	2,17 [1,58; 2,83]	8,82 [5,06; 18,12]	7,07 [5,55; 9,93]	$p_{1-2}; p_{1-4}; p_{1-5}; p_{4-2}; p_{4-3}; p_{5-2}; p_{5-3}$

Снижение синтеза NO является одним из главных патогенетических звеньев ДЭ. Выявленное снижение уровней конечных стабильных метаболитов NO с существенным уменьшением на 7-е сутки эксперимента в сыворотке крови у экспериментальных животных, получавших атерогенную диету, может отражать нарушение метаболизма NO в эндотелии.

Прогрессирование ДЭ характеризуется увеличением воспалительной активности сыворотки крови у кроликов, о чем свидетельствует повышение содержания СРБ на протяжении всех сроков эксперимента с пиком на 7-е сутки и наличие умеренной корреляции между уровнями СРБ и конечных стабильных метаболитов NO ($r_s = -0,42$, $p < 0,01$), СРБ и ИА ($r_s = 0,48$, $p < 0,01$).

Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность использования sICAM-1 в качестве прогностического маркера для оценки прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудистой стенке на фоне холестериновой нагрузки. Повышение резко выраженной экспрессии ICAM-1 в интима/неоинтима аорты на 7—15-е сутки эксперимента свидетельствует об активации ЭК и возможности адгезии лейкоцитов на начальных этапах атерогенеза и последующем их накоплении в субэндотелиальном слое межклеточного матрикса участков гиперплазированной интимы вследствие трансмиграции лейкоцитов через эндотелиальный слой, что отражается на увеличении распространенности экспрессии ICAM-1 на 30-е сутки эксперимента.

PAI-1 играет ключевую роль в регуляции фибринолитической системы и является ответственным за деградацию тромба. Повышенный уровень PAI-1 в плазме крови обуславливает механизм нарушения фибринолиза и протромбогенный потенциал эндотелиальной выстилки уже на 7-е сутки эксперимента, что также подтверждается повышением резко выраженной экспрессии PAI-1 в неоинтима на всех сроках эксперимента.

Контактная информация:

Криворот Светлана Георгиевна — научный сотрудник, соискатель кафедры клинической лабораторной диагностики. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 265-35-33.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. Э. В., И. А. Ш.
Сбор и обработка материала: С. Г. К.
Написание текста: С. Г. К., Т. Э. В., И. А. Ш.
Редактирование: И. А. Ш., Т. Э. В.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Holten T. C., Waanders F. L., Groot P. G., et al. *Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses*. PLoS ONE. 2013. 8(4). doi: 10.1371/journal.pone.0062080.
- Malaud E., Merle D., Piquer D., et al. *Local carotid atherosclerotic plaque proteins for the identification of circulating biomarkers in coronary patients*. Atherosclerosis. 2014; 233: 551—8.
- Tsamis A., Krawiec J. T., Vorp D. A. *Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review*. J. R. Soc. Interface. 2013; 10: 1—22.
- Nakashima Y., Wight T. N., Sueishi K. *Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans*. Cardiovasc. Res. 2008; 79: 14—23.

5. Reiner Z., Catapano A. L., Backer G., et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107): 7—61.

6. Perk J., Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur. Heart J. 2012; 33: 1635—1701.

7. Никитина В. В., Захарова Н. Б., Гладиллин Г. П. и др. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2011; 9: 456—61.

8. Криворот С. Г. Дисфункция эндотелия: клинико-морфологическая характеристика, роль в развитии атеросклероза. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. 2014; 4: 100—8.

9. Правила работы с использованием экспериментальных животных: утв. ректором ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» 16.06.2004. Минск; 2004.

10. Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-

практ. центр «Кардиология», Бел. науч. о-во кардиологов. Минск: ДокторДизайн; 2010.

11. Анестиади В. Х., Нагорнев В. Е. Морфогенез атеросклероза. Кишинев; 1982. 324 с.

12. Камышников В. С., Волотовская О. А., Ходюкова А. Б., Дальнова Т. С. Методы клинических лабораторных исследований. Минск; 2002. 775 с.

13. Савош В. В., Летковская Т. А., Черствый Е. Д. и др. Метод прогнозирования неблагоприятного течения первичных гломерулопатий у детей на основе иммуногистохимического выявления биомолекулярных маркеров фиброгенеза: инструкция по применению. Минск; 2010.

14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, 2002.

15. Криворот С. Г., Владимирская Т. Э., Швед И. А., Новаковская С. А. Гистологический, гистохимический, ультраструктурный и морфометрический анализ изменений интимы аорты кроликов на фоне холестериновой нагрузки. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2015; 1(13): 39—47.

Поступила 28.12.15.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Затейщикова А. А. Нефиксированная комбинация эналаприла и индапамида. Препарат Энзикс в лечении артериальной гипертензии / А. А. Затейщикова // Рус. мед. журн.— 2013.— Т. 13, № 27.— С. 1384—1387.— Библиогр.: 40 назв.

Карпов Ю. А. Ингибитор АПФ плюс блокатор кальциевых каналов: предпочтительная комбинация у больных АГ высокого риска / Ю. А. Карпов, К. А. Талицкий // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1590—1593.— Библиогр.: 15 назв.

Клиническая эффективность комбинации алискирена с амлодипином у больных с эссенциальной артериальной гипертензией / Е. С. Крутиков [и др.] // Мед. новости.— 2013.— № 8.— С. 76—79.— Библиогр.: 12 назв.

Клиническая эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Г. Ж. Абдуллаева [и др.] // Евраз. кардиол. журн.— 2016.— № 1.— С. 48—55.— Библиогр.: 28 назв.

Конради А. О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет: лекция / А. О. Конради // Артериальная гипертензия.— 2012.— Т. 18, № 6.— С. 491—496.— Библиогр.: 16 назв.

Конради А. О. Консервативная лекарственная терапия при резистентной артериальной гипертензии: время компромисса / А. О. Конради // Мед. совет.— 2013.— № 9.— С. 17—25.— Библиогр.: 18 назв.

Корнелюк Д. Г. Сравнительная оценка комбинаций валсартана с гидрохлортиазидом и лизиноприла с индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией I—II степени / Д. Г. Корнелюк, Т. Г. Лакотко // Мед. новости.— 2013.— № 11.— С. 61—65.— Библиогр.: 18 назв.

Котенко К. В. Применение пунктурной миллиметроволновой терапии в комплексном лечении больных гипертонической болезнью I и II стадий / К. В. Котенко, Н. Б. Корчажкина, Д. Г. Рогова // Физиотерапевт.— 2013.— № 5.— С. 25—30.— Библиогр.: 7 назв.

Кошельская О. А. Алгоритм дифференцированного назначения комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом типа 2 / О. А. Кошельская, О. А. Журавлева, Р. С. Карпов // Рос. кардиол. журн.— 2013.— № 4.— С. 74—82.

Е. В. КУЗЬМЕНКО, А. К. УСОВИЧ

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У 17—24-ЛЕТНИХ ЖИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Изучить половой диморфизм кефалометрических и типологических характеристик головы у мужчин и женщин в возрасте 17—24 лет, проживающих в Республике Беларусь.

Материал и методы. Проведено кефалометрическое обследование 390 мужчин и 400 женщин в возрасте 17—24 лет по методике В. В. Бунака с использованием стандартных инструментов. Изучали 21 параметр и 26 показателей мозгового и лицевого отделов головы. Полученные результаты внесены в специально разработанную карту и подвергнуты статистической обработке.

Результаты. Установлено, что на протяжении возрастного периода 17—24 года продолжается увеличение мозгового отдела головы преимущественно в вертикальном направлении. Имеется тенденция к дебрахицефализации. Головные индексы позволили выявить преобладание мезокефалии (83%), гипсикефалии (73,75%) и акрокефалии (78,8%). Описаны параметры, достигающие своих дефинитивных величин к началу периода юношеского возраста (17 лет).

Заключение. Подавляющее большинство широтных и продольных параметров мозгового и лицевого отделов головы у мужчин преобладают над одноименными размерами у женщин. Половой диморфизм кефалометрических характеристик отчетливо проявляется уже к началу периода юношеского возраста и сохраняется на всех последующих возрастных этапах.

Ключевые слова: кефалометрическое исследование, мозговой отдел головы, лицевой отдел головы, половой диморфизм.

SEXUAL DIMORPHISM OF CEPHALOMETRIC CHARACTERISTICS IN BELARUS RESIDENTS AGED 17 TO 24

Objective. To study the cephalometric and typological characteristics sexual dimorphism in Belarus men and women aged 17—24 years.

Materials and methods. The cephalometric examinations of 390 men and 400 women aged 17—24 were conducted using V. V. Bunak's method with the application of standard instruments. Twenty one parameters and 26 indices of the head cranial and facial parts were investigated. The empirical findings were registered in a specially designed card and statistically analyzed. Substantiations of the debrachycephalization tendency are represented.

Results. It was revealed that the growth process of the head cranial part mainly in vertical direction had continued over the period of 17—24 years of age in both study groups. The cephalometric indices allowed revealing the predominance of mesocephalic (83%), hypsicephalic (73.75%), and acrocephalic (78.8%) head types in both study groups. The parameters attaining their definitive sizes by the adolescence period (17 years) beginning are described.

Conclusion. The overwhelming majority of the latitudinal and longitudinal parameters of the head cranial and facial parts in men were determined to be higher than the similar dimensions in women. It was detected that the cephalometric characteristics sexual dimorphism demonstrated evidently by the adolescence period beginning and remained unchanged for all age phases to follow up.

Key words: cephalometric investigation, head cranial part, head facial part, sexual dimorphism.

HEALTHCARE. 2016; 6: 18—24.

SEXUAL DIMORPHISM OF CEPHALOMETRIC CHARACTERISTICS IN BELARUS RESIDENTS AGED 17 TO 24

E. V. Kuzmenko, A. K. Usovich

Разработка возрастно-половых нормативов оценки физического развития как ключевого критерия состояния здоровья популяции различных регионов планеты является приоритетной задачей медицины. Так, данные антропометрических обследований могут служить основой для мониторинга состояния здоровья населения Республики Беларусь, выявления маркеров риска ряда заболеваний [1].

В последние десятилетия исследованы антропометрические характеристики детей и подростков до 17 лет, проживающих на территории

республики [2, 3]. Однако, изучая базовые показатели физического развития населения в возрасте 7—17 лет, В. А. Мельник и соавт. не проводили кефалометрические измерения [2]. Анализ, проведенный И. И. Саливон, отражает особенности и половой диморфизм структурных показателей головы, лица, тела детского и взрослого населения Беларуси, однако включает изучение ограниченного числа параметров и показателей мозгового и лицевого отделов головы [3]. Известно, что рост челюстей и альвеолярных отростков в боковых отделах про-

должается в 17—24 года, процесс становления высоты центральной окклюзии завершается к 24 годам [4]. Однако информация о характеристиках и типологических особенностях головы в период формирующегося (до 18 лет) и «доформирующегося» (Ю. М. Малыгин, 1976) постоянного прикуса (до 24 лет) [4], а также о половом диморфизме кефалометрических параметров и показателей у жителей республики в этом возрасте отсутствует.

Цель исследования — изучение особенностей, возрастной динамики и полового диморфизма мозгового и лицевого отделов головы у жителей Республики Беларусь в возрасте 17—24 лет.

Материал и методы

Антропометрическое и кефалометрическое исследование включало 390 мужчин и 400 женщин в возрасте 17—24 лет. Для установления изучаемых параметров применительно ко всей территории Республики Беларусь обследовали жителей всех областей страны: 12% — из Брестской, 32% — из Витебской, 10,5% — из Гомельской, 8,7% — из Гродненской, 15,8% — из Минской и 21% — из Могилевской.

Антропометрическое обследование (расчет и анализ показателей мозгового и лицевого отделов головы) проводили по методике В. В. Бунака с использованием стандартных инструментов, прошедших метрологическую

поверку: большого толстотного циркуля (точность до 0,5 мм), малого штангенциркуля (точность до 0,1 мм) и эластичной сантиметровой ленты на плотном основании [5, 6]. Кефалометрическое исследование включало измерение 21 параметра между основными точками при установлении головы в глазнично-ушной (франкфуртская) горизонтали [4]. Далее рассчитывали 26 показателей мозгового и лицевого отделов головы [4, 6]. Полученные результаты кефалометрического исследования вносили в специально разработанную карту, включавшую паспортную часть, раздел антропометрических данных.

Методика измерения параметров мозгового и лицевого отделов головы (рис. 1).

1. Обхват мозгового отдела головы — длина окружности, проведенной через наиболее выступающую точку на нижней части лба по срединно-сагиттальной плоскости выше корня носа и между бровями (glabella — gl) и наиболее выступающую заднюю точку затылка на срединно-сагиттальной плоскости (opisthokranion — op).

2. Продольный диаметр мозгового отдела головы — расстояние между точками gl и op.

3. Поперечный диаметр мозгового отдела головы — расстояние между латерально выступающими точками на боковой поверхности головы (eurion — eu).

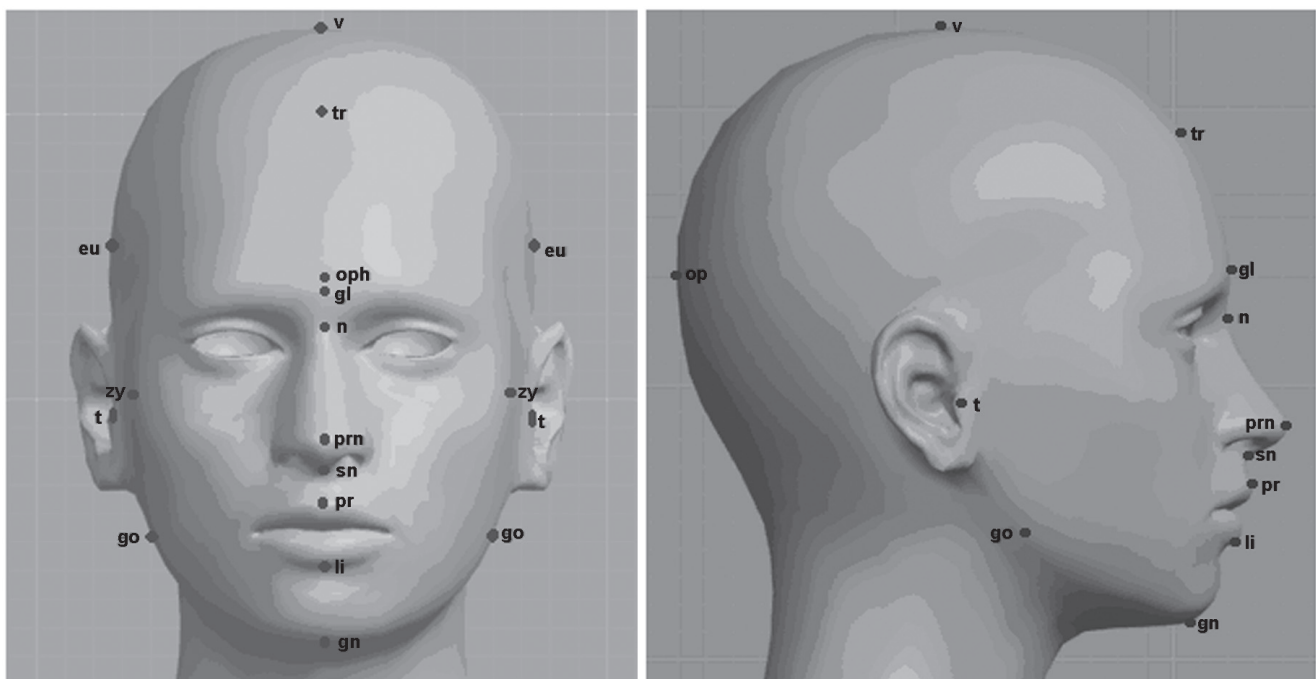


Рис. 1. Расположение медиальных и латеральных кефалометрических точек

4. Высота мозгового отдела головы — проекционное расстояние между наиболее высоко расположенной на срединно-сагиттальной плоскости мозгового отдела головы точкой (vertex — v) и точкой, расположенной на козелке уха (tragus — t).

5. Физиономическая высота лица — расстояние от точки передней границы волосистой части лба на срединно-сагиттальной плоскости (trichion — tr) до нижней точки подбородка (gnathion — gn).

6. Верхняя физиономическая высота лица — расстояние от точки tr до точки, находящейся на пересечении срединной плоскости с носолобным швом (nasion — n). A. M. Schwarz характеризует точку n как наиболее выраженное углубление между лбом и носом [6].

7. Средняя физиономическая высота лица — расстояние от точки n до точки перехода нижней части носа в верхнюю губу (subnasale — sn).

8. Нижняя физиономическая высота лица — расстояние от точки sn до точки gn.

9. Полная морфологическая высота лица — расстояние между точками n и gn.

10. Верхняя морфологическая высота лица — расстояние от точки n до наиболее передней точки альвеолярного гребня верхней челюсти в срединной плоскости (prosthion — pr).

11. Нижняя морфологическая высота лица — расстояние от точки pr до точки gn.

12. Морфологическая ширина лица — расстояние между наиболее выступающими наружу точками правой и левой скуловых дуг (zygion — zy).

13. Челюстная ширина лица — расстояние между крайними точками углов нижней челюсти (gonion — go).

14. Верхняя глубина лица — расстояние между точками t и n.

15. Средняя глубина лица — расстояние между точками t и sn.

16. Нижняя глубина лица — расстояние между точками t и gn.

17. Длина носа — расстояние от точки n до наиболее выступающей вперед точки кончика носа (pronasale — prn).

18. Длина альвеолярной дуги верхней челюсти — расстояние от точки sn до переднего края жевательной мышцы.

19. Высота тела нижней челюсти — прямое расстояние от точки на границе крас-

ной каймы нижней губы и кожи по срединно-сагиттальной плоскости (labrale inferius — li) до точки gn.

20. Высота ветви нижней челюсти — расстояние от точки go до верхней точки суставного отростка нижней челюсти при максимально открытом рте, спереди от козелка уха.

21. Проекция тела нижней челюсти — проекционное расстояние от gn до go.

Методика расчета показателей мозгового и лицевого отделов головы (в %).

1. Головной показатель — отношение поперечного диаметра к продольному диаметру мозгового отдела головы.

2. Высотно-продольный показатель — отношение высоты мозгового отдела головы к продольному диаметру мозгового отдела головы.

3. Высотно-поперечный показатель — отношение высоты мозгового отдела головы к продольному диаметру мозгового отдела головы.

4. Скулопоперечный показатель — отношение морфологической ширины лица к поперечному диаметру мозгового отдела головы.

5. Лице-мозговой показатель — отношение морфологической высоты лица к высоте мозгового отдела головы.

6. Продольно-глубинный показатель — отношение продольного диаметра головы к верхней глубине лица.

7. Росто-лицевой показатель — отношение роста к физиономической высоте лица.

8. Лицевой показатель — отношение физиономической высоты к морфологической ширине лица.

9. Лице-челюстной показатель — отношение физиономической высоты к челюстной ширине лица.

10. Морфоскуловой показатель — отношение морфологической высоты к морфологической ширине лица.

11. Морфочелюстной показатель — отношение морфологической высоты к челюстной ширине лица.

12. Среднескуловой показатель — отношение средней физиономической высоты к морфологической ширине лица.

13. Нижнечелюстной показатель — отношение нижней физиономической высоты к челюстной ширине лица.

14. Скулочелюстной показатель — отношение морфологической ширины к челюстной ширине лица.

15. Верхне-средневысотный показатель — отношение верхней физиономической высоты к средней физиономической высоте лица.

16. Средне-нижневысотный показатель — отношение средней физиономической высоты к нижней физиономической высоте лица.

17. Верхне-нижневысотный показатель — отношение верхней физиономической высоты лица к нижней физиономической высоте лица.

18. Верхне-среднеглубинный показатель — отношение верхней глубины к средней глубине лица.

19. Средне-нижнеглубинный показатель — отношение средней глубины к нижней глубине лица.

20. Верхне-нижнеглубинный показатель — отношение верхней глубины к нижней глубине лица.

21. Среднеальвеолярный показатель — отношение средней физиономической высоты лица к длине альвеолярных дуг верхней челюсти.

22. Корпоро-нижнелицевой показатель — отношение высоты тела нижней челюсти к нижней физиономической высоте лица [7, 8].

23. Рамо-проекционный показатель — отношение высоты ветви нижней челюсти к проекции тела нижней челюсти [7, 8].

24. Плече-ростовой показатель — отношение акромиальной ширины плеч к росту обследуемого.

25. Фациально-морфологический индекс (G. Izard, 1927) — отношение расстояния от точки пересечения линии, проходящей через верхний край бровей, со срединно-сагиттальной плоскостью (орпгупо — орп) до точки gn к морфологической ширине лица [4, 6].

26. Морфологический индекс (J. G. Garson, 1884) — отношение морфологической высоты лица к морфологической ширине лица [4, 6].

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц STATISTICA (version 6-Index, «StatSoft Inc.», США) и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для описания распределения количественных признаков, которое отличается от нормального, указывали медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й (UQ) квартили. При сравнении зависимых выборок по количествен-

ным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Величины кефалометрических параметров и показателей, полученные при исследовании мозгового и лицевого отделов головы у мужчин и женщин, представлены в табл. 1 и 2.

Полученные параметры мозгового и лицевого отделов головы мужчин и женщин Республики Беларусь имеют статистически достоверные отличия ($p < 0,01$), за исключением верхней физиономической высоты лица ($p = 0,327$). Такое отсутствие достоверных отличий высоты верхней трети лица у мужчин и женщин установлено в 2005 г. Л. В. Щербаковой в Поволжском регионе России [7].

Анализ показателей мозгового и лицевого отделов головы выявил наличие достоверных различий между большинством из них ($p < 0,01$). Так, головной, скулочелюстной, верхне-средне- и верхне-нижневысотный, средне-нижне- и верхне-нижнеглубинный показатели у женщин были достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,01$). Высотно-поперечный, росто-лицевой, морфоскуловой, среднескуловой и среднеальвеолярный показатели у мужчин были статистически достоверно выше, чем у женщин ($p < 0,01$). Не обнаружены значимые отличия высотно-продольного, скулопоперечного, лице-мозгового, продольно-глубинного и лице-челюстного показателей в исследуемых группах ($p = 0,722$, $p = 0,796$, $p = 0,833$, $p = 0,089$, $p = 0,324$ соответственно). Подобное преобладание большинства параметров головы у мужчин Саратовской области (Россия) по сравнению с таковыми у женщин, за исключением головного показателя, представлено в исследовании И. В. Фирсовой [8].

Фациально-морфологический индекс G. Izard и морфологический индекс J. G. Garson достоверно выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,01$), что связано с большими размерами морфологической высоты лица у мужчин и согласуется с данными В. А. Переверзева, полученными при обследовании жителей Волгоградской области России [9].

Параметры и показатели (корпоро-нижнелицевой и рамо-проекционный) нижней челюсти у мужчин статистически достоверно выше, чем у женщин ($p < 0,01$). Ю. А. Гладилин, обследовав-

Таблица 1

Кефалометрические параметры у мужчин и женщин в возрасте 17—24 лет

№ п/п	Параметр, мм	Мужчины	Женщины
1	Обхват мозгового отдела головы	572,5 [568; 576]	556 [552; 560]
2	Продольный диаметр мозгового отдела головы	188 [185; 190]	179 [175; 182]
3	Поперечный диаметр мозгового отдела головы	149,5 [146; 155]	145 [142; 148]
4	Высота мозгового отдела головы	132 [128; 135]	125 [123; 128]
5	Физиономическая высота лица	181 [177; 186]	174 [171; 178]
6	Верхняя физиономическая высота лица	58 [55; 62]	57 [55; 60]
7	Средняя физиономическая высота лица	62 [60; 63]	59 [57; 60]
8	Нижняя физиономическая высота лица	62 [60; 63]	58 [57; 60]
9	Полная морфологическая высота лица	123 [121; 126]	117 [114; 120]
10	Верхняя морфологическая высота лица	65 [64; 67]	62 [60; 63]
11	Нижняя морфологическая высота лица	58 [57; 60]	55,5 [53; 57]
12	Морфологическая ширина лица	134 [131; 137]	130 [125; 132]
13	Челюстная ширина лица	108 [103; 110,5]	100,5 [97,5; 107]
14	Верхняя глубина лица	111 [107; 113]	107 [105; 109,4]
15	Средняя глубина лица	110 [108,1; 112]	106,8 [104; 108,9]
16	Нижняя глубина лица	116 [111; 120]	108,7 [106,5; 112]
17	Длина носа	46 [42; 48]	41 [37; 44]
18	Длина альвеолярной дуги верхней челюсти	76 [74; 78]	74 [72; 75]
19	Высота тела нижней челюсти	32 [30; 34]	29 [27; 31]
20	Высота ветви нижней челюсти	68 [66; 70]	62,5 [60; 65]
21	Проекция тела нижней челюсти	87 [86; 89]	82 [80; 85]

Таблица 2

Кефалометрические показатели у мужчин и женщин в возрасте 17—24 лет

№ п/п	Показатель, %	Мужчины	Женщины
1	Головной	79,8 [78,5; 81,7]	81 [79,9; 82,4]
2	Высотно-продольный	70,2 [68,3; 71,7]	70,3 [68,7; 72,5]
3	Высотно-поперечный	88,1 [84,8; 90,4]	86,9 [84,5; 89,4]
4	Скулопоперечный	89,7 [86,9; 91,2]	89,2 [86,7; 91,3]
5	Лице-мозговой	93,6 [90,8; 96,9]	93,2 [89,6; 96]
6	Продольно-глубинный	168,5 [164,7; 175]	166,7 [161,5; 171,8]
7	Росто-лицевой	9,9 [9,7; 10,2]	9,6 [9,3; 9,9]
8	Лицевой	135,1 [131,6; 139,1]	135,6 [130,8; 139,7]
9	Лице-челюстной	169,7 [162,7; 176,2]	172,5 [162,7; 180,6]
10	Морфоскуловой	92,2 [89,4; 94,7]	91,5 [86,7; 94,4]
11	Морфочелюстной	114,8 [110,7; 119,6]	115 [108,6; 121]
12	Среднескуловой	46,3 [44,7; 47,7]	45,7 [43,7; 47,6]
13	Нижнечелюстной	57,2 [54,8; 59,6]	57,6 [53,8; 60,5]
14	Скулочелюстной	125 [122; 129,1]	127,9 [122,6; 130,7]
15	Верхне-средневысотный	93,8 [88,7; 101,6]	96,7 [92,2; 103,4]
16	Средне-нижневысотный	101,6 [98,3; 103,3]	101,7 [98,3; 103,3]
17	Верхне-нижневысотный	95,1 [90,9; 98,5]	98,3 [93,3; 103,5]
18	Верхне-среднеглубинный	100,9 [98,2; 101,9]	101 [99; 102,8]
19	Средне-нижнеглубинный	95,6 [93; 98,6]	98,1 [95,5; 100]
20	Верхне-нижнеглубинный	95,5 [93,9; 98,2]	98,2 [96,7; 100]
21	Среднеальвеолярный	40,8 [39,3; 42,5]	39,9 [38,3; 41,7]
22	Корпоро-нижнелицевой	52,1 [50; 55]	50 [46,4; 53,5]
23	Рамо-проекционный	78,1 [76,1; 79,6]	76,5 [74,4; 78,6]
24	Плече-ростовой	23 [21,9; 24,4]	21 [20,1; 22,1]
25	Фациально-морфологический индекс	97,6 [94,2; 100]	96,8 [92,6; 100,8]
26	Морфологический индекс	92,2 [89,4; 94,7]	91,5 [86,7; 94,4]

ший жителей Саратовской области России, также отмечал, что все размеры нижней челюсти, кроме величины угла, больше у мужчин по сравнению с женщинами того же возраста [10].

Полученные значения головного индекса указывают на преобладание мезокефалии (83%). Величины высотно-продольного показателя позволили выявить преобладание высоких

форм мозгового отдела головы, то есть гипсицефалии (73,75%), величины высотно-поперечного — акроцефалии, что также указывает на преобладание высотного параметра мозгового отдела головы (78,8%). Это дополняет выявленную И. И. Саливон тенденцию к дебрахицефализации и некоторому увеличению объема мозгового отдела головы у жителей Республики Беларусь [3].

Изучение возрастной динамики параметров и показателей мозгового и лицевого отделов головы позволило выявить некоторые закономерности. Обхват мозгового отдела головы в группе 20-летних составил 557 [550; 559] мм, что достоверно выше, чем в группе 17-летних женщин — 555 [550; 557] мм ($p=0,049$). Однако к 24 годам этот показатель достоверно снижается и составляет 552,7 [549,5; 556,5] мм ($p<0,01$), что может указывать на процесс инволюции, который в группе мужчин не был достоверно выражен ($p=0,07$) (рис. 2).

Достоверное увеличение к 24 годам высоты мозгового отдела головы (17 лет — 125,0 [124,0; 125,5] мм; 24 года — 127 [125; 129] мм) и высотно-продольного показателя (17 лет — 69,77 [68,89; 71,84] %; 24 года — 71,15 [70,00; 72,63] %) у женщин свидетельствует о преобладании вертикальных параметров мозгового отдела головы, то есть процесс ювенилизации, который сопровождается увеличением параметров мозгового отдела головы и редукцией параметров лицевого отдела ($p<0,05$). Подобное увеличение мозгового отдела головы при одновременной редукции лицевого черепа отмечали Л. А. Алек-

сина и Л. А. Рудкевич у женщин г. Санкт-Петербурга [11]. Такая же тенденция наблюдалась и в группе мужчин ($p<0,05$) (рис. 3).

В результате анализа полученных данных не выявлены статистически достоверные различия между параметрами морфологической (17 лет — 133,5 [131,0; 137,0] мм; 24 года — 134,0 [133,0; 137,5] мм) и челюстной ширины лица (17 лет — 104,5 [103,0; 107,0] мм; 24 года — 105,0 [104,5; 108,3] мм ($p=0,073$, $p=0,446$ соответственно) при анализе возрастной динамики у мужчин. У женщин в возрасте 17 лет морфологическая ширина составила 130 [126; 133] мм, в возрасте 24 лет — 129 [125; 132] мм, челюстная ширина у 17-летних — 100,5 [98,0; 105,0] мм, у 24-летних — 101 [97; 108] мм, что также указывает на отсутствие достоверного увеличения этих параметров ($p=0,07$, $p=0,115$ соответственно). Это наблюдение может свидетельствовать о достижении дефинитивных величин этих характеристик лицевого отдела головы к началу периода юношеского возраста.

Таким образом, в результате проведенного антропометрического обследования выявлены следующие особенности кефалометрических характеристик у жителей Республики Беларусь: на протяжении возраста 17—24 лет увеличение мозгового отдела головы происходит преимущественно в высотном направлении; имеется общая тенденция к преобладанию продольного диаметра мозгового отдела головы над поперечным; дефинитивные величины поперечных показателей лицевого отдела головы дос-

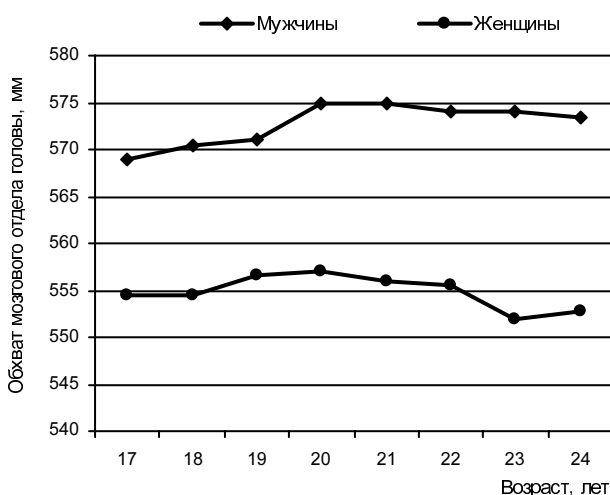


Рис. 2. Возрастно-половая динамика обхвата мозгового отдела головы

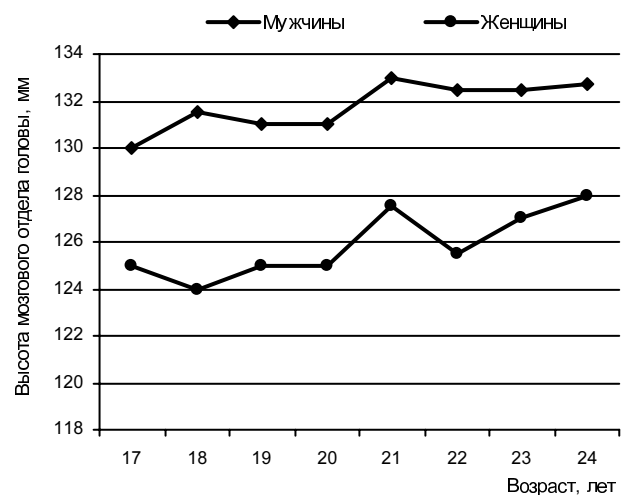


Рис. 3. Возрастно-половая динамика высоты мозгового отдела головы

тигаются к 17 годам (на основании отсутствия достоверных изменений морфологической и челюстной ширины лица); большинство широтных и продольных параметров мозгового и лицевого отделов головы у мужчин преобладают над одноименными размерами у женщин; половой диморфизм кефалометрических характеристик отчетливо проявляется к началу периода юношеского возраста (17 лет) и сохраняется до 24 лет.

Контактная информация:

Кузьменко Елена Викторовна — соискатель кафедры анатомии человека. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; e-mail: elena-stom@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медик В. А., Юрьев В. К. *Общественное здоровье и здравоохранение*. М.; 2009: 90—3.
2. Мельник В. А., Козакевич Н. В., Козловский А. А. *Таблицы оценки физического развития школьников города Гомеля*. Гомель; 2012: 3—8.

3. Саливон И. И. *Изменения физического типа населения Беларуси за последнее тысячелетие*. Минск; 2011. 172 с.

4. Хорошилкина Ф. Я., ред. *Руководство по ортодонтии*. М.; 1999: 58—136.

5. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. *Краниометрия: методика антропологических исследований*. М.; 1964. 128 с.

6. Ужумецкене И. И. *Методы исследования в ортодонтии*. М.; 1970. 180 с.

7. Щербакова Л. В. *Взаимоотношение морфометрических параметров зубных дуг с размерами челюстно-лицевой области у долихоцефалов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Волгоград; 2005. 22 с.

8. Фирсова И. В. *Кефалометрическая и типологическая характеристика строения головы саратовских женщин в возрасте 17—19 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Волгоград; 2003. 22 с.

9. Переверзев В. А. *Медицинская эстетика*. Волгоград; 1987. 240 с.

10. Гладили Ю. А. *К морфологии нижней челюсти человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Саратов; 1969. 11с.

11. Алексина Л. А., Рудкевич Л. А. *Прогрессивные тенденции эволюции человека на современном этапе*. В кн.: *Материалы IV международного конгресса по интегративной антропологии*. СПб ГМУ; 2002: 12—3.

Поступила 21.12.15.

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Кравченко Е. В. Лекарственное средство «Валсамлодин» («Академфарм») — рациональная фиксированная антигипертензивная комбинация амлодипин/валсартан / Е. В. Кравченко // *Мед. новости*.— 2016.— № 3.— С. 45—50.

Максимов М. Л. Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией / М. Л. Максимов // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 6.— С. 423—427.— Библиогр.: 26 назв.

Малиновская А. Я. Дисфункция эндотелия у женщин с артериальной гипертензией и патологическим течением климакса и возможности ее коррекции с использованием комбинированной терапии мозксиприлом и дилтиаземом / А. Я. Малиновская // *Рецепт*.— 2016.— Т. 19, № 1.— С. 59—71.— Библиогр.: 19 назв.

Морозова Т. Е. Возможности комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина // *Рос. кардиол. журн.*— 2013.— № 4.— С. 88—94.

Мохорт Т. В. Сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия: возможности комбинированной терапии с позиций ангиопротекции / Т. В. Мохорт // *Лечеб. дело*.— 2013.— № 6.— С. 9—14.— Библиогр.: 32 назв.

Напалков Д. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / Д. А. Напалков // *Рос. мед. вести*.— 2014.— Т. 19, № 3.— С. 16—21.

Немедикаментозная коррекция клинико-функциональных проявлений гипертензивной энцефалопатии у больных артериальной гипертензией / Т. А. Князева [и др.] // *Физиотерапевт*.— 2016.— № 1.— С. 41—47.— Библиогр.: 12 назв.

Огороков А. Н. *Метаболический синдром: основы рациональной терапии: пособие для врачей* / А. Н. Огороков.— Минск: Ковчег, 2015.— 79 с. (Шифр 600091).



¹Е. Л. БОГДАН, ²Ю. Г. ШАНЬКО, ²Р. Р. СИДОРОВИЧ, ³А. Л. ТАНИН, ²А. Ф. СМЕЯНОВИЧ,
³А. Н. НАЛЕДЬКО, ⁴А. С. ФЕДУЛОВ, ⁴И. Н. МОРОЗ, ³Г. В. ИЛЮКЕВИЧ, ⁵А. Ю. КОМЛИКОВ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
²РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь,
³Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
⁴Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
⁵Больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Представлен анализ эпидемиологической ситуации в мире по проблеме черепно-мозговой травмы. Обсуждаются результаты современных статистических исследований, заключающиеся в неоднозначной трактовке черепно-мозговой травмы, разнородности и ограниченности выборки. Согласно данным литературы, показатели распространенности черепно-мозговой травмы в мире составляют от 83 до 580 на 100 000 населения в год; показатели смертности населения от черепно-мозговой травмы — от 6,3 до 40,8 на 100 000 населения в год, причем эти показатели, прежде всего, зависят от качества статистической выборки.

Проведен анализ эпидемиологических показателей, характеризующих распространенность черепно-мозговой травмы в Республике Беларусь, дана оценка ее динамики. Представлена система оказания специализированной помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой в республике и ее развитие в рамках Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007—2010 гг. и Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг. Общегосударственные и отраслевые (здравоохранение) мероприятия по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с черепно-мозговой травмой обеспечили существенное улучшение результатов: уменьшение распространенности черепно-мозговой травмы на 43,4%, смертности населения от нее на 37,4%, летальности при черепно-мозговой травме среди пострадавших — на 26,8%.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, летальность, смертность, специализированная медицинская помощь, демографическая безопасность.

EPIDEMIOLOGY OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SPECIALIZED CARE ORGANIZATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The article presents an analysis of the epidemiological situation in the world concerning the traumatic brain injury (TBI). Ambiguous interpretations of TBI, the heterogeneity and small samples are the problems of modern statistical studies. According to the literature, the TBI prevalence in the world is 83 to 580 per 100 thousand population per year; mortality from TBI is 6.3 to 40.8 per 100 thousand population per year these indicators being primarily dependent on the quality of statistical sampling. The epidemiological data characterizing the TBI prevalence in the Republic of Belarus is analyzed and its dynamics is assessed. The system of providing specialized assistance to TBI victims in the Republic of Belarus and its development within the National Program of Demographic Security of the Republic of Belarus for 2007—2010 and the National Program of Demographic Security of the Republic of Belarus for 2011—2015 is presented. The complex of measures at the state and industry (health care) levels have provided the TBI prevalence reduction by 43.4%, the TBI caused mortality reduction by 37.4% among the population, the mortality reduction by 26.8% among the TBI affected persons.

Key words: traumatic brain injury, mortality, lethality, specialized medical assistance, demographic safety.

HEALTHCARE. 2016; 6: 25—33.

EPIDEMIOLOGY OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SPECIALIZED CARE ORGANIZATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. L. Bohdan, Y. G. Shanko, R. R. Sidorovich, A. L. Tanin, A. F. Smeyanovich, A. N. Naledko, A. S. Fedulov, I. N. Moroz, G. V. Ilyukevich, A. Y. Komlikov

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу важнейших медицинских и социально-экономических проблем во всем мире, поскольку она является ведущей причиной смертности и инвалидности среди людей молодого возраста.

Распространенность ЧМТ в последние десятилетия резко возросла, главным образом из-за увеличивающегося использования автотранспортных средств в развивающихся странах [14, 17, 20]. ЧМТ уже начали называть «тихой

эпидемией» из-за роста масштабов этой проблемы, низкой осведомленности общества о ее значимости и неполных эпидемиологических данных [25]. Ежегодно в мире свыше 10 млн человек умирают или госпитализируются в связи с ЧМТ [18]. В 2003 г. в США зарегистрировано около 1 565 000 случаев ЧМТ, из которых 290 000 пациентов были госпитализированы, 51 000 человек умерли [32]. В 1998 г. распространенность ЧМТ в США (численность населения 276 млн человек) оценивалась примерно в 5,3 млн новых случаев ежегодно, в Европейском Союзе (ЕС) (численность населения 330 млн человек) — около 7,8 млн [26]. На долю ЧМТ приходится 9% от общей смертности населения и около одной трети от всей смертности от внешних причин. Травмы, убийства и самоубийства являются ведущей причиной смерти в США и ЕС у лиц моложе 45 лет [38]. Финансовое бремя ЧМТ в США составляет более 60 млрд долларов США в год [39]. В то же время финансирование исследований по проблеме ЧМТ во всем мире оценивается как крайне неудовлетворительное.

Знание и понимание эпидемиологии ЧМТ имеют решающее значение для правильного распределения медицинских ресурсов и для осуществления успешных профилактических кампаний. Базисными для любых эпидемиологических исследований являются два основных показателя: заболеваемость (для травматических повреждений — распространенность) и смертность. Распространенность ЧМТ определяется как число впервые зарегистрированных случаев ЧМТ в регионе за календарный год в пересчете на 100 000 населения. Показатель распространенности зависит от критериев включения, которые зачастую разнятся между собой в различных исследованиях. Смертность от ЧМТ — это показатель числа умерших в данной популяции населения за календарный год в пересчете на 1000 или 100 000 населения. Летальность — отношение числа умерших от ЧМТ к общему числу пострадавших за календарный год [33].

В настоящее время объективные статистические данные по эпидемиологии ЧМТ в литературе представлены отрывочно, а эпидемиологические исследования чаще всего ограничены каким-либо относительно небольшим регионом или имеют существенные дефекты выборки [37]. Существует ряд факторов, обуславливаю-

щих ограничения и пробелы в наших знаниях по эпидемиологии ЧМТ.

Во-первых, это определение собственно ЧМТ. На практике путаница в терминологии относится в основном к легким формам черепно-мозговых повреждений (сотрясение головного мозга). Нередко понятие ЧМТ подменяется понятием травмы головы, включающим травмы лица, раны и ссадины и др., которые могут не сопровождаться базовым мозговым повреждением. В Республике Беларусь используются определение и классификационные схемы ЧМТ, принятые в системе здравоохранения Российской Федерации [2]. Согласно определению, ЧМТ — это повреждение механической энергией черепа и его содержимого (головной мозг, мозговые оболочки, черепные нервы и мозговые сосуды).

Во-вторых, в различных исследованиях по эпидемиологии ЧМТ критерии включения могут существенно различаться между собой: от наличия посттравматической амнезии и спутанности сознания до травматических изменений по данным КТ или наличия неврологических нарушений, оцениваемых 12 баллами и менее по шкале комы Глазго. Из числа пострадавших от ЧМТ легкой степени не все обращаются за медицинской помощью, не всегда статистические исследования учитывают случаи догоспитальной летальности, случаи спортивной травмы. Это обуславливает различия в показателях распространенности и смертности от ЧМТ, что не всегда позволяет сравнивать результаты исследований [33].

В-третьих, стандартизированный эпидемиологический мониторинг ЧМТ выполняется очень редко, а во многих странах он вообще отсутствует. В литературе представлены лишь немногие популяционные исследования. Эпидемиологические данные в основном получены ретроспективно из рутинных административных сводок. В США, например, сводные показатели центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) формируются из трех различных национальных источников: Национальной системы статистики естественного движения населения (National Vital Statistics System), Национальной базы данных выписки из стационаров (National Hospital Discharge Survey) и Национальной базы данных оказания амбулаторной помощи (National Hospital Ambulatory

Medical Care Survey). В ЕС стандартизированный эпидемиологический мониторинг ЧМТ до настоящего времени не существует. В то же время в Финляндии действует старейший в мире Общенациональный регистр заболеваемости (1967), а его данные относятся к числу наиболее надежных в рамках ЕС. В большинстве других стран мира системный анализ ЧМТ либо полностью отсутствует, либо ограничен и основывается на госпитальной статистике [33].

В-четвертых, классификационная система МКБ-10, в основном используемая в эпидемиологическом анализе ЧМТ, не предоставляет возможности для анализа степени тяжести черепно-мозговых повреждений [21].

Общепризнанно, что ЧМТ отражает тенденции социального поведения населения. По данным мировой статистики, около 60% ЧМТ являются следствием дорожно-транспортных происшествий, 20—30% — обусловлены падениями, около 10% — насилием, 10% — производственные и спортивные травмы [2, 4, 20, 33]. Чаще всего от ЧМТ страдают мужчины молодого и зрелого возраста (соотношение мужчины: женщины составляет 3:1), у детей и пожилых людей гендерные различия практически отсутствуют [28].

Во всех странах дорожно-транспортный травматизм оказывает огромную нагрузку на национальные системы здравоохранения и национальную экономику в целом. Отмечены специфические особенности дорожно-транспортного травматизма. В странах с высоким уровнем дохода потерпевшие — это, как правило, молодые взрослые водители, в то время как в странах с низким и средним уровнем дохода — это «уязвимые» участники дорожного движения: пешеходы, велосипедисты, мотоциклисты и пользователи общественного транспорта. По имеющимся данным, дорожно-транспортная смертность за последние годы увеличилась на 44% в Малайзии, на 243% — в Китае, на 383% — в Ботсване [33].

В США в 1990 г. смертность от ЧМТ при огнестрельных ранениях превысила дорожно-транспортную, причем более половины внутричерепных огнестрельных ранений были попытками самоубийства [11]. Результаты исследований свидетельствуют, что ЧМТ, обусловленные межличностным насилием, как правило, характерны для мужчин: в США 56% из них — это афро-

американцы, не состоящие в браке, имеющие в анамнезе употребление наркотиков и приводы в полицию. Имеются доказанные корреляции частоты возникновения ЧМТ с безработицей, бедностью и низким образовательным уровнем [27]. В структуре причин ЧМТ в России доминируют бытовой травматизм (40—60%), дорожно-транспортный составляет 20—30%, на долю производственного и спортивного приходится 4—12%. При этом в 2,3—3,0 раза чаще травмы возникают у лиц в состоянии алкогольного опьянения [3].

В последние годы изменилась структура травматизма в боевых условиях, что объясняется широким внедрением бронежилетов. При этом боевая ЧМТ стала доминировать, поскольку голова осталась наименее защищенной от поражений частью тела. Значительно увеличилось количество минно-взрывных повреждений по сравнению с огнестрельными [19].

Производственная ЧМТ в промышленности возникает в 45—55 раз чаще, чем в сельском хозяйстве [5]. Занижено и значение спортивной ЧМТ, которая к тому же при повторных случаях имеет кумулятивный эффект [25].

В табл. 1 представлена информация о распространенности ЧМТ в разных странах мира, однако эти данные должны трактоваться с осторожностью из-за различий в определениях травмы, разных критериев включения и ошибок выборки, о которых было сказано выше.

Эпидемиологическими исследованиями самый низкий уровень распространенности ЧМТ отмечен в Финляндии (101 случай на 100 000 населения) [24] и США (103 случая на 100 000 населения в год) [25]. Однако по другим данным, распространенность ЧМТ в США варьировала в пределах 132—367 случаев на 100 000 населения [22]. F. Tagliaberi и соавт. на основании 23 национальных и региональных эпидемиологических исследований показали, что распространенность ЧМТ в странах ЕС составила 235 на 100 000 населения в год [37]. Вариативность показателей — от 20 (только нейрохирургические случаи) до 546 (включая отчеты об амбулаторной и стационарной помощи и отчеты о догоспитальной летальности). Последний показатель согласуется с показателем 538 на 100 000 населения в США, полученным W. Rutland-Brown и соавт., по аналогичным данным отчетов об амбулаторной и стационарной помощи и отчетов о догоспитальной летально-

Распространенность ЧМТ в разных странах мира

Страна	Распространенность, на 100 000 населения в год	Автор, источник
Германия	340	R. Firsching, D. Woischneck, 2001 [16]
Дания	157—265	A. W. Engberg, T. W. Teasdale, 2001 [15]
ЕС	235	F. Tagliaferri и соавт., 2006 [37]
Италия	212—372	F. Servadei и соавт., 2002 [34]; V. Baldo и соавт., 2003 [13]
Китай	783,3—442,0 город—село	Y. D. Zhao, W. Wang, 2001 [40]
Норвегия	83—229	N. Andelic и соавт., 2008 [12]
Пакистан	50	I. A. Raja и соавт., 2001 [30]
Россия	400 310—580	А. Н. Коновалов и соавт., 1998 [2] Д. М. Овсянников и соавт., 2012 [3]
США	103—367	D. F. Kelly, D. P. Becker, 2001 [22]; J. Langlois и соавт., 2006 [25]
Украина	400—420	М. Э. Поліщук и соавт., 2002 [6]
Финляндия	101	S. Koskinen, H. Alaranta, 2008 [24]
Швеция	354—546	J. Stycke и соавт., 2007 [35];
ЮАР	316	V. Nell, D. S. Brown, 1991 [29]

сти [32]. Диапазон от 212 до 372 случаев ЧМТ на 100 000 населения в год установлен рядом исследований из Италии, но они характеризовались различными критериями включения [13, 34]. Были выявлены значительные межрегиональные различия, например: распространенность ЧМТ в северной Швеции составила 354 на 100 000 населения в год, а в западной Швеции — 546 [35]; частота ЧМТ в сельских районах Норвегии — 229, в Осло — 83,3 на 100 000 населения в год [12].

В Российской Федерации получение корректных эпидемиологических данных по ЧМТ связано с большими трудностями, которые обусловлены различной подчиненностью лечебных учреждений — муниципальной и федеральной. В основе статистических данных лежат исследования 1986—1990 гг. по программе С.09 «Травма центральной нервной системы», в которых установлена средняя частота ЧМТ около 400 случаев на 100 000 населения в год, из них более чем у 8% была тяжелая травма [2]. За последние годы эпидемиологическая ситуация по черепно-мозговому травматизму ухудшилась и распространенность ЧМТ составила от 310 до 580 случаев на 100 000 населения в год [3]. В Украине частота возникновения ЧМТ, по данным литературы, ежегодно составляет в разных регионах в среднем 400—420 случаев на 100 000 населения в год [6].

Учитывая значительные отклонения в методах выборки и отсутствие стандартизации эпидемиологических исследований по ЧМТ, сопоставление показателей смертности между раз-

личными исследованиями затруднительно, интерпретировать их нужно с большой осторожностью [33]. Данные о смертности от ЧМТ в разных странах мира представлены в табл. 2.

В США отмечено снижение смертности от ЧМТ с 24,6 до 17,5 на 100 000 населения в год за период с 1997 г по 2003 г. [32]. Средний показатель смертности в ЕС составил около 15 на 100 000 населения в год, он колеблется от 5,2 во Франции (госпитальная летальность после тяжелой ЧМТ) до 24,4 на 100 000 населения в год в Италии (учитывалась догоспитальная и госпитальная летальность в одной из провинций) [37]. Стандартизованный показатель смертности в Австрии составил 40,8 на 100 000 населения в год [31]. В скандинавских странах он варьировал от 9,5 в Швеции до 21,2 в Финляндии [36]. Трудно интерпретировать результаты статистических исследований в Китае [40]. При очень высоких показателях распространенности ЧМТ — 783,3 для городов и 442 для сельской местности на 100 000 населения в год — смертность составила соответственно 6,3 и 9,7 на 100 000 населения. Это указывает на серьезные отклонения в выборке и необъективный подход к оценке показателей смертности [33].

По данным российских источников литературы, показатель смертности населения от ЧМТ значительно варьирует — от 20 до 66 на 100 000 населения, что объясняется авторами разным контингентом обследованных пациентов [1, 10]. В Украине смертность от ЧМТ составляет 24 на 100 000 населения в год. В сред-

Таблица 2

Смертность от ЧМТ в разных странах мира

Страна	Смертность, на 100 000 населения в год	Автор, источник
Австрия	40,8	A. Rosso и соавт., 2007 [31]
Бразилия	26,2—39,3	M. S. Koizumi и соавт., 2000 [23]
Германия	11,5	R. Firsching, D. Woischneck, 2001 [16]
Дания	11,5	T. Sundstrom и соавт., 2007 [36]
ЕС	24,4	F. Tagliaferri и соавт., 2006 [37]
Китай	6,3 (город) — 9,7 (село)	Y. D. Zhao, W. Wang, 2001 [40]
Норвегия	10,4	T. Sundstrom и соавт., 2007 [36]
Россия	20—66	Д. М. Овсянников и соавт., 2012 [3]
США	24,6—17,5 (1979—2003)	W. Rutland-Brown и соавт., 2006 [32]
Украина	24	Е. Г. Педаченко и соавт., 2009 [4]
Финляндия	21,2	T. Sundstrom и соавт., 2007 [36]
Швеция	9,5	T. Sundstrom и соавт., 2007 [36]

нем 59% пострадавших умирают на догоспитальном этапе, 41% — в стационаре [4].

Белорусская нейрохирургия насчитывает уже более 65 лет своей истории. Однако ранее эпидемиологии ЧМТ в республике уделялось недостаточно внимания. В то же время за этот период были защищены несколько диссертаций, посвященных разработке методов лечения острых и хронических травматических внутричерепных гематом (Н. Н. Волковец, Н. И. Рожанец, Р. А. Куприяненко и др.). Значительный вклад в развитие учения о ЧМТ внесли работы А. С. Федулова (1984; 1996), посвященные изучению патогенеза и разработке методов лечения очаговых ушибов головного мозга [8, 9].

Министерством здравоохранения Республики Беларусь была отмечена социальная значимость проблемы ЧМТ и необходимость ее решения, в связи с чем приказом ректора Белорусского ордена Трудового красного знамени института усовершенствования врачей № 184 от 04.04.2000 создан курс нейрохирургии под руководством профессора А. Ф. Смяновича, основной задачей которого было обучение по вопросам ЧМТ.

Министерство здравоохранения сформулировало доктрину оказания специализированной медицинской помощи пациентам с черепно-мозговыми повреждениями в Республике Беларусь, которая отличалась от существующих в странах СНГ. Согласно этой доктрине, хирургическая помощь пациентам с ЧМТ должна быть оказана в максимально короткие сроки силами специалистов территориальных учреждений здравоохранения. В поддержку этой доктрины в Белорусской медицинской академии последипломного образования на курсах повышения

квалификации «Черепно-мозговая травма» начиная с 2000 г. было подготовлено свыше 500 врачей хирургов, ортопедов-травматологов и анестезиологов-реаниматологов для больниц городского, районного, межрайонного и областного звена. Помимо этого, с 2012 г. по 2014 г. проведено 15 выездных семинаров в регионах республики, которые прослушали свыше 1500 специалистов.

Рядом Указов Президента Республики Беларусь, в том числе № 483 от 13.10.2014 внесены изменения и дополнения в Указ № 551 от 28.11.2005 «О мерах по повышению безопасности дорожного движения». Изменения направлены на повышение безопасности дорожного движения и совершенствование норм Правил дорожного движения с учетом практики их применения.

Указом Президента Республики Беларусь № 35 от 26.03.2007 с целью стабилизации демографической ситуации и формирования предпосылок демографического роста утверждена Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2007—2010 гг.

Указом Президента Республики Беларусь № 357 от 11.08.2011 утверждена Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг.

В рамках их реализации в республике осуществлялось техническое переоснащение хирургических, травматологических отделений районных и городских больниц для проведения хирургических вмешательств по поводу черепно-мозговых повреждений в соответствии с международными стандартами, а также нейрохирургических отделений городских, областных больниц и больниц скорой медицинской помощи

щи. Была отрегулирована система оказания специализированной помощи пациентам с ЧМТ. В республике создана сеть учреждений здравоохранения, оснащенных аппаратами КТ и МРТ, обеспечивающая интраскопическую диагностику ЧМТ в числе прочих заболеваний. Согласно составленной «дорожной карте» оказания специализированной помощи пациентам с ЧМТ, почти во всех регионах республики появилась возможность проведения интраскопической диагностики в зоне 70-километровой доступности. Во всех областных центрах и Минске создана сеть нейрореанимационных отделений. В отделениях анестезиологии и реанимации областного и межрайонного уровня налажена система мониторинга внутричерепного давления и дренирования ликвора при внутричерепной гипертензии. Приказом Министра здравоохранения Республики Беларусь № 1110 от 24.09.2012 утверждена Инструкция о порядке организации оказания медицинской помощи пациентам с ЧМТ, основанная на принципах доказательной медицины и мировом опыте ее лечения [7]. Как и ранее, в соответствии с инструкцией, все пациенты с установленным диагнозом ЧМТ любой степени подлежат госпитализации и стационарному лечению в отделениях хирургического профиля. Это существенно упрощает учет пациентов и эпидемиологический контроль.

Таким образом, за последние 15 лет в республике осуществлен ряд мероприятий государственного и отраслевого (здравоохранение) уровня, способствующих улучше-

нию демографической ситуации, связанной с ЧМТ.

Эпидемиологические показатели, характеризующие ЧМТ в Беларуси, представлены в табл. 3.

В рамках Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007—2010 гг. и Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг. был проведен анализ состояния проблемы ЧМТ в республике. Показатели распространенности и смертности от ЧМТ среди населения Республики Беларусь за 2010—2014 гг. приведены в табл. 4.

В Республике Беларусь за последние 5 лет сложилась устойчивая тенденция общего уменьшения числа ЧМТ. Если в 2010 г. распространенность ЧМТ составляла 362,3 на 100 000 населения (34 350 зарегистрированных случаев), то в 2013 г. и 2014 г. соответственно 201,4 (19 051 случай зарегистрированных ЧМТ) и 205,0 (19 413 зарегистрированных случаев) на 100 000 населения. С 2010 г. по 2014 г. распространенность ЧМТ уменьшилась на 43,4%, средний темп убыли составил –13,9%.

С 2010 г. по 2014 г. смертность от ЧМТ снизилась на 37,4% с 19,8 случаев (1872 умерших) до 12,4 случаев (1171 умерший) на 100 000 населения. Средний уровень смертности за 5-летний период составил 16,5 случая на 100 000 населения, средний темп убыли достигал –11,04%.

Летальность при ЧМТ среди пострадавших с 2011 г. по 2014 г. уменьшилась на 26,8% (с 8,2

Таблица 3

Характеристика ЧМТ в Республике Беларусь по данным Национального статистического комитета (Белстат)

Показатель по ЧМТ	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Всего случаев ЧМТ	23 440	21 564	19 051	19 413
Число пострадавших, на 100 000 населения	247,3	227,7	201,4	205,0
Число умерших от ЧМТ	1919	1464	1378	1171
Смертность населения от ЧМТ, на 100 000 населения	20,2	15,5	14,6	12,4
Летальность от ЧМТ:				
общая, %	8,2	6,8	7,2	6,0
до госпитализации, абс. (%)	1334 (69,5)	982 (67,1)	715 (51,9)	474 (40,5)
в стационарах, абс. (%)	585 (30,5)	482 (32,9)	663 (48,1)	697 (59,5)
Количество прооперированных пациентов	7033	6940	5317	6061
Хирургическая активность, %	31,8	33,7	29,0	32,0
Умерло в стационарах:				
после операций, абс. (%)	365 (62,4)	297 (61,6)	533 (84,2)	567 (81,3)
без операции, абс. (%)	220 (37,6)	185 (38,4)	130 (15,8)	130 (18,7)
Летальность в стационарах:				
общая, %	8,7	7,1	7,5	6,0
после операции, %	5,2	4,3	10,0	9,4

Таблица 4

Распространенность и смертность от ЧМТ среди населения Республики Беларусь за 2010—2014 гг.

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Средний уровень	Средний темп убыли, %
Количество зарегистрированных случаев)	Распространенность (на 100 000 населения)						
	362,3	247,3	227,7	201,4	205,0	248,7	-13,9
Показатель наглядности, %	100	68,3	62,8	55,6	56,6	—	—
Количество умерших	Смертность (на 100 000 населения)						
	19,8	20,2	15,5	14,6	12,4	16,5	-11,04
Показатель наглядности, %	100	102,0	78,3	73,7	62,6	—	—

до 6,0 случаев на 100 человек, пострадавших от ЧМТ), а средний уровень летальности среди пострадавших от ЧМТ составил 7,0%, средний темп убыли — -9,9%. Необходимо отметить, что уменьшение летальности при ЧМТ среди пострадавших сопровождалось ее снижением как до госпитализации, так и в стационарах (табл. 5).

С 2011 г. по 2014 г. летальность от ЧМТ до госпитализации уменьшилась на 23,7% с 8,0 до 6,1 случая на 100 человек, пострадавших от ЧМТ. За анализируемый период средний уровень летальности до госпитализации среди пострадавших от ЧМТ составил 6,9%, средний темп убыли — -8,6%. Уменьшение данного показателя в значительной степени обус-

ловлено уменьшением общего числа пострадавших (почти на 43,4%), что связано с общегосударственными мероприятиями по профилактике травматизма.

С 2011 г. по 2014 г. общая летальность от ЧМТ в стационарах снизилась на 31,1% с 8,7 до 6,0 случая на 100 госпитализированных пострадавших от ЧМТ. За анализируемый период средний уровень летальности от ЧМТ в стационарах составил 7,3%, средний темп убыли — -11,6%. Уменьшение общей летальности от ЧМТ в стационарах обусловлено улучшением качества оказания специализированной помощи пострадавшим от ЧМТ. Средний уровень хирургической активности составил 31,8%, средний темп прироста — 0,2%. Пос-

Таблица 5

Летальность от ЧМТ среди пострадавших

Показатель	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Средний уровень	Средний темп убыли (прироста), %
Летальность от ЧМТ (число умерших на 100 пострадавших), %	8,2	6,8	7,2	6,0	7,0	-9,9
Показатель наглядности, %	100	82,9	87,8	73,2	—	—
Летальность от ЧМТ до госпитализации (на 100 пострадавших), %	8,0	6,6	7,0	6,1	6,9	-8,6
Показатель наглядности летальности от ЧМТ до госпитализации, %	100	82,5	87,5	76,3	—	—
Показатель наглядности общего числа пострадавших от ЧМТ, %	100	88,4	61,1	46,6	—	—
Летальность от ЧМТ в стационарах (на 100 госпитализированных)	8,7	7,1	7,5	6,0	7,3	-11,6
Показатель наглядности летальности от ЧМТ в стационарах, %	100	81,6	86,2	68,9	—	—
Летальность от ЧМТ послеоперационная (на 100 оперированных), %	5,2	4,3	10,0	9,4	7,2	+21,8
Показатель наглядности послеоперационной летальности от ЧМТ, %	100	82,7	192,3	180,7	—	—
Хирургическая активность, %	31,8	33,7	29,0	32,0	31,8	+0,2
Показатель наглядности хирургической активности, %	100	105,9	91,2	100,6	—	—

Таблица 6

Характеристика умерших от ЧМТ в Беларуси на догоспитальном и госпитальном этапах

Умершие от ЧМТ	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Общее количество	1919	1464	1378	1171
В том числе:				
до госпитализации	1334 (69,5%)	982 (67,1%)	715 (51,9%)	474 (40,5%)
в стационарах:	585 (30,5%)	482 (32,9%)	663 (48,1%)	697 (59,5%)
после операции	365 (62,4%)	297 (61,6%)	533 (84,2%)	567 (81,3%)
без операции	220 (37,6%)	185 (38,4%)	130 (15,8%)	130 (18,7%)
До госпитализации/в стационарах	2,3/1	2,0/1	1,1/1	0,68/1

леоперационная летальность достигала 7,2% при средних темпах прироста +21,8%. Рост послеоперационной летальности обусловлен поступлением в стационары более тяжелого контингента пострадавших из-за снижения уровня догоспитальной летальности.

Необходимо отметить, что за анализируемый период изменилась структура умерших от ЧМТ. В 2011 г. преобладали умершие до госпитализации, удельный вес которых составил 69,5% (1334 из 1919). В среднем на 1 умершего от ЧМТ в стационарах приходилось 2,3 умерших на догоспитальном этапе. В 2014 г. удельный вес умерших до госпитализации составил 40,5%, а соотношение числа умерших на догоспитальном и госпитальном этапе достигало 0,68:1 (табл. 6).

В последние годы в Республике Беларусь и развитых странах смертность от тяжелой ЧМТ значительно уменьшилась. Снижение смертности и инвалидности после ЧМТ считается совокупным результатом профилактических мероприятий и улучшения системы организации медицинской помощи. К наиболее результативным профилактическим мероприятиям относят медицинское просвещение и реализацию единого кодекса безопасности дорожного движения (строгое ограничение по содержанию алкоголя в крови, обязательное использование ремней безопасности и специальных детских сидений, жесткое соблюдение скоростного режима движения, обязательное использование шлемов мотоциклистами и др.). Организационные медицинские мероприятия — это совершенствование системы скорой медицинской помощи, травматологической и анестезиолого-реаниматологической службы, повышение доступности КТ и внедрение рекомендаций по лечению ЧМТ, основанных на принципах доказательной медицины. Анализ представленных результатов

свидетельствует о том, что эффект профилактических мероприятий в уменьшении бремени ЧМТ, вероятно, намного выше, чем какие-либо совершенствования медицинских методов лечения [33].

Таким образом, общегосударственные и отраслевые (здравоохранение) мероприятия по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ЧМТ, в том числе в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007—2010 гг. и Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг. продемонстрировали существенное улучшение результатов: уменьшение распространенности ЧМТ на 43,4%, смертности населения — на 37,4%, летальности среди пострадавших — на 26,8%.

Контактная информация:

Шанько Юрий Георгиевич — профессор, д. м. н., зам. директора по научной работе.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии.

220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; сл. тел. (8-017) 267-16-95.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каримов Р. Х., Данилов В. И., Панкова В. П. *Неврологический вестник*. 2006. Вып. 1—2: С. 43—8.
2. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А., ред. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. Т. 1. М.; 1998.
3. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубашвили А. И. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; Т. 8(3): 777—85.
4. Педаченко Е. Г., Шлапак И. П., Гук А. П., Пилипенко М. Н. *Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи*. К.; 2009.
5. Победенный А. Л. *Український нейрохірургічний журнал*. 2011; 3: 32—5.
6. Поліщук М. Э., Марков О. В., Гайдасв Ю. О. *та ін. Укр. нейрохірург. журн.* 2002; 4: 44—8.
7. Приказ Министра здравоохранения от 24.09.2012 № 1110 «Об утверждении Инструкции о порядке организации оказания медицинской помощи пациентам с черепно-мозговой травмой».

8. Федулов А. С. Клинико-диагностическое значение перекисного окисления липидов и активации протеолиза у больных с черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1984.
9. Федулов А. С. Очаговые травматические повреждения головного мозга: клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов в комплексном лечении: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Минск; 1996.
10. Хасаншин Э. М. Эпидемиология травмы черепа и головного мозга, организация медицинской помощи пострадавшим (на примере г. Благовещенска Амурской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
11. Aarabi B., Alden T. D., Chestnut R. M., et al. *J. Trauma*. 2001; 51 (Suppl.): S1—86.
12. Andelic N., Sigurdardottir S., Brunborg C., et al. *Neuroepidemiology*. 2008; 30: 120—8.
13. Baldo V., Marcolongo A., Floreani A., et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2003; 18: 1059—63.
14. Cole T. B. *Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually*. *JAMA*. 2004; 291: 2531—2.
15. Engberg A. W., Teasdale T. W. *Eur. J. Epidemiol.* 2001; 17: 437—42.
16. Firsching R., Woischneck D. *World J. Surg.* 2001; 25: 1221—3.
17. Ghajar J. *Lancet*. 2000; 356: 923—9.
18. *Global Health Statistics, 2007, 3rd ed.* Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: // <http://www.who.int/whosis/en>.
19. Hayward P. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 200—1.
20. Hyder A. A., Wunderlich C. A., Puvanachandra P. *Neuro Rehabil.* 2007; 22: 341—53.
21. Jennett B. J. *Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1996; 60: 362—9.
22. Kelly D. F., Becker D. P. *World J. Surg.* 2001; 25: 1179—85.
23. Koizumi M. S., Lebrao M. L., Mello-Jorge M. H., et al. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2000; 58: 81—9.
24. Koskinen S., Alaranta H. *Brain Inj.* 2008; 22: 205—14.
25. Langlois J. A., Rutland-Brown W., Wald M. M. *J. Head Trauma Rehabil.* 2006; 21: 375—8.
26. Lopez A. D., Murray C. C. *Nat. Med.* 1998; 4: 1241—3.
27. Meel B. L. J. *Trauma*. 2004; 57: 125—9.
28. Mushkudiani N. A., Engel D. C., Steyerberg E. W., et al. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 259—69.
29. Nell V., Brown D. S. *Soc. Sci. Med.* 1991; 33: 289—96.
30. Raja I. A., Vohra A. H., Ahmed M. *World J. Surg.* 2001; 25: 1230—7.
31. Rosso A., Brazinova A., Janciak I., et al. *Wien Klin. Wochenschr.* 2007; 110: 29—34.
32. Rutland-Brown W., Langlois J. A., Thomas K. E., et al. *J. Head Trauma Rehabil.* 2006; 21: 544—8.
33. Schouten J. W., Maas A. I. R. *Epidemiology of Traumatic Brain Injury*. Available at: <http://clinicalgate.com/epidemiology-of-traumatic-brain-injury>.
34. Servadei F., Antonelli V., Betti L., et al. *J. Neurosurg. Sci.* 2002; 46 (3—4): 111—9.
35. Styrke J., Stalnacke B. M., Sojka P., et al. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 1425—36.
36. Sundstrom T., Sollid S., Wentzel-Larsen T., et al. *J. Neurotrauma*. 2007; 24: 147—153.
37. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2006; 148: 255—68.
38. Thornhill S., Teasdale G. M., Murray G. D., et al. *BMJ*. 2000; 320: 1631—5.
39. Thurman D. J. *Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions*. New York: Wiley & Sons. 2001: 1193—202.
40. Zhao Y. D., Wang W. *World J. Surg.* 2001; 25: 1202—4.



А. В. СОЛНЦЕВА

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изложены современные подходы к первичной профилактике ожирения, основанные на рекомендациях ВОЗ и Консенсуса (2005) по предупреждению избыточной массы тела в детской популяции. Приведены целевые точки и рекомендуемые меры для предупреждения развития ожирения у детей на национальном, территориальном и индивидуальном уровнях вмешательства.

Ключевые слова: детское ожирение, первичная профилактика, целевые точки, питание, физическая активность.

PRIMARY PREVENTION OF CHILDISH OBESITY

Up-to date approaches to the obesity primary prevention based on the WHO and Consensus (2005) recommendations for preventing the body overweight in the childish population are presented in the review. The target points and recommended actions for preventing the childish obesity at the national, regional, and individual levels are listed.

Key words: childish obesity, primary prevention, target points, nutrition, physical exercises.

HEALTHCARE. 2016; 6: 34—40.

PRIMARY PREVENTION OF CHILDISH OBESITY

A. V. SOLNTSEVA

За последние три десятилетия отмечено увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения в детской популяции. По данным национальных эпидемиологических исследований, от 10 до 40% детей в индустриальных странах имеют избыточную массу тела, 15% страдают ожирением [1—4], которое является одним из главных факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа, кардиоваскулярных нарушений, некоторых видов рака (например, прямой и ободочной кишки, почки, пищевода) [5]. Кроме отрицательного воздействия на физическое здоровье ребенка, активно обсуждается влияние избыточной массы тела на его психический статус. По мнению ряда авторов, у детей с ожирением отмечаются выраженные психологические и эмоциональные проблемы, которые являются следствием социальной изоляции [6—9]. Такие дети менее заметны в социуме, имеют меньший круг дружеских связей по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. Они стереотипно воспринимаются обществом как нездоровые, неуспевающие в школе, неумелые, с отсутствием гигиенических навыков, ленивые. Наличие этих социальных проблем рассматривается в качестве предикторов краткосрочных и долгосрочных психологических последствий, включающих

низкую самооценку, ухудшение качества жизни, высокий процент депрессий и суицидальных попыток [6—9].

Рамочная программа помощи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), разработанная в 2008 г. для реализации Глобальной стратегии в области здоровья, направлена на улучшение рациона питания и моделей физической активности детей, именно тех двух ведущих составляющих, которые являются основными факторами риска развития неинфекционных заболеваний [10]. Приоритет отдается популяционной профилактике детского ожирения, которая призвана быть комплексной, включающей создание благоприятной окружающей среды, разработку и проведение поддерживающей стратегии в сферах экономики, социальной политики и здравоохранения, выполнение мониторинга и оценки эффективности стратегии, дальнейшие научные исследования. Необходимо отметить, что ни одна отдельно взятая мера вмешательства не в состоянии предупредить ожирение в детской популяции ввиду сложности и многообразия его детерминант.

Ведущим направлением в сфере охраны здоровья по профилактике детского ожирения является комплекс мероприятий, имеющий три целевых уровня воздействия: 1) популяцион-

ный; 2) семейный и групповой; 3) индивидуальный — в группах риска по развитию избыточной массы тела и осложненных форм ожирения [11].

Первичная профилактика ожирения у детей состоит из мер по модификации образа жизни (табл. 1), включая рекомендации по питанию и физической активности (ФА) [12, 13].

Первичную популяционную профилактику детского ожирения необходимо проводить поэтапно на национальном и территориальном уровнях с привлечением министерств образования, спорта, здравоохранения, промышленности, средств массовой информации (СМИ); с учетом социальных и культурных особенностей, экономических условий развития страны. Предложенная ВОЗ система реализации мер по профилактике неинфекционных заболеваний с акцентом на рацион питания и ФА состоит из базового, расширенного и желательного этапов. Национальный базовый уровень включает разработку и утверждение правительством государственной политики в области питания, соответствующей Глобальной стратегии: устойчивые многосекторальные меры по снижению потребления жиров и соли (приоритет — йоди-

рованной соли), увеличение в рационе доли овощей и фруктов; проведение оценки воздействия государственной политики на здоровье нации (например, в области транспорта, городского планирования, налогообложения, борьбы с загрязнением окружающей среды). В базовый этап мероприятий на индивидуальном уровне входят принятие и использование стандартного комплекса руководств по мониторингу приоритетных неинфекционных заболеваний (сахарный диабет и артериальная гипертензия), наличие системы последовательного и качественного соблюдения клинических протоколов, клинический аудит оказываемой медицинской помощи.

Профилактика детского ожирения предусматривает раннее вмешательство, начиная с пренатального периода, и постоянное ее проведение на протяжении жизни. В табл. 2 представлены основные рекомендации ВОЗ (2010) и положения Консенсуса (2005) по предупреждению избыточной массы тела и ожирения в детской популяции [11, 14].

При первичной профилактике детского ожирения ведущей с точки зрения эффективности

Таблица 1

Целевые точки первичной профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей

Цель	Рекомендации
Индекс массы тела (ИМТ)	
<85-й перцентили	Сохранение ИМТ для предупреждения ожирения
85—95-я перцентили	Сохранение массы тела (дошкольники) или постепенное снижение (школьники) до ИМТ <85-й перцентили
>95-й перцентили	Постепенное снижение массы тела (0,5—1 кг/мес) до достижения критерия ИМТ <85-й перцентили
Питание	
Нормальная масса тела Желаемый липидный профиль Нормальное артериальное давление	Оценка характера питания при каждом визите к врачу Определение энергетической ценности питания (пищевые протоколы/дневники) Включение в рацион фруктов, овощей, злаков, клетчатки, рыбы, нежирных сортов мяса Ограничение продуктов, богатых жирами (<10% от калорийности пищи в день), холестерином (<300 мг/сут) Ограничение потребления соли (<5—6 г/сут) Ограничение потребления сахара, сладких напитков (включая фруктовые соки) Ограничение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом
ФА	
Ежедневная ФА Ограничение пассивного времяпровождения	Оценка ФА при каждом визите к врачу Рекомендуется ФА средней (умеренной) и высокой интенсивности (аэробная) не менее 60 мин/день ФА свыше 60 мин/день дает дополнительные преимущества для здоровья Большая часть ФА должна быть в виде аэробной нагрузки ФА высокой интенсивности, включая упражнения по укреплению мышц и костных тканей, следует заниматься как минимум 3 раза в неделю Снижение времени, затрачиваемого на просмотр телевизора, видеоигры, работу с компьютером и т. д. (не более 2 ч/сут)
Отказ от курения, приема алкоголя	

Рекомендуемые меры по профилактике детского ожирения

Беременные женщины
Нормализация ИМТ до беременности
Отказ от курения
Умеренная ФА (по переносимости)
Контроль гликемии, выявление гестационного сахарного диабета
Дети грудного возраста
Грудное вскармливание не менее 3 мес жизни
Позднее введение прикорма и сладких напитков
Домашняя (семейная) среда
Определенное место и время питания членов семьи
Регулярность приема пищи, наличие завтрака обязательно
Больше фруктов в семейном рационе
Ограничение просмотра телевизора во время еды
Использование в сервировке маленьких тарелок, обязательная уборка еды со стола после приема пищи
Ограничение приема пищи, содержащей большое количество углеводов (сладости), жиров, газированных напитков
Ограничение времени просмотра телевизионных программ, видеоигр
Ограничение карманных денег, используемых на суррогатную пищу
Школа
Ограничение продажи сладостей и чипсов
Большой выбор здоровой пищи в столовых, ниже цены
Установка источников с питьевой водой
Обучение учителей базовым вопросам здорового питания и ФА
Постоянное обучение учеников, начиная с начальных классов, вопросам питания и здорового образа жизни
Введение минимальных стандартов ФА: 30–45 мин занятий 2–3 раза в неделю
Поощрение «пеших школьных автобусов»
Гражданское общество и неправительственные организации
Создание и поддержание среды по повышению возможностей семейных игр и занятий для детей всех возрастов
Программы повышения уровня ФА: ограничение пользования лифтом, пропаганда прогулок пешком
Социальный маркетинг: расширение информации о возможности покупки и приготовления здоровой пищи (с учетом национальных особенностей)
Здравоохранение
Объяснение биологического и генетического (неконтролируемое) влияния на развитие ожирения
Разработка и внедрение возрастных норм показателей массы тела
Подход к ожирению как к болезни с целью выработки рекомендаций по диагностике, ведению пациентов, приверженности лечению, оценки эффективности терапии
Индустрия
Введение возрастной маркировки продуктов питания для детей
Использование средств СМИ для рекламы здорового питания, пропаганды обязательного завтрака и регулярных приемов пищи
Введение этикеток с информацией о пищевых качествах на продуктах быстрого питания
Государственный (правительственный) уровень
Определение ожирения как болезни
Поиск новых путей создания программ по здоровому образу жизни, включая изменение налога на продукты питания и алкоголь
Реализация программ по достаточному потреблению свежих фруктов и овощей
Обеспечение финансовых инвестиций в производство здоровых продуктов питания и проведение информационно-просветительской работы в отношении их потребления
Проведение благоприятной политики в области транспорта, городского планирования, борьбы с загрязнением окружающей среды, налогообложения
Утверждение государственных стандартов маркетинга нездоровых продуктов питания (с высокой калорийностью, большим содержанием насыщенных жиров, соли, сахара), ориентированного на детей

ти является домашняя среда. Рекомендуемый объем вмешательства основан на готовности семьи изменить существующий стереотип образа жизни и включает следующие положения:

- употребление не менее 5 фруктов и овощей в день;
- ограничение или исключение напитков с высоким содержанием сахара (включая фруктовые соки);

— ограничение времени просмотра телевизора и компьютерных игр до 2 ч/сут; отсутствие телевизора в комнате ребенка; запрет на просмотр телевизора детям младше 2 лет;

— обеспечение физической активности средней интенсивности не менее 60 мин/сут, высокой — не менее 30 мин/сут.

Основу ежедневной ФА ребенка должны составлять аэробные нагрузки. ФА высокой интенсивности, в том числе упражнениям по укреплению мышечной и костной тканей, должны быть посвящены минимум три занятия в неделю. Для малоактивных детей рекомендуется постепенное наращивание физической нагрузки. Целесообразно начинать с кратковременных занятий, постепенно увеличивая их продолжительность, частоту и интенсивность.

Основным компонентом первичной профилактики детского ожирения являются рекомендации по питанию: определение суточной калорийности в зависимости от вида двигательной активности, возрастное содержание жиров, растительных волокон и соли (табл. 3), выделение рекомендуемых и ограниченных групп продуктов (табл. 4) [12, 14].

Обязательными рекомендациями по пищевому поведению для всех членов семьи ребенка являются:

— ежедневный завтрак;

— ограничение потребления еды вне дома, включая еду на вынос и продукты быстрого питания;

— совместные семейные обеды (ужины) не менее 5—6 раз в неделю;

— контроль за питанием ребенка («содержимое обеденных пакетов»), введение строгих

правил в отношении карманных денег и суррогатной пищи.

Таким образом, основной целью первичной профилактики детского ожирения является возрастное увеличение массы тела, соответствующее показателям роста ребенка (пропорционально возрасту).

Сложность проведения мероприятий по первичной профилактике ожирения у детей заключается в разнице диагностических подходов к выявлению избыточной массы тела. Это затрудняет сравнительную оценку распространенности ожирения в детской популяции и эффективность профилактических и терапевтических вмешательств. ВОЗ рекомендует оценивать избыточную массу тела и ожирение с использованием ИМТ. Интерпретация его значений у детей, в отличие от взрослых, имеет возрастные и половые особенности. Термин «ожирение» используется при показателях ИМТ ребенка, превышающих 95-ю перцентиль для данного возраста и пола. Величины индекса, соответствующие интервалу от 85-й до 95-й перцентили, указывают на наличие избыточной массы тела или риска развития ожирения. Для обеспечения валидности рекомендована разработка национальных нормативных шкал по оценке ИМТ, учитывающих возраст и пол ребенка. Недопустимо разрабатывать нормативы по смешанным группам по полу или возрасту, включать в новую базу данных результаты прежних скрининговых обследований [15]. Следует учитывать, что в разных регионах даже одной страны антропометрические показатели у детей зависят от климатогеографических, социальных условий, национальных традиций

Таблица 3

Рекомендации по здоровому питанию для детей (суточный рацион)

Показатель	Возраст, лет				
	1	2–3	4–8	9–13	14–18
Килокалории в сутки:					
девочки	900	1000	1200	1600	1800
мальчики	900	1000	1400	1800	2200
Содержание жиров, %	30–40	30–35	25–35	25–35	25–35
Клетчатка*, г:					
девочки	19	19	25	26	29
мальчики	19	19	25	31	38
Натрий, мг:					
девочки	<1500	<1500	<1900	<2200	<2300
мальчики	<1500	<1500	<1900	<2200	<2300

Примечание. Калорийность рассчитана с учетом малоподвижного образа жизни; при умеренной ФА калорийность увеличивают на 0—200 ккал, при активной ФА — на 200—400 ккал.

*Содержание клетчатки — минимум 14 г/100 ккал.

Таблица 4

Суточное количество и калорийность основных групп продуктов в зависимости от пола, возраста и питания ребенка

Продукты	Возраст, лет						
	4—6	7—9	10—12	13—14		15—18	
				девочки	мальчики	девочки	мальчики
Энергетическая потребность, ккал	1450	норма/сниж. 1800/1450	норма/сниж. 2150/1750	норма/ сниж. 2200/1800	норма/ сниж. 2500/2200	норма/ сниж. 2400/2000	норма/ сниж. 2800/2500
Рекомендуемые продукты питания (≥90% общей потребности)							
Преимущественное потребление							
Напитки, мл	800	900/900	1000/1000	1200/1200	1300/1300	1400/1400	1500/1500
Хлеб, злаковые, г	170	200/180	250/225	250/225	300/270	280/250	350/315
Картофель, г	130	150/135	180/160	200/180	250/225	230/205	280/250
Овощи, г	200	220/200	250/225	260/230	300/270	300/270	350/315
Фрукты, г	200	220/200	250/225	260/230	300/270	300/270	350/315
Рекомендуемые продукты питания (≥90% общей потребности)							
Умеренное потребление							
Молочные продукты, мл (г)	350	400/ 360	420/ 380	425/380	450/400	450/400	500/450
Мясо, колбаса, г	40	50/45	60/50	65/60	75/68	75/68	70/63
Яйца, шт./нед	2	2/1,5	2—3/1,5—2	2—3/2,5	2—3/1,5	2—3/2,5	2—3/2,5
Рыба, г/нед	100	150/135	180/160	200/180	200/180	200/180	200/170
Рекомендуемые продукты питания (≥90% общей потребности)							
Ограниченное потребление							
Масло, маргарин, растительное масло, г	25	30/15	35/18	35/18	40/20	40/20	45/23
Ограниченные продукты питания (≤10% общей потребности)							
Обогащенные жиром и сахаром, г	40	50/25	60/30	60/30	75/38	70/35	85/43
Обогащенные сахаром, г	10	10/5	15/8	15/8	20/10	15/8	20/10

[15]. При соблюдении всех требований к разработке оценочных шкал ИМТ по методу перцентилей на выходе получается достаточно точный и удобный инструмент скринингового обследования и индивидуального мониторингования избыточной массы тела у детей [16]. Он прямо коррелирует с количеством общей жировой массы (особенно при высоких показателях индекса), зависит только от роста ребенка [15]. У детей значения ИМТ снижаются с 2 до 5—6 лет и повышаются в школьном возрасте. Эта закономерность отражает уменьшение подкожного жира и жирового депо у дошкольников. V-образная кривая индекса называется скачком ожирения. Ранний скачок ИМТ у детей рассматривается как достоверный предиктор будущего ожирения [17].

Важным аспектом работы по предупреждению детского ожирения является необходимость многопланового и многостороннего вме-

шательства (семья, школьная среда, социальное окружение). В табл. 5 представлены данные по эффективности программ по предупреждению детского ожирения (1993—2003). Они разделены на группы в зависимости от выбранной стратегии:

- 1) образовательные по питанию и ФА;
- 2) направленные на изменение ФА, но без дополнительного обучения вопросам здорового питания;
- 3) с участием родителей;
- 4) с изменением подхода к школьному питанию [18].

Оценка эффективности профилактических вмешательств включала изучение динамики ИМТ [22—27, 31] и измерение толщины кожной складки в области трицепса и лопатки в одних исследованиях [19—21, 26, 29], дополнительные измерения окружности талии и окружности талии/бедер — в других [27, 32]. Получен-

Таблица 5

Программы по предупреждению детского ожирения

Автор, источник, длительность исследования	Число детей	Возраст, лет	Компоненты программы					Эффективность
			ОП	ИП	ФА	Р	Ш	
Luerker R. V. и соавт., 1996 [19], 3 года	4019	8,7	+	–	+		+	Нет
Caballero B. и соавт., 2003 [20], 3 года	1704	7,6	+	+	+	+	+	Нет
Sallis J. F. и соавт., 1993 [21], 2 года	305	9,25	–	–	+	–		Нет
Donnelly J. E. и соавт., 1996 [22], 2 года	338	9,2	+	–	+	–	+	Нет
Gortmaker S. L. и соавт., 1999 [23], 2 года	1295	11,7	+	+	+	–	–	Девочки
Sallis J. F. и соавт., 2003 [24], 2 года	1109	–	–	–	+	+	+	Мальчики
Muller M. J. и соавт., 2001 [25], 1 год	297	5–7	+	+	+	+		Да
Sahota P. и соавт., 2001 [26], 1 год	636	7–11	+	+	+	–	+	Нет
Robinson T. N., 1999 [27], 8 мес.	192	8,9	–	+	–	–	+	Да
Neumark-Sztainer D. и соавт., 2003 [28], 8 мес.	208	9–12	+	–	+	+	–	Нет
Mo-Suwan L. и соавт., 1998 [29], 7 мес.	292	4,5	–	–	+	–	–	Да
Flores R., 1995 [30], 3 мес.	81	10–13	+	+	+	–	–	Девочки
Stolley M. R., Fitzgibbon M. L., 1997 [31], 3 мес.	65	9,9	+	+	+	+	–	Нет
Robinson T. N. и соавт., 2003 [32], 3 мес.	52	8–10	–	+	+	+	–	Нет

Примечания. ОП — образование по питанию; ИП — изменение поведения; Р — участие родителей; Ш — школьное питание.

ные результаты показали наибольшую действенность профилактических программ по снижению массы тела у детей с продолжительностью от 6 мес до 1 года. В настоящее время большое внимание уделяется комплексному подходу в профилактике ожирения, включающему кроме выполнения рекомендаций по здоровому питанию и ФА обязательное изменение образа жизни ребенка. Модификация школьной среды, в том числе улучшение выбора здоровой пищи в столовых и уменьшение количества суррогатных продуктов, не оказала достоверного влияния на изменение показателей массы тела. Сокращение продолжительности пассивной ФА, включая время просмотра телевизора, положительно повлияло на предупреждение детского ожирения. Установлено, что большую эффективность имеет обязательное включение «семейного компонента», что подтверждает ключевую роль родителей в профилактике ожирения.

Таким образом, эффективная профилактика избыточной массы тела в детской популяции представляет сложную задачу, к сожалению, не всегда решаемую. Детское ожирение является только видимой верхушкой айсберга, следствием стереотипа жизни и питания ребенка и его родителей, влияния средовых и социальных

детерминант. Наиболее обоснованными с экономических и клинических позиций подходами, направленными на устранение и минимизацию отрицательного воздействия факторов риска, являются разработка унифицированной национальной стратегии профилактики избыточной массы тела у детей с учетом условий социума; оптимальный выбор и проведение индивидуальных мероприятий для предупреждения развития ожирения и его осложненных форм.

Контактная информация:

Солнцева Анжелика Викторовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сл. тел. (8-017) 369-57-61.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rocchini A. P. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 854—855.
2. Statistics Canada. *National longitudinal survey of children and youth: childhood obesity.* <http://www.sttcan.ca/Daily/English/021012/d021018b.htm>.
3. Stunkard A. J., Berkowitz R. I., Stallings V. A., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1999.— Vol. 69.— P. 524—530.
4. Liem E. T. Sauer P. J., Oldehinkel A. J. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2008.— Vol. 162.— P. 981—988.
5. *World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: global perspective.*— Washington, DC, 2007.
6. Wardle J., Cooke L. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 19.— P. 421—440.

7. Wardle J., Williamson S., Johnson F., et al. // *Int. J. Obes.*— 2006.— Vol. 30.— P. 634—643.
8. Walpole B., Dettmer E., Morriongiello B., et al. // *BMC Public Health.*— 2011.— Vol. 459.— doi: 10.1186/1471-2458-11-459.
9. Jansen I. // *Pediatrics.*— 2004.— Vol. 113.— P. 1187—1194.
10. World Health Organization. *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.* http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html.
11. Speiser P. W., Rudolf M. C., Anhalt H., et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 1871—1887.
12. Williams C. L. // *Primary and Secondary Preventive Nutrition* / Eds A. Bendich, R. J. Deckelbaum.— N. Y., 2001.— P. 185—204.
13. Freedman D. S., Dietz W. H., Srinivasan S. R., et al. // *Pediatrics.*— 1999.— Vol. 103.— P. 1175—1182.
14. *Population-based prevention strategies for children obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15—17 December, 2009.*— Geneva, 2010.
15. Быков А. Т., Брюсова А. А., Маляренко Т. Н. // *Мед. журнал.*— 2015.— № 3.— С. 8—16.
16. Krebs N. F., Himes J. H., Jacobson D., et al. // *Pediatrics.*— 2007.— Vol. 120.— P. 193—228.
17. Rolland-Cachera M.-F., Deheeger M., Maillot M., et al. // *Int. J. Obes.*— 2006.— Vol. 30.— P. 11—17.
18. Bautista-Castano I., Doreste J., Serra-Majem L. // *Eur. J. Epidemiol.*— 2004.— Vol. 19.— P. 617—622.
19. Luepker R. V., Perry C. L., McKinlay S. M., et al. // *JAMA.*— 1996.— Vol. 275.— P. 768—776.
20. Caballero B., Clay T., Davis S. M., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2003.— Vol. 78.— P. 1030—1038.
21. Sallis J. F., McKenzie T. L., Alcaraz J. E., et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1993.— Vol. 699.— P. 127—136.
22. Donnelly J. E., Jacobsen D. J., Whatley J. E., et al. // *Obes. Res.*— 1996.— Vol. 4, № 3.— P. 229—243.
23. Gortmaker S. L., Peterson K., Wiecha J., et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 1999.— Vol. 153.— P. 409—418.
24. Sallis J. F., McKenzie T. L., Conway T. L., et al. // *Am. J. Prev. Med.*— 2003.— Vol. 24.— P. 209—217.
25. Muller M. J., Asbeck I., Mast M., et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2001.— Vol. 25 (Suppl. 1)— P. S66—S74.
26. Sahota P., Rudolf M. C., Dixey R., et al. // *BMJ.*— 2001.— Vol. 323.— P. 1029—1032.
27. Robinson T. N. // *JAMA.*— 1999.— Vol. 282.— P. 1561—1567.
28. Neumark-Sztainer D., Story M., Hannan P. J., et al. // *Prev. Med.*— 2003.— Vol. 37.— P. 41—51.
29. Mo-Suwan L., Pongprapai S., Junjana C., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1998.— Vol. 68.— P. 1006—1011.
30. Flores R. // *Public Health Rep.*— 1995.— Vol. 110.— P. 189—193.
31. Stolley M. R., Fitzgibbon M. L. // *Health Educ. Behav.*— 1997.— Vol. 24.— P. 152—164.
32. Robinson T. N., Killen J. D., Kraemer H. C., et al. // *Ethn. Dis.*— 2003.— Vol. 13 (Suppl. 1)— P. S65—S77.

Поступила 28.12.15.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией / Е. Ф. Заремба [и др.] // *Лечеб. дело.*— 2015.— № 1.— С. 43—46.— Библиогр.: 20 назв.

Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности / И. В. Емельянов [и др.] // *Артериальная гипертензия.*— 2012.— Т. 18, № 3.— С. 191—198.— Библиогр.: 16 назв.

Подзолков В. И. Фиксированная комбинация бисопролола и гидрохлоротиазида в лечении артериальной гипертензии у женщин: неоправданный риск или обоснованный выбор? / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 12.— С. 606—611.— Библиогр.: 23 назв.

Подпалов В. П. Возможности комбинированного лечения пациентов с артериальной гипертензией I—II степени в сочетании с каротидными бляшками / В. П. Подпалов, Н. С. Балашенко, О. В. Подпалова // *Кардиология в Беларуси.*— 2015.— № 1.— С. 74—81.— Библиогр.: 14 назв.

Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической болезнью легких / Л. А. Шпагина [и др.] // *Рос. кардиол. журн.*— 2014.— № 1.— С. 95—100.— Библиогр.: 15 назв.

Сушинский В. Э. Опыт клинического применения фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении артериальной гипертензии / В. Э. Сушинский // *Мед. новости.*— 2016.— № 2.— С. 29—33.— Библиогр.: 31 назв.

Таратухин Е. О. Терапия артериальной гипертензии блокатором кальциевых каналов и ингибитором АПФ. Преимущества комбинированной терапии / Е. О. Таратухин // *Рос. кардиол. журн.*— 2013.— № 3.— С. 100—103.

В. С. УЛАЩИК

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ПЕРВИЧНОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Понять какое-либо жизненное проявление — это значит объединить в возможно простой форме наибольшую совокупность отдельных фактов, из которых оно складывается.

А. Г. Гурвич

Рассматриваются важнейшие теории и гипотезы первичного действия лазерного излучения. Основное внимание уделено мембранной, фотобиологической, светокислородной и термодинамической теориям. Подчеркнута общность взглядов на вторичные процессы, трактуемые с позиций различных представлений о первичных механизмах действия фактора. Отмечается, что наиболее приемлемым в настоящее время является признание множественности первичных эффектов лазерного излучения различных диапазонов и интенсивности.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, теории и гипотезы первичного действия, акцепторы лазерного излучения.

ANALYSIS OF MECHANISMS OF LOW INTENSITY LASER RADIATION PRIMARY ACTION ON HUMAN BODY

The major theories and hypotheses of the laser radiation primary action are considered in a review article. The main attention is focused on the membrane, photobiological, light-and-oxygen and thermodynamic theories. The harmony of looks at secondary processes treated from positions of various understandings of the laser radiation action primary mechanisms is stresses. It is noted that recognition of plurality of primary effects of laser radiation of various ranges and intensities is the most acceptable nowadays.

Key words: low-intensity laser radiation, theories and hypotheses of primary action, acceptors of laser radiation.

HEALTHCARE. 2016; 6: 41—51.

ANALYSIS OF MECHANISMS OF LOW INTENSITY LASER RADIATION PRIMARY ACTION ON HUMAN BODY

V. S. Ulashchik

Прошло уже более 40 лет с тех пор, когда был разрешен к применению в медицинской практике первый терапевтический лазер (1974) и лазерная терапия стала использоваться для лечения и профилактики самых различных заболеваний. Этот уникальный метод фототерапии находит все более широкое применение во многих областях клинической медицины: кардиологии, неврологии, травматологии и ортопедии, оториноларингологии, гастроэнтерологии, гинекологии, педиатрии, урологии и др. [1—6]. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях доказаны его терапевтические эффекты: противовоспалительный, трофотропный, анальгетический, десенсибилизирующий, бактерицидный и др. [2, 3, 5, 7, 8]. Разработан ряд сочетанных методов лазеротерапии, что способствовало повышению эффективности и расширению лечебно-профилактического применения лазеротерапии [9]. Несмотря на имеющиеся достижения в клиническом использовании и аппаратном обеспечении лазерной терапии, механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) ос-

таются невыясненными и являются предметом бурных дискуссий. Как подчеркивал академик Ю. А. Владимиров, рассматривая причины, затрудняющие более широкое и эффективное использование НИЛИ, не понимая, что происходит, нельзя правильно лечить [10].

В настоящей статье сделана попытка обобщить известные и предложенные в последние годы представления о механизмах первичного действия лазерного излучения. Из большого числа предложенных гипотез и теорий будут рассмотрены лишь те, которые не только разъясняют первичные механизмы действия НИЛИ, но и распространяют их на физиологические и терапевтические эффекты фактора.

Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями

Из общей физики и фотобиологии хорошо известно, что только энергия, переданная веществу (поглощенная веществом), может оказывать влияние на состояние самого вещества. Поэтому обсуждению механизмов действия лазерного излучения следует предпослать рас-

смотрение закономерностей поглощения его биологическими тканями.

При воздействии лазерного луча на биологические ткани его интенсивность уменьшается вследствие отражения от облучаемой поверхности, светорассеяния структурными компонентами клеток и межклеточной среды, поглощения энергии излучения акцепторами клеточных мембран и макромолекулярными комплексами клеток [2]. Для объективной характеристики описанных явлений используют такие показатели, как коэффициенты отражения, пропускания, поглощения, глубины проникновения излучения.

Коэффициент отражения — отношение отраженной части излучения к падающей, выраженное в процентах. В клинико-экспериментальных исследованиях установлено, что коэффициент отражения излучения терапевтических лазеров кожными покровами человека и животных составляет 30—40% [2]. По другим данным, коэффициент отражения кожей лазерного излучения в видимой области спектра колеблется от 15 до 50% [11]. Сотрудники МВТУ им. М. Э. Баумана установили, что среднее значение коэффициента отражения кожи человека в диапазоне волн 0,6—1,4 мкм (гелий-неоновые, полупроводниковые лазеры, светодиоды) составляет 18—38%. Коэффициент отражения поврежденной кожи человека равен 22—36%. В конкретных точках кожи данный коэффициент может варьировать в диапазоне 5—40%, что связано с индивидуальными особенностями организма, суточными и недельными биоритмами, функциональным состоянием биосистемы [цит. по 2]. Уместно отметить, что в ультрафиолетовой области спектра коэффициент отражения существенно уменьшается за счет снижения доли обратного рассеивания в объеме ткани вследствие сильного поглощения [3, 12].

Для клинической практики более важным параметром, определяющим особенности действия и терапевтический эффект лазерного излучения, является глубина

проникновения лазерного луча в ткань, обозначаемая как *коэффициент пропускания*. Хорошо известно, что степень проникновения излучения видимой области спектра в биоткани в целом находится в обратной зависимости от волновой характеристики излучения [2, 5, 8]. Глубина проникновения видимых лучей для типичной биоткани составляет 0,5—2,5 мм [3, 11]. Существенную роль при этом играют как поглощение, так и рассеяние, которое преобладает в отраженном от кожи излучении. В ультрафиолетовой области спектра доминирует поглощение, вклад рассеяния невелик и лазерное излучение проникает неглубоко, иногда всего лишь в пределах нескольких клеточных слоев [3]. На длинах волн от 600 до 1500 нм рассеяние преобладает над поглощением, и глубина проникновения увеличивается до 8—10 мм и более [3, 13]. Сильное рассеяние обусловлено соизмеримостью длины волны излучения с размерами клеток и отдельных их элементов (ядро, митохондрии и пр.). На рис. 1 представлена различная глубина проникновения лазерного излучения в кожу в зависимости от длины волны [14].

Взаимодействие лазерного излучения с кожей, представляющее наибольший интерес для практической лазеротерапии, имеет весьма сложный характер. Это хорошо характеризует спектр поглощения кожей света с различной длиной волны, воспроизведенный на рис. 2 [15]. Хорошо видно, что максимум пропускания ко-

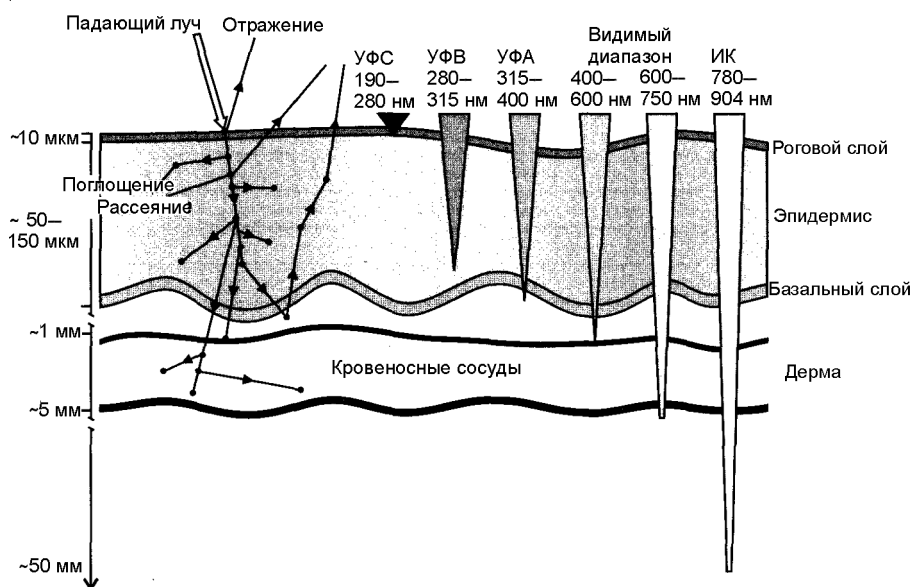


Рис. 1. Глубина проникновения лазерного света различных спектральных диапазонов в кожу

жей (да и другими тканями) излучения находится в ближнем ИК-диапазоне (0,89—1,1 мкм). Глубина проникновения лазерного излучения в этой области может достигать 40—70 мм [2].

При обсуждении взаимодействия лазерного излучения с тканями важно учитывать изменение его характерных свойств, прежде всего поляризации и когерентности. Специальные эксперименты по выявлению изменений поляризации и когерентности лазерного излучения при прохождении через образцы биотканей (кожа, кость, скелетная мышца, печень, мозг крысы) толщиной 200 мкм свидетельствуют, что лазерный луч не сохраняет когерентности и поляризованности. Отсюда вовсе не следует, что проникающее вглубь организма лазерное излучение от лазерного источника действует аналогично обычному неполяризованному и некогерентному свету в соответствующей спектральной области. Как подчеркивается в одном из учебников по лазерной терапии [2], имеются многочисленные и неоспоримые свидетельства того, что по сравнению с монохроматическим и неполяризованным светом лазерное излучение обладает существенно большей активностью и эффективностью. Имеющиеся на этот счет другие точки зрения указывают на необходимость проведения дальнейших исследований данного вопроса, как, впрочем, и других, касающихся взаимодействия лазерного излучения с различными биологическими тканями.

Характеристика важнейших теорий и гипотез о первичных механизмах действия НИЛИ на организм

Изучение механизмов взаимодействия лазерного излучения с биологическими системами представляет собой чрезвычайно интересную область исследований, имеющую к тому же не только научную, но и практическую значимость. Поэтому с первых дней использования терапевтических лазеров ведется поиск первичных механизмов действия НИЛИ, породивший немало гипотез, теорий и дискуссий.

Мембранная теория. Одной из первых и признаваемой многими авторами является мембранная теория действия лазерного излучения. Впервые она, по-видимому, была сформулирована академиком Н. Д. Девятковым и соавт. [16]. На основании многочисленных исследований авторы пришли к выводу, что в основе биостимулирующего действия лазерного

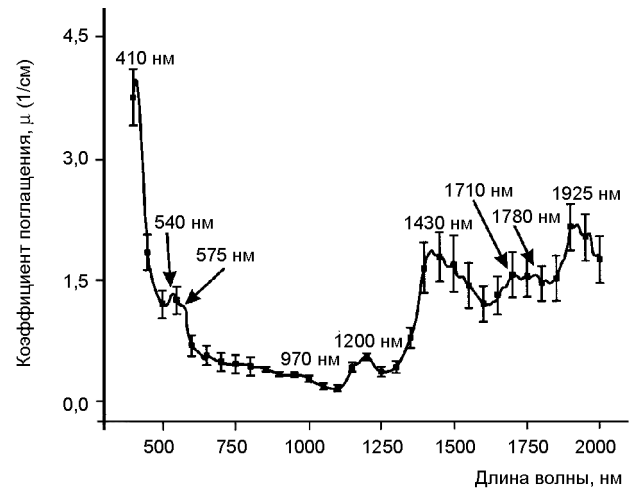


Рис. 2. Спектр поглощения кожей человека света *in vitro*. Вертикальные линии показывают разброс экспериментальных данных, полученных разными авторами

излучения лежат структурно-функциональные перестройки мембранных образований клеток и внутриклеточных органелл. Это может быть обусловлено как резонансным поглощением специфическим акцептором в соответствующей области спектра, так и возникновением колебательно-возбужденных состояний, что приводит к изменению уровня перекисного окисления липидов и конформации локальных участков мембраны, а в дальнейшем, в силу кооперативности ее свойств, и мембраны в целом. В результате создается физико-химическая основа для последовательного формирования неспецифических реакций клеток: изменение ионной проницаемости, активности аденилатциклазной и АТФ-азной систем, что в свою очередь приводит к усилению биосинтетических и биоэнергетических процессов (рис. 3). Весь этот комплекс изменений на уровне клетки способствует развитию восстановительных процессов в соответствующих тканях, повышению их функциональных возможностей и резистентности организма в целом.

С перестройкой структурного состояния мембран первичное действие лазерного излучения связывают многие авторы [17—19]. Мембранотропное действие НИЛИ проявляется уменьшением микровязкости липидного бислоя и в зоне белок-липидных контактов, а также активацией кальциевых каналов клеточной мембраны, приводящих к изменению функционального состояния клетки.

Фотобиологические концепции. Наибольшее количество публикаций и дискуссий

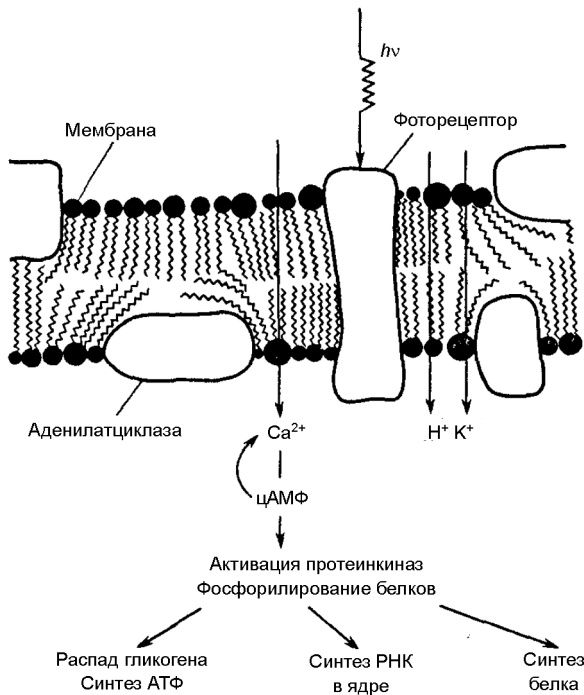


Рис. 3. Последовательность процессов, возникающих в клетке при поглощении фоторецептором мембраны кванта лазерного излучения ($h\nu$)

по механизму действия НИЛИ посвящено теории, которую можно обозначить как фотобиологическая. Следует заметить, что все процессы, связанные с поглощением света в живых системах, названы фотобиологическими, им предшествуют фотохимические реакции, вызванные непосредственным поглощением светового излучения в виде отдельных порций — квантов ($h\nu$) фотоакцепторами, имеющими в своем спектре поглощения максимум, который совпадает с максимумом в спектре источника облучения, и тогда осуществляется резонансное поглощение. В результате поглощения света молекулой-акцептором происходит ее возбуждение, то есть переход из основного состояния в возбужденное (синглетное) с временем жизни 10^{-10} — 10^{-7} с. Деактивация электронно-возбужденных состояний сопровождается фотохимическими и фотофизическими процессами (тепловая релаксация, переизлучение, образование новых связей в сложных молекулах, распад молекул и др.), приводящими к различным биологическим эффектам [20—22]. Следовательно, схема действия света в общем виде выглядит следующим образом: свет ($h\nu$) → фотоакцептор → фотохимические реакции и фотофизические процессы → фотобиологические процессы. Интерес к фо-

тобиологическим реакциям при лазеротерапии объясняется тем, что они опосредуют многообразный комплекс биохимических и физиологических процессов в организме, которые сопровождаются (вторично) усилением регионального кровообращения, эритропоза, синтеза структурных белков и ферментов, повышением уровня энергообмена в клетках, улучшением микроциркуляции и трофики в тканях, иммуностимуляцией, устранением дисбаланса в механизмах регуляции, а также мощным нейротропным действием [2].

Из приведенной схемы со всей очевидностью следует, что вызываемый светом, в том числе и лазерным излучением, биологический эффект зависит от природы, свойств и биологической активности фотоакцептора. Разные авторы механизм действия лазерного излучения связывают с различными молекулами-акцепторами.

Фотоакцептором красного лазерного излучения С. М. Зубкова считает каталазу, имеющую максимум поглощения, равный 0,628 мкм, или 628 нм [23]. Проведенные ею и соавторами исследования на различных моделях *in vitro* и *in vivo* показали, что лазерное излучение гелий-неонового лазера (0,623 мкм) влияет на активность этого фермента и скорость образования фермент-субстратного комплекса «каталаза—перекись водорода». Например, при облучении эпигастральной области излучением гелий-неонового лазера в дозе 4,5 Дж/см² у крыс повышается активность каталазы печени на 18—20%, и этот эффект значительно увеличивается на фоне ингибирующего действия аминотриазола [24]. Поскольку каталаза является ферментом антиоксидантной защиты организма, повышение ее активности под влиянием лазерного излучения в красном диапазоне отражает антиоксидантное действие данного фактора. Кроме того, устраняя перекисные соединения, каталаза способствует более жесткому сопряжению дыхательной активности митохондрий с фосфорилированием, то есть проявляет биоэнергетический эффект. Еще одним возможным путем участия красного лазерного излучения в антиоксидантных процессах является его резонансное поглощение экстрацеллюлярной супероксиддисмутазой, имеющей максимум поглощения при 0,605—0,610 мкм, с последующей активацией этого антиоксидантного фермента [19, 23]. На роль антиоксидантных механизмов

в реакциях организма на действие НИЛИ указывают и другие авторы [25, 26].

Деактивация возбужденных хромофоров сопровождается конформационными перестройками в мембранных системах клетки и субклеточных структурах (митохондрии, пероксисомы, эндоплазматический ретикулум, цитозоль). Конформационные изменения мембран могут быть вызваны не только резонансным поглощением фотоакцепторов, но и нерезонансным поглощением молекулярно-клеточными структурами лазерного излучения с различной длиной волны [23]. Эти изменения создают основу для антиоксидантного, биоэнергетического и других биологических эффектов НИЛИ (рис. 4).

Среди других акцепторов, способных избирательно поглощать лазерное излучение различных диапазонов, называют:

- порфирины и их производные [2, 27, 28];
- компоненты дыхательной цепи митохондрий — флавопротеины и цитохромы [28—30];
- молекулярный кислород [31, 32];
- гуанилатциклаза и NO-синтетаза [33];
- молекулы воды [2, 34];

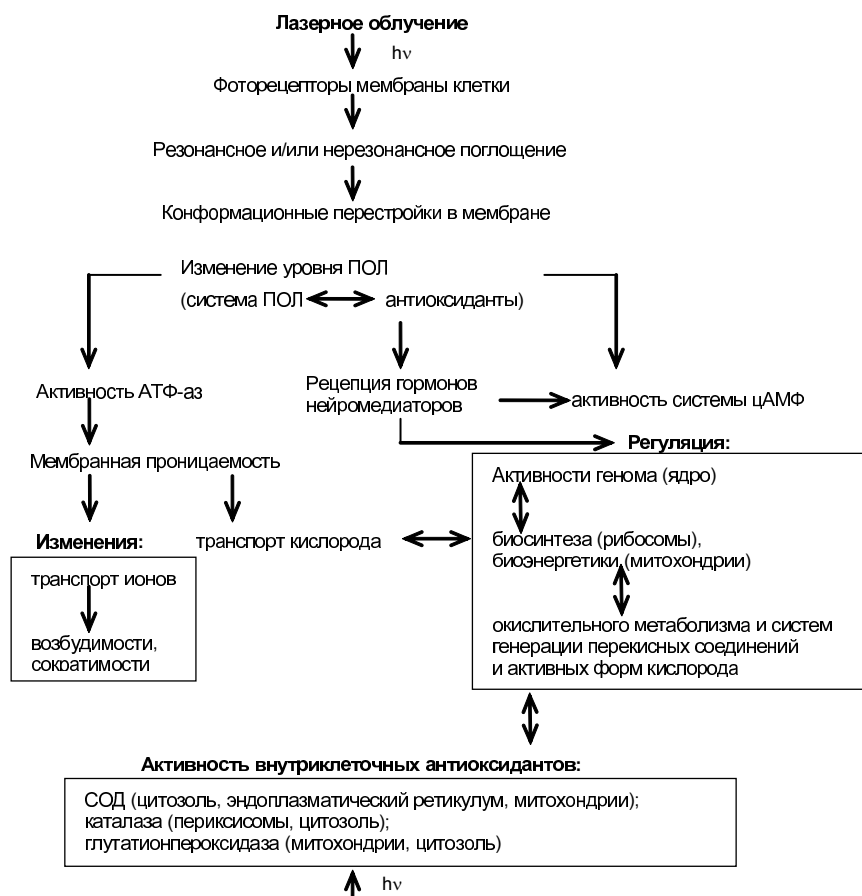


Рис. 4. Антиоксидантный механизм действия лазерного излучения [23]

Т. Й. Кару в ряде работ на эукариотических клетках в качестве возможного фотоакцептора рассматривает оксидазу цитохрома *c* как терминальный фермент дыхательной цепи. Сравнительный анализ спектров действия и поглощения свидетельствует о том, что молекулой-акцептором для света видимого и инфракрасного диапазонов, действительно, может быть оксидаза цитохрома *c* (наряду с НАДН-дегидрогеназой) в качестве фотоакцептора преимущественно для сине-фиолетовой области. В качестве первичных механизмов воздействия НИЛИ автором обсуждаются следующие [29]: ускорение переноса электронов в дыхательной цепи благодаря изменению редокс-свойств ее компонентов в результате возбуждения; уменьшение количества NO, связанного в каталитическом центре оксидазы цитохрома *c*; локализованный преходящий нагрев абсорбирующих хромофоров; увеличение концентрации активных форм кислорода (синглетный кислород, супероксидный анион и др.). Т. Й. Кару полагает, что нет оснований считать только одну из рассматриваемых первичных реакций, имеющей место при лазерном облучении клетки. Схематически первичные механизмы действия НИЛИ отражены на рис. 5 [29].

Первичные реакции лазерного облучения, в особенности изменение редокс-потенциала, сопровождаются вторичными реакциями, сказывающимися на клеточном гомеостазе и определяющими биологическое действие этого физического фактора. Многие из вторичных реакций обнаружены и измерены в облученных клетках: увеличение внутриклеточной концентрации АТФ, активация Na^+ , K^+ —АТФ-азы, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , изменение содержания цАМФ, активация трансмембранных ионных токов, деполаризация клеточной мембраны и др. [27—30, 35, 36].

В качестве возможных первичных акцепторов энергии лазерного излучения низ-

В качестве возможных первичных акцепторов энергии лазерного излучения низ-

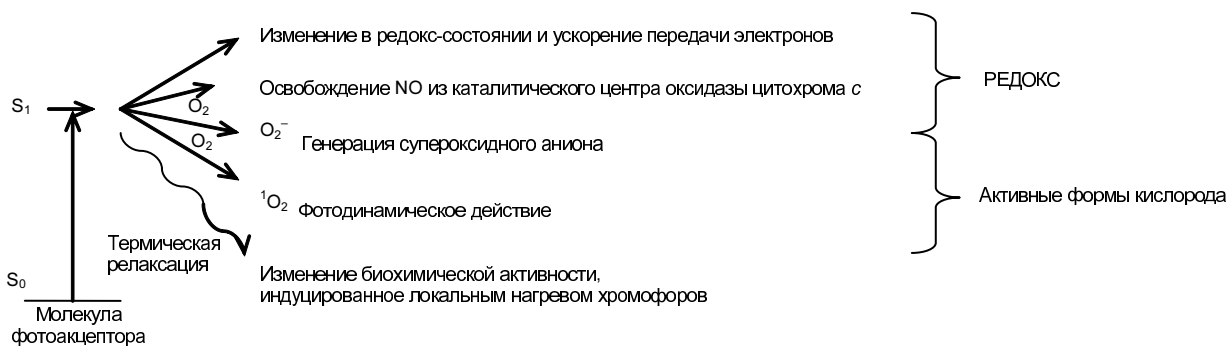


Рис. 5. Первичные механизмы в молекулах компонентов дыхательной цепи (предположительно оксидаза цитохрома с, а также НАДН-дегидрогеназа)

кой интенсивности рассматривают гуанилатциклазу и NO-синтетазу [33]. По мнению авторов, признание возможной фотоакцепторной роли гуанилатциклазы и NO-синтетазы позволяет в определенной степени объяснить хорошо известную экспериментаторам и клиницистам плейотропность биологического действия НИЛИ, в основе которого может лежать полифункциональность цГМФ и оксида азота. Не отрицая ранее описанных акцепторных молекул, авторы подчеркивают, что наличие нескольких первичных акцепторов и различная степень их вовлечения в формирование биоотклика в различных тканях, возможно, являются одним из моментов, определяющих специфику лазерного воздействия на клеточно-тканевом уровне.

По мнению С. П. Гладких и соавт., на роль первичных акцепторов лазерного излучения могут также претендовать гем и кислород [37].

Фотохимические гипотезы Ю. А. Владимирова. Обобщив большой экспериментальный материал, академик Ю. А. Владимиров и соавт. предложили три гипотезы о механизмах действия НИЛИ [10, 38].

I. *Фотодинамическое действие лазерного излучения.* Согласно этой гипотезе, последовательность событий при действии лазерного излучения может быть представлена в следующем виде: поглощение фотонов фотосенсибилизаторами; перекисное окисление липидов в мембране клеток и митохондрий; увеличение концентрации ионов кальция в клетках; активация внутриклеточных процессов (предстимуляция фагоцитов, стимуляция клеточного деления и др.).

Наиболее вероятным природным фотосенсибилизатором авторы считают порфирины, которые, во-первых, способны поглощать ла-

зерное излучение в видимой области спектра, и, во-вторых, хорошо известны как фотосенсибилизаторы образования активных форм кислорода. Содержание порфиринов в организме увеличивается при многих патологических состояниях, что повышает возможность поглощения ими лазерного света. Мишенями лазерного излучения могут служить клетки, в частности лейкоциты, фибробласты, кератиноциты и др., а также липопротеины крови, содержащие порфирины. Предполагается, что наличие и количество эндогенных фотосенсибилизаторов как в составе клеток, так и в составе липопротеинов плазмы крови, могут быть триггером функциональной активности фагоцитов, формируя фотосенсибилизированный прайминг клеток и повышая тем самым их бактерицидность, являющуюся важным моментом в реализации лечебного действия НИЛИ. Особенно это важно при лечении ран и трофических язв, когда нормальный уровень бактерицидности является залогом очищения ран (язв) и ускорения процессов заживления [39]. Наряду с этим НИЛИ в красном и инфракрасном диапазонах спектра может индуцировать улучшение микроциркуляции крови, что имеет важное патогенетическое значение в лечении многих заболеваний.

II. *Фотоактивация супероксиддисмутазы.* Согласно этой гипотезе, в механизме действия НИЛИ важная роль принадлежит фотореактивации супероксиддисмутазы (СОД), сопровождающейся снижением концентрации супероксидного анион-радикала [38]. Показано, что облучение суспензии клеток гелий-неоновым лазером приводит к увеличению активности СОД. Введение в инкубационную среду ингибитора синтеза белков циклогексимида предотвратило лазериндуцированный синтез СОД в макрофагах [40]. Активация (фотореактивация) СОД

и, как следствие, элиминация O_2^- является фактором, объясняющим следующие эффекты лазерного излучения: а) антирадикальное действие; б) NO-зависимое улучшение микроциркуляции крови; в) антибактериальное действие; г) ранозаживляющее действие [10, 41].

III. *Фотоллиз соединений, содержащих NO.* Данная гипотеза предполагает, что источником и депо NO, играющего важную роль в организме, могут служить нитрозольные комплексы гемопротеинов, и NO высвобождается из этих комплексов под действием лазерного излучения. В рамках гипотезы авторы рассматривают два наиболее важных гемопротеина — гемоглобин и цитохром с.

Исследования с очищенным нитрозильным комплексом гемоглобина (HbNO) и эритроцитами HbNO показали, что облучение лазером в синем диапазоне (441 нм) сопровождалось распадом комплекса с образованием NO по реакции: $h\nu + HbNO \rightarrow Hb^{2+} + NO$.

Светочувствительные доноры NO, находящиеся в кровеносном русле, усиливают фотоиндуцированное расслабление стенки артерии в несколько раз. Данный механизм может функционировать как в нормальных физиологических условиях, так и при патологии, особенно при ишемических состояниях [38]. Также показано, что под действием синего излучения гелий-кадмиевого лазера происходит распад нитрозольных комплексов ферро- и феррицитохрома с, который сопровождается образованием NO, оказывающего влияние на активность нескольких элементов транспортной цепи электронов митохондрий [41].

Приведенные сведения позволяют утверждать, что в основе действия лазерного излучения лежат фотосенсибилизированные свободнорадикальные реакции, характер, выраженность и направленность которых во многом определяются содержанием акцепторов энергии — эндогенных фотосенсибилизаторов.

Представляется уместным заметить, что в последнее время фотоакцепторная модель первичного действия НИЛИ служит предметом дискуссий. Основное возражение сводится к тому, что для многих длин волн лазерного излучения, терапевтическая эффективность и биологическая активность которых многократно доказана, не найдены соответствующие молекулы-акцепторы. К тому же некоторые закономерности действия лазерного излучения не согласуются

с законами классической фотобиологии. Имеющиеся несоответствия подробно изложены в работах С. В. Москвина [3, 7, 46], хотя и они не всеми воспринимаются однозначно.

Светокислородная гипотеза. Авторы данной гипотезы в качестве первичного акцептора предлагают рассматривать молекулярный кислород, растворенный в цитозоле клетки [29, 30, 39, 40]. По их мнению, кислород под действием НИЛИ переходит в активную синглетную форму и запускает каскад ответных биологически значимых реакций. В цикле исследований на эритроцитах человека были сняты спектры действия, которые практически совпали с основными полосами спектра поглощения молекулы O_2 с максимумом при 587, 639, 762 и 1264 нм [41, 42]. При сравнении этих спектров показано, что наблюдавшиеся биологические эффекты обусловлены прямой фотогенерацией синглетного кислорода, причем наиболее эффективным является излучение в полосе 1264 нм. Последующие экспериментально-клинические исследования *in vivo* в полосах поглощения 587 нм и 639 нм подтвердили правильность выводов, полученных *in vitro* [32, 43, 44].

Интерес к данной концепции обусловлен прежде всего тем, что кислород присутствует во всех живых биосистемах, играет важную роль в жизнедеятельности организма и, являясь универсальным неспецифическим фотоакцептором, может обуславливать множество терапевтических эффектов, что и характерно для НИЛИ. Вместе с тем доказательств для признания этого механизма в качестве универсального механизма действия НИЛИ, как заявляют авторы, пока недостаточно. К тому же имеются и аргументированные возражения против универсальности светокислородного механизма действия лазерного излучения [14].

Термодинамическая теория. Наиболее обоснованной, преимущественно теоретически, является, на наш взгляд, термодинамическая модель механизма действия НИЛИ [14, 45—47]. Согласно развиваемым С. В. Москвиным представлениям, начальным пусковым моментом биологического действия этого фактора является «не фотобиологическая реакция как таковая, а локальный термодинамический сдвиг, кратковременно возникающий локальный термодинамический градиент», вследствие чего происходит выход и увеличение ионов кальция в цитозоле. Этот процесс реализует-

ся в виде распространяющихся волн с периодом 100 с. Увеличение Ca^{2+} в цитозоле, по мнению автора, и является первичным, универсальным механизмом, запускающим вторичные лазериндуцированные процессы, которые в большинстве своем действительно относятся к кальцийзависимым. На рис. 6 схематично представлена последовательность реакций, происходящих в организме изменений под влиянием лазерного излучения в соответствии с термодинамической моделью.

Необходимо отметить, что на схеме вторичные лазериндуцированные процессы, носящие характер адаптационных и компенсаторных реакций, указаны далеко не полно. В последующих публикациях они представлены шире и полнее раскрывают физиологическое и лечебное действие НИЛИ. Перечень их выглядит так:

- усиление метаболизма клеток и повышение их функционального состояния;
- активация пролиферации, синтеза и высвобождения факторов роста;
- подавление избыточной пролиферативной активности (иногда);
- нормализация репаративных процессов;
- противовоспалительное действие;
- улучшение микро- и макрогемодинамики;
- повышение уровня трофического обеспечения тканей;
- анальгезия;
- иммуномодулирующее действие;
- повышение функционального состояния различных органов и систем через рефлекторные механизмы регуляции [14].

Можно, по-видимому, согласиться с автором, что термодинамическая модель наиболее пол-

но объясняет процессы, происходящие в организме при воздействии лазерным светом. Однако и она, думается, не может быть принята окончательно, так как многое пока остается не совсем ясным.

Во-первых, отсутствуют прямые экспериментальные доказательства локального внутриклеточного повышения температуры, которое, согласно теоретическим расчетам, может быть весьма значительным. Трудно представить, что даже локальное увеличение температуры на десятки градусов [14] будет сопровождаться лишь высвобождением ионов кальция. Во-вторых, термодинамическая модель пока не позволяет однозначно объяснить экспериментальные данные, полученные при использовании НИЛИ с различной длиной волны и интенсивностью, а также некоторые клинические данные. Возможно, дальнейшие целенаправленные исследования физиологического и лечебного действия НИЛИ с позиций термодинамической модели позволят снять эти и другие вопросы, и она будет принята учеными и практиками в качестве универсальной теории действия лазерного излучения.

Светоиндуцированная модель действия НИЛИ. В. А. Мостовников и соавт. придерживаются теории, согласно которой в основе молекулярного механизма биологической активности НИЛИ лежит светоиндуцированный эффект Фредерикса [48, 49]. Как известно, под эффектом Фредерикса принято считать переориентацию молекул жидких кристаллов в постоянных электрических или магнитных полях. Важной особенностью механизма светоиндуцированного перехода Фредерикса является его

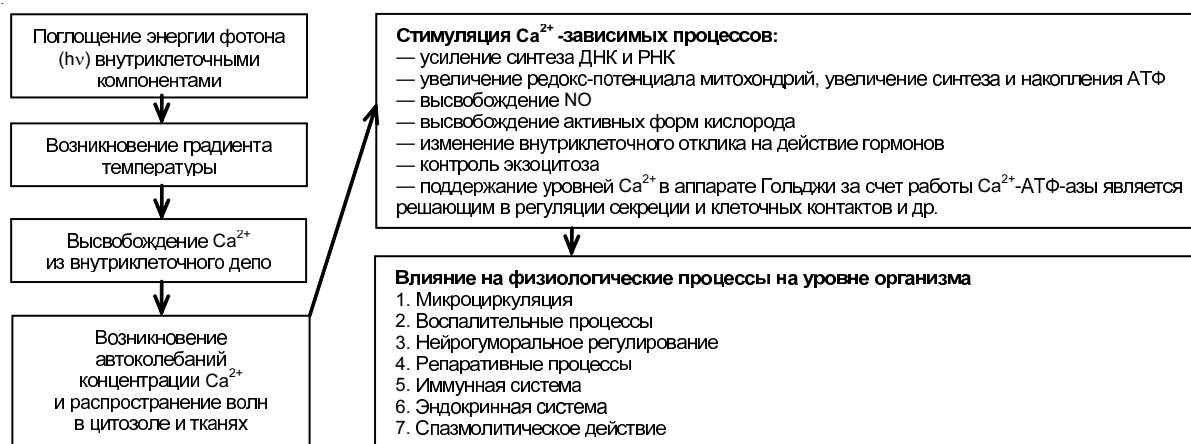


Рис. 6. Последовательность развития биологических эффектов после воздействия НИЛИ (механизмы биологического и терапевтического действия)

полевой (волновой) характер, то есть переориентация доменов жидких кристаллов осуществляется не за счет поглощения квантов света, а в результате взаимодействия световой волны с индуцированным этой волной интегральным диполем. Основанием для вывода об определяющей роли ориентационных эффектов волновой природы в механизме первичного действия лазерного облучения послужили следующие результаты исследований:

а) показана возможность обратимой модификации пространственной структуры и функциональной активности молекул ферментов при воздействии лазерного облучения вне полосы их собственного или примесного поглощения;

б) установлена зависимость биологического действия лазерного излучения на функциональную активность клеток от степени поляризации световой волны;

в) показана эквивалентность постоянного магнитного поля и НИЛИ в действии на функциональную активность клеток [49, 50].

Известны и другие гипотезы о первичном действии НИЛИ: свободнорадикальная, конформационная, жидкокристаллическая, градиентная и др. [51—58]. На них не имеет смысла останавливаться, потому что они либо используют подходы, которые в той или иной мере рассматривались в анализируемых выше концепциях, либо базируются на недостаточном экспериментально-клиническом материале. К тому же они достаточно подробно и с критических позиций обсуждались на страницах многих книг и монографий [1—3, 5—7, 59—61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лазерное излучение, представляющее собой электромагнитные колебания оптического диапазона, прочно вошло в клиническую практику и успешно используется в комплексном лечении многих заболеваний. В этой связи для оптимизации и повышения эффективности лазерной терапии важно иметь четкое представление о механизмах действия этого лечебного физического фактора. Как следует из приведенных материалов, в настоящее время нет единой точки зрения на первичный механизм действия лазерного излучения. Авторы, занимающиеся разработкой данного вопроса, по-разному трактуют первичный механизм взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканя-

ми, на котором базируется вся цепочка последующих (вторичные) процессов. Уместно заметить, что, если во взглядах на первичный механизм биологического действия фактора имеются определенные различия, то в описании вторичных процессов, определяющих его физиологическое и лечебное действие, существует много общих эффектов (генерация свободных радикалов и активных форм кислорода, конформационные изменения мембран и белков, активация метаболизма Ca^{2+} и кальцийзависимых процессов и др.).

Это, а также наличие экспериментальных данных, подтверждающих выдвигаемые различными авторами гипотезы и объясняющих многие стороны терапевтического действия фактора, дают основание считать, что первичных фотофизических и фотохимических эффектов при действии лазерного излучения может быть несколько и выдвинутые гипотезы (теории) и представления пока имеют право на существование. Следовательно, множественность механизмов первичного действия НИЛИ в настоящее время наиболее приемлема для современной лазеротерапии. В зависимости от длины волны и дозы облучения, а также исходного состояния организма в формировании первичного действия НИЛИ могут участвовать как отдельные акцепторы и физико-химические эффекты, так и их комбинации, что, по-видимому, наиболее реально. Возможно, дальнейшие совместные исследования физиков, физиологов, биофизиков и врачей позволят окончательно решить данный вопрос на квантово-молекулярном уровне и удовлетворительно объяснить все важнейшие стороны физиологического и лечебного действия лазеротерапии.

Контактная информация:

Улащик Владимир Сергеевич — гл. научный сотрудник.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28;
сл. тел. (8-017) 332-16-00.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В. И., Буйлин В. А. *Лазеротерапия*. М.: Центр «АСТР»; 1993. 148 с.
2. Картелишева А. В. и др., ред. *Лазерная терапия и профилактика*. М.: Практическая медицина; 2012. 400 с.
3. Москвин С. В., Буйлин В. А., ред. *Низкоинтенсивная лазерная терапия*. М.: ТОО «Фирма «Техника»; 2000. 724 с.
4. Рассохин В. Ф. *Лазерная терапия в неврологии*. Киев: Фирма «Серж»; 2001. 128 с.

5. Самосюк И. З., Лысенюк В. П., Лобода М. В. Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической и курортной практике. Киев: Здоров'я; 1997. 238 с.
6. Navratil L., ed. *Moderni fototerapie a laseroterapie*. Praha: Manus; 2000. 227 p.
7. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии. М. — Тверь: Триада, 2013. 800 с.
8. Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия. М.: Книжный дом; 2008. 512 с.
9. Улащик В. С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии. Минск: Книжный дом; 2013. 448 с.
10. Владимиров Ю. А. Лазерная терапия: настоящее и будущее. Соровский образовательный журнал. 1999; 12: 2—8.
11. Kolmel K., Sennhenn B., Giese K. Investigation of skin by ultraviolet remittance spectroscopy. *Brit. J. Dermatol.* 1990; 122: 209—16.
12. Ambax W., Blurnthaler M., Schopf T. Optical characteristics of UV transmission of normal human epidermis. *Z. med. Phys.* 1994; 4: 65—8.
13. Marchesini R., Clemente C., Pignoli E., Brambilla M. Optical properties of in vivo epidermis and their possible relationship with optical properties of in vivo skin. *J. Photochem. Photobiol.* 1992; 16: 127—40.
14. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии. Т. 2. М.: Триада; 2014. 896 с.
15. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. J., Tuchin V. V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2005; 38: 2543—55.
16. Девятков Н. Д., Зубкова С. М., Лапрун И. Б., Макеева Н. С. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения. *Успехи совр. биологии.* 1987; 103(1): 31—43.
17. Спасов А. А., Недогада В. В., Островский О. В., Куаме Конан. Мембранотропное действие низкоэнергетического лазерного облучения крови. *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 1998; 126(10): 412—5.
18. Козель А. И., Попов Г. К. Механизм действия лазерного облучения на тканевом и клеточном уровне. *Вестн. РАМН.* 2000; 2: 41—3.
19. Волотовская А. В., Слабожанина Е. И., Улащик В. С. Мембраноклеточные эффекты лазерного облучения крови. *Лазерная медицина.* 2005; 9(1): 4—9.
20. Конев С. В., Волотовский И. Д. Фотобиология. Минск: БГУ; 1974. 348 с.
21. Владимиров Ю. А., Рощупкин Д. И., Потапенко А. Я., Деев А. И. Биофизика. М.: Медицина; 1983. 272 с.
22. Самойлов В. О. Медицинская биофизика. СПб.: СпецЛит; 2007. 560 с.
23. Зубкова С. М. Антиоксидантные и биоэнергетические эффекты лазерной терапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2003; 3: 3—12.
24. Зубкова С. М. О возможной роли каталазы в реакции митохондрий на излучение гелий-неонового лазера. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 1976; 6: 14—7.
25. Артюхов В. Г., Башарина О. В., Рязанцева Л. Т., Болотова А. Ю. Изучение влияния лазерного излучения (540 нм) на отдельные звенья ферментативной антиоксидантной системы крови. *Радиационная биология. Радиозкология.* 2002; 42(2): 181—5.
26. Гончарова Л. Л., Покровская Л. А., Ушакова И. Н., Малькова Н. Ю. Роль антиоксидантных механизмов в реакциях организма на действие низкоинтенсивного лазерного излучения. *Международные медицинские обзоры.* 1994; 2(1): 15—9.
27. Lubart R., Malik Z., Rochkind S., Fisher T. A possible mechanism of low-level laser-living cell interaction. *Laser Theor.* 1990; 2(1): 65—8.
28. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible and near infrared radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol.* 1999; 49(1): 1—17.
29. Кару Т. И. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии. *Успехи современной биологии.* 2001; 121(1): 110—20.
30. Karu T., Smolyaninova N., Zelenin A. Long-term and short-term Responses of human lymphocytes to He-Ne Laser Irradiation. *Laser in Live Sci.* 1991; 4(3): 167—78.
31. Захаров С. Д., Еремеев Б. В., Перов С. Н., Панасенко М. А. Методы изучения и механизм действия лазерного излучения на эритроциты с участием молекулярного кислорода. В кн.: *Методы лазерной биофизики и их применение в биологии и медицине.* Под ред. О. К. Скобелкина. Тарту; 1989: 59—92.
32. Захаров С. Д., Скопионов С. А., Чуднявский В. М. Первичные механизмы воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в биологических системах: слабо поглощающие фотоакцепторы и структурное усиление локального фотовоздействия в биологических жидкостях. В кн.: *Лазеры и медицина.* М.; 1989: 81—2.
33. Бриль Г. Е., Бриль А. Г. Гуанилатциклаза и NO-синтаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения. *Лазерная медицина.* 1997; 1(2): 39—42.
34. Улащик В. С. Вода — ключевая молекула в действии лечебных физических факторов. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2002; 1: 3—9.
35. Lubart R., Friedman H., Sinuakov M., et al. Change in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membranes caused by 780 nm irradiation. *Lasers Surg. Med.* 1997; 21(5): 493—9.
36. Cohen N., Lubart R., Rubinstein S., Breitbart H. Light radiation of mouse spermatozoa stimulation of in vitro fertilization and calcium signals. *Photochem. Photobiol.* 1998; 68(3): 407—13.
37. Гладких С. П., Алексеев Ю. В., Истомин Н. П. Триггерные молекулярные механизмы формирования биологических эффектов при низкоэнергетической лазерной терапии. В кн.: *Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний.* М.: Из-во ЛАС; 1996: 7—11.
38. Владимиров Ю. А., Клебанов Г. И., Борисенко Г. Г., Осипов А. Н. Молекулярно-клеточные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения. *Биофизика.* 2004; 49(2): 339—50.
39. Клебанов Г. И., Толстых М. П., Климов Ю. В., Раджабов А. А. Лазерная и антиоксидантная терапия заживления ран. *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2001; 2: 15—29.
40. Горбатенкова Е. А., Владимиров Ю. А., Парамонов Н. В., Азизова О. А. Красный свет гелий-неонового лазера реактивирует супероксиддисмутазу. *Бюл. экп. биол. и мед.* 1989; 57(3): 302—5.

41. Владимиров Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека. В кн.: Эфферентная медицина. М.: ИБМХ РАМН; 1994: 51—67.
42. Захаров С. Д., Еремеев Б. В., Перов С. Н., Панасенко Н. А. Индуцированные лазером биоэффекты в эритроцитах, осуществляющиеся через молекулярный кислород. В кн.: Действие электромагнитного излучения на биологические объекты и лазерная медицина. Владивосток; 1989: 52—65.
43. Захаров С. Д., Корочкин И. М., Иванов А. В., Данилов В. П. Прямое возбуждение фотонами эндогенного молекулярного кислорода — фотофизический акт терапевтического действия лазерного излучения. Лазерная медицина. 2006; 10(1): 4—9.
44. Иванов А. В. Фотодинамическая и светокислородная терапия — медицинские методы с общим пусковым механизмом действия. В кн.: Матер. междунар. конф. «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине». Минск; 2004: 32—9.
45. Москвин С. В. Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Лазерная медицина. 2010; 14(1): 48—52.
46. Москвин С. В. О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012; 3: 42—5.
47. Москвин С. В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Вестник новых медицинских технологий. 2008; 1: 167—72.
48. Мостовников В. А., Мостовникова Г. Р., Плавский В. Ю., Плавская В. Г. Фотофизические процессы, определяющие терапевтическую эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения. В кн.: Матер. междунар. конф. «Лазерная физика и применение лазеров». Минск; 2003: 237—9.
49. Мостовников В. А., Мостовникова Г. Р., Плавский В. Ю. и др. Регуляторная биологическая активность и эффективность лечебного действия низкоинтенсивного лазерного излучения и излучения сверхярких светодиодов. В кн.: Матер. междунар. конф. «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине». Минск; 2004: 40—61.
50. Плавский В. Ю., Барулин Н. В. Фотофизические процессы, определяющие биологическую активность оптического излучения низкой интенсивности. Биомедицинская радиоэлектроника. 2009; 6: 23—40.
51. Рубинов А. Н., Афанасьев А. А. Нерезонансные механизмы биологического действия когерентного и некогерентного света. В кн.: Матер. междунар. конф. «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине». Минск; 2004: 10—6.
52. Улащик В. С. Низкоинтенсивная лазерная терапия: физико-химические механизмы действия. В кн.: Матер. междунар. конф. «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине». Минск; 2004: 17—23.
53. Залеская Г. А. Фотомодификация крови терапевтическими дозами оптического излучения. Под ред. В. С. Улащика. Минск: Беларуская навука; 2014. 198 с.
54. Мостовников В. А., Улащик В. С., Мостовникова Г. Р. и др. Фотофизические механизмы и эффективность лечебного действия низкоинтенсивного лазерного излучения. В кн.: Матер. республиканского семинара. Минск; 2002: 23—33.
55. Козель А. И., Соловьева Л. И., Попов Г. К. К механизму действия низкоинтенсивного лазерного излучения на клетку. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999; 128(10): 397—9.
56. Прокопьев В. Е. Биофизические механизмы воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические ткани и оптические методы диагностики их состояния: автореф. дис. ... докт. физико-матем. наук; Томск; 2004. 42 с.
57. Илларионов В. Е. Физико-химические основы взаимодействия низкоэнергетического лазерного излучения с организмом человека. Рос. вестн. фотобиологии и фотомедицины. 2011; 5: 58—75.
58. Клебанов Г. И., Крейнина М. В., Полторанов Е. А. и др. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001; 131(3): 286—9.
59. Евстигнеев А. Р., Уральский В. Н., Картелишев А. В., ред. Современные возможности лазерной медицины и биологии. Н. Новгород — Калуга: РИЦ КТПП; 2009. 176 с.
60. Москвин С. В., Пономаренко Г. Н. Основы лазерной терапии. М. — Тверь: Триада; 2014. 400 с.
61. Baxter D. G. Therapeutic lasers. Theory and practice. Churchill Livingstone; 1994. 259 p.

Поступила 15.03.16



¹М. А. МАЛЫШКО, ²Е. В. КОРСУН, ²В. Ф. КОРСУН, ¹Н. Ф. СОРОКА

ФИТОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БОЛЕЗНЕЙ В БЕЛАРУСИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Представлены история и современное состояние использования лекарственных препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Беларусь. Некоторые из них (пустырник, боярышник, омела, арника и др.) и в настоящее время считаются эффективными средствами. Современные научные исследования и данные доказательной медицины позволяют расширить их использование в практической медицине.

Ключевые слова: традиционная медицина, растительный препарат, сердечно-сосудистые заболевания, история Беларуси.

PHYTOTHERAPY USE FOR MANAGING CARDIOVASCULAR DISEASES IN BELARUS

Historical and modern data about the history of the study and use of herbal drugs in the treatment of cardiovascular diseases on the territory of Belarus is presented. Some of them (motherwort, hawthorn, mistletoe, Arnica, etc.) are still used as effective medicines. Modern research methods and elements of evidence-based medicine allow hope for the products more widespread use in practical medicine.

Key words: traditional medicine, herbal medicine, cardiovascular disease, history of Belarus.

HEALTHCARE. 2016; 6: 52—57.

PHYTOTHERAPY USE FOR MANAGING CARDIOVASCULAR DISEASES IN BELARUS

M. A. Malyshko, E. V. Korsun, V. F. Korsun, N. F. Soroka

В прошлые века народная медицина не знала многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обычно выделяли болезненные признаки в области сердца (боль, усиление сердцебиения, перебои в работе сердца), что и указывало на «хваробы сэрца». Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время признаны во всем мире как «убийца № 1». Актуальность поиска эффективных методов лечения пациентов с этими заболеваниями и их профилактики не подлежит сомнению. Несмотря на громадный опыт успешной фитотерапии таких пациентов в традиционной медицине стран Азии, сколько-либо серьезной и методически правильной апробации этого направления в научной европейской медицине не проводилось и не проводится.

Существованием ряда лекарственных средств мы обязаны традиционной народной медицине, из которой и сейчас еще продолжаем черпать новые сведения. Лечение, основывавшееся на примитивных экспериментах на человеке, использовало в основном дары природы. Сначала лекарства получали только из растительного сырья. То или иное лекарство выбиралось не только на основании ложных, часто мистических предположений, но нередко и

по результатам эмпирически обнаруженных рациональных действий его на человека.

Применение растительных средств в народной медицине Беларуси освящено многовековым народным опытом, и овладение этим опытом является сегодня весьма полезным. В народной медицине Беларуси применялось более 600 лекарственных растений. В этом отношении белорусское травничество как отрасль народной культуры не уступает другим славянским народам. При изучении лекарственной флоры Беларуси становится ясно, что научная фитотерапия значительно отстает от народной медицины по количеству применяемых растений. Множество растений Беларуси продолжают оставаться перспективными для изучения и дальнейшего лечебного использования [1].

Трудно оценить роль энциклопедий лекарственных средств средневековой медицины, таких как книги «Flora Grodnensis», «Роспись растениям, произрастающим в окрестностях г. Гродно, собранным Жилибером и расположенным по системе Линнея», «Книга о врачебном искусстве», «Лекарственные растения Белоруссии и их применение для лечения» «Прохладный вертоград» и др. [2]. В последней книге говорится: «А у кого сердце бьется и болит,

тогда емлем кардамону толченаго мелко един золотник, приемлет с вином или в ухах, якоже восхоцет, и то велика, есть польза от предреченных болезни». «Корица сердце укрепляет и обвеселяет и растение доброй крови во удах телесных творит».

Лишь небольшая часть растений из прошлого нашла свое применение в современной медицине, и если бы не самоотверженный труд наших предшественников — этнографов, фармацевтов, врачей, любителей лекарственных растений, сохранивших для нас лечебный опыт наших предков-белорусов, — нам, врачам и травникам XXI века, все пришлось бы по крупичам собирать с самого начала, с самых азов.

Крупный знаток русских рукописных лечебников Н. А. Богоявленский, оценивая общее значение так называемых вертоградов, близких по содержанию к средневековым восточным фармакогнозиям, писал: «Лекарственная флора «вертоградов», насчитывающая более тысячи ботанических видов, представляет интерес не только для врачей и фармацевтов, но является драгоценным источником для изучения ботаники, агрономии..., особенностей истории культуры древней Руси» [3].

Народ всегда изыскивал и применял для лечения ряд лекарств, многие из которых и сейчас используются в научной медицине. Для приготовления лекарств обычно брали отдельные части растения: корни, листья, плоды, цветки, из которых делали различные настойки на водке, вине, уксусе или настои и отвары на воде. При изготовлении лекарственных средств пользовались травниками и лечебниками XVII—XVIII веков. Согласно описаниям А. Красковского, «чуть распустившиеся березовые почки заливали спиртом или водой в соотношении 1:4. После двухмесячного стояния настойку процеживали и употребляли для лечения ревматических болей» [4].

С давних пор как сильное сердечное средство использовали настои, отвары и порошки травы ландыша майского, желтушника левкойного (жаутушник), пустырника сердечного (сардэчник), наперстянки (наперстаука), настои омелы белой (амела), отвары травы хвоща болотного, корневища с корнями валерианы лекарственной, травы белозора болотного, гвоздики травянки, марьянника полевого, трясушки средней [5]. Настойку тычиночных сережек ивы принимали внутрь при болезнях

сердца. Использовали отвары травы крапивы с медом или сахаром, омелы с граба, дуба, сосны, пастушьей сумки, настойку корневищ лапчатки прямостоячей, отвар травы руты, отвар и настойку цветков каштана, отвары яснотки белой, цветков коровяка, язычковых цветков подсолнечника, пижмы «пры нядобных адчуваннях у сэрцы»; ели свежие ягоды черной смородины, ягоды рябины в свежем виде или в виде варенья [6].

Белорусские ботаники на большом экспедиционном материале показали, что некоторые растения (астрагалы нутовый и песчаный, земляника лесная, чина луговая, фиалка собачья) применяются для лечения сердечных заболеваний только в народной медицине [7].

К травам с белорусским названием «сардэчник» относят также белозор болотный, любисток, шпорник полевой, чистяк, ятрышник, бруснику, бессмертник, копытень, гвоздику-травянку, золототысячник [8].

Затем наступил период, когда дары природы стали анализировать. Готовое растительное сырье подвергали фармакологическому анализу, стали пытаться выделять действующие начала. В середине XIX века в лекарственных растениях впервые были открыты активные вещества, которые Ю. Либих и Ф. Велер охарактеризовали как гликозиды.

Применяющиеся сейчас во всем мире кардиологические лекарственные средства из адониса и ландыша введены в научную медицину выдающимися врачами-клиницистами профессорами С. П. Боткиным и Ф. И. Иноземцевым. Академик А. П. Орехов обнаружил в различных растениях 65 новых алкалоидов. Фармацевтическая промышленность выделила из растительного сырья такие ценные препараты, как эфедрин, сальсолин, платифиллин, адонизид, аллапинин и др. Даже такая современная область медицины как кардиология, пользуется результатами исторического опыта на человеке, и только в последующем, иногда много лет спустя, начинает опираться на эксперимент на животных.

Ландыш майский является популярным народным средством от различных заболеваний сердца. Спиртовая (водочная) настойка цветков и травы оказывает сильное влияние на деятельность сердца [9]. Такая настойка замедляет ритм сердечных сокращений, улучшает наполнение пульса, уменьшает застойные яв-

ления, одышку, цианоз, а также обладает вазопротективным, мочегонным, успокаивающим и обезболивающим действием. Свежие цветки ландыша помещают в бутылку из темного стекла и заливают водкой (1,5 стакана). Через 2 нед процеживают. Принимают по 10—15 капель в небольшом количестве кипяченой воды 2—3 раза в день. Можно воспользоваться уже готовыми ландышево-валериановыми каплями, которые продаются в аптеке. Принимают их по 15—20 капель с водой 2—3 раза в день.

Любовь к ландышу осветила творчество многих поэтов и писателей. Как о самом любимом цветке отзывалась о нем Э. Ожешко. Растение подробно описано Э. Ожешко в серии эссе под общим названием «Ludzie i kwiaty nad Niemnem» («Люди и цветы над Неманом»), опубликованных в журнале «Wisla» («Висла») в 1888—1891 гг.

С начала XVIII века сохранились рецепты приготовления ландышевой воды: «Взять ландышевого цветку, настоять на белом вине, процедить и принимать по чайной ложке один или два раза по мере надобности. Возвращает речь косноязычным, исцеляет подагру, унимает сердечную боль и укрепляет память. А цвет положить в стеклянную посудину, плотно умять, воткнуть в муравейник и оставить так на месяц. После чего вынуть; тогда увидишь, что цветы пустили сок, а его хранить в пузырьке; полезен и больным и здоровым; мужчинам, равно и женщинам» [10].

Вот что писал А. А. Антонов в своей книге «О врачебных растениях, дикорастущих в Витебской губернии и употребляемых населением в домашней народной медицине»: «Ландыш майский применяется при нервных заболеваниях, употребляется при конвульсиях у детей, при падучей болезни, при болях сердца» [11].

Боярышник — удивительное, не имеющее противопоказаний к применению растение. В народной медицине Беларуси плоды и цветки с листьями боярышника широко применялись в прошлом, однако и в настоящее время они не потеряли своей ценности при заболеваниях сердца [12]. У боярышника достаточно высокий терапевтический эффект, он усиливает кровообращение в венечных сосудах сердца и сосудах мозга, повышает их эластичность, положительно влияет на уровень венозного давления, применяется при аритмии и слабости сердца. Самое интересное, что в цветущих по-

бегах и листьях боярышника ценных флавоноидов вдвое больше, чем в плодах.

В южной части Беларуси (Белорусское Полесье) давнишним сердечным средством является трава адониса (горицвет) весеннего — «черногорка, волосатик». В научную медицину адонис введен в 1860 г., когда С. Д. Нос опубликовал статью «О народной медицине южноруссов», в которой указал на высокую эффективность травы адониса при сердечных заболеваниях [13]. Под руководством и по рекомендации профессора С. П. Боткина был глубоко и разносторонне исследован горицвет, и с тех пор его препараты широко используются при заболеваниях сердца.

Из высушенных растений и их частей готовили отвары. Отвар тимьяна («чабор звычайны» (богородская трава)) и «сардэчніка» (пустырник) готовили следующим образом. Брели «жменю» (горсть) смеси трав, бросали в кипяток, заваривали как чай и пили по стакану 3 раза в день «при грудных болях». Иногда составляли сложные сборы трав. Так, в Витебской области нередко применяли сердечный сбор, в который входили цветки и плоды боярышника (по 2 части), корень валерианы (1 часть), трава пустырника (1 часть) и листья мелиссы (2 части). Данный состав трав хорошо помогал при повышенном артериальном давлении, психоэмоциональном напряжении.

Л. В. Орлова, преподаватель кабинета фармакогнозии Могилевской фармацевтической школы, в 1950—1960 гг. осуществляла сбор сведений о растениях, применяемых в народной медицине [5]. Она опубликовала рецепт «сердечной» настойки: «трава журавельника лесного, трава белозора болотного — поровну. Из сбора готовят настойку на водке 1:10. Народное название белозора болотного «сердечник» указывает на его применение. Средство очень популярно. Употребляют по 15—20 капель 2 раза в день при сердечных заболеваниях».

Л. В. Орлова отмечает, что для лечения стенокардии и бронхиальной астмы, а значит, при спазме гладкой мускулатуры бронхов применялись трава багульника болотного, клевера пашенного, лист мать-и-мачехи [5].

При сильном сердцебиении белорусы использовали также отвары белозора болотного — *Parnassia palustris* L., настойку или отвар валерианы лекарственной — *Valeriana officinalis* L. В центральных районах Беларуси

корни валерианы настаивали на воде и употребляли в виде капель на молоке [14]. Валериана относится к «горячим» кардиотоническим средствам, устраняющим спазм артериол, широко применяется в научной медицине при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы. Также принимали отвар ликоподия сплюснутого, настой растения копытня [15], отвар пустырника [16].

По данным В. Г. Николаевой, собравшей в экспедициях 1962—1963 гг. более 4000 записей о применении лекарственных растений у белорусов, отвар травы белозора болотного, трясуны средней и майника двулистного применяли при сердечной слабости, болях в сердце [9]. Молодые женские (красные) шишки сосны настаивали на водке или воде и пили, принимали отвар травы ландыша, настой травы чистотела, отвары душицы и мяты [6].

Для снижения кровяного давления использовали настои и отвары росянки круглолистной (*Drosera rotundifolia* L.), сок чеснока посевного. С этой же целью применяли настои травы крестовника обыкновенного (*Senecio vulgaris* L.), сок моркови, свеклы, картофеля, настои и отвары листьев наперстянки крупноцветковой (*Digitalis grandiflora* Mill.), побегов омелы белой (*Viscum album*), настои и отвары сушеницы болотной (*Gnaphalium ugilinosum* L.), лука с сахаром и медом [14], отвар цветов одуванчика [6]. При артериальной гипертензии из плодов калины, собранных после мороза, готовили компоты и кисели — они обладают ярко выраженным антиспазматическим действием [17]. Применяли отвар листьев черной смородины, цветков боярышника, травы лапчатки серебристой, плодов шиповника, корней шиповника, плодов укропа, пустырника, подорожника, сушеницы, тысячелистника, настойку корня девясила, ягоды барбариса, ели свежие ягоды черной смородины, клюквы [6].

При одышке пили отвар горца птичьего. Это растение обладает мочегонными свойствами, но при снижении скорости кровотока на фоне сердечной недостаточности и повышенной свертываемости крови горец птичий (спорыш), как и другие вазопротективные, кровоостанавливающие растения семейства гречишных, применяют только в поликомпонентном сборе.

При атеросклерозе рекомендовали есть свежие ягоды черной смородины, принимать отвар всего растения земляники и отвар цветков ка-

лины [6]. Ягоды земляники показаны ослабленным, перенесшим инсульт и/или инфаркт миокарда людям. Лист обладает противоастеническими, умеренными кардиотоническими, антиангинальными, холеретическими, гепатопротективными, детоксикационными свойствами. О. Д. Барнаулов включает лист земляники в сборы для пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом, неврозами [18].

Широко распространенным сердечным средством в белорусской медицине являлась арника горная (*Arnica montana* L.). Ее тонизирующее влияние на сердечно-сосудистую систему подтвердил Штирнадель. Он пришел к выводу, что арника оказывает сосудорасширяющее действие, регулирует и улучшает кровенаполнение миокарда [14].

Наш современник, барановичский врач-фитотерапевт Н. А. Огренич составил несколько сердечно-сосудистых сборов [19]. Сбор сердечный А: трава пустырника, лабазника, цветки и листья боярышника, лист березы, трава желтушника. Сбор В: цветы и листья боярышника, трава пустырника, лабазника, сердечника. Эти сборы улучшают микроциркуляцию за счет нормализации реологических показателей крови, спазмолитического эффекта, увеличения насыщения крови кислородом, уменьшения гипоксии тканей, улучшения оттока венозной крови от органов. Они оказывают седативный эффект, снижают артериальное давление за счет центрального седативного и периферического спазмолитического действия. Благодаря высокому содержанию в боярышнике тритерпенов и флавоноидов происходит расширение артериол и повышается тонус венозной системы. Известно их слабое мочегонное калийсберегающее действие. Эти сборы защищают и укрепляют сосудистую стенку (антисклеротическое действие), обладают кардиотоническим эффектом (укрепляют сердечную мышцу). Специфика действия этих сборов заключается в избирательном действии на коронарные сосуды и сосуды головного мозга, а именно в их расширении. По этой причине сбор улучшает снабжение кислородом миокарда и нейронов головного мозга. Сочетание пустырника и боярышника усиливает гипотензивный и кардиотонический эффект, нормализует ритм сердечных сокращений как при тахикардии, так и при брадикардии.

В XX веке фармакологи вместе с химиками, анализируя действие различных веществ, подметили связь между структурой вещества и его действием. Изменение структуры в ряде случаев закономерно изменяет и действие. Значительная часть средств, используемых современной фармакологией, была создана химиками в соответствии с «предвидением» их действия, умением по химической структуре предполагать определенное влияние. Большой вклад в развитие отечественной фитохимии внесли и вносят такие исследователи, как В. Г. Николаева, В. И. Попов, И. К. Данусевич, Г. Н. Бузук, Д. К. Шапиро, Л. В. Кудинова и другие. Ресурсосберегающей направленностью работ ученых Витебского медицинского университета характеризуются технологии получения препаратов «Трикардин» и таблеток валерианы.

С одной стороны, нет специалистов или их недостаточно, с другой — недостаточно внимания к этой проблеме со стороны специалистов, составляющих учебные программы будущих врачей. К сожалению, эрудиция врачей Беларуси в области фитотерапии не всегда достаточна. Ни на одном из курсов при подготовке будущих врачей-клиницистов не излагаются вопросы химии растений, препараты из которых составляют, по некоторым данным, 30—40% от общего количества лекарств, используемых в клинической практике.

Будущий врач знакомится с анатомией лягушки, рыбы, но он плохо ориентируется в растительном лекарственном мире, нередко не может ответить пожилому пациенту, как применять в бытовых условиях цветки ромашки или календулы, траву пустырника. Этому его не учили.

Ведущие отечественные и зарубежные кардиологи чаще всего обходят вопрос о пользе фитотерапевтического подхода скромным молчанием. Поток статей, брошюр и даже многотомных изданий, содержащих непрофессиональные и часто опасные рекомендации по лечению растениями болезней сердца и сосудов, растет и множится совершенно беспрепятственно. Это неизбежно вызывает дискредитацию фитотерапии, отвращает от нее практического врача и наносит вред пациенту. У врачей остаются какие-то знания лишь о валериане и ландыше. О других растениях, которые с успехом могут быть использованы в терапевтической кардиологии, врачи, к большому сожалению, и не слышали.

Особенностью современного этапа развития общества является значительное увеличение доли хронических болезней сердца и сосудов в общей структуре заболеваемости населения. Рост неблагоприятных экологических и социальных воздействий вызывает перенапряжение стрессозащитных систем организма человека.

В народной медицине Беларуси при заболеваниях сердечно-сосудистой системы применялось несколько десятков растений с кардиотоническими, антиаритмическими, антиангинальными, вазопротективными, витаминными, мочегонными свойствами. Пищевой рацион кардиологических больных обогащался поливитаминными растениями — калиной, ежевикой, рябиной, шиповником и др.

Достижения клинической фармакологии по созданию кардиологических фитопрепаратов нового поколения свидетельствуют о перспективности фитотерапии [18, 20]. Получены доказательства клинической эффективности антигипертензивных, антиангинальных, антиаритмических и диуретических фитопрепаратов.

Несмотря ни на что, многие люди остаются верны растительным средствам, эффективность которых проверена тысячелетиями. Востребованность фитотерапии в Беларуси видна из слов бывшего вице-преьера, а ныне главы администрации Президента А. Н. Косинца: «Особого внимания требует такое направление, как фитотерапия. Рынок фитопрепаратов в Беларуси оценивается в 3 млн долларов США. При этом производится в стране продукция в объеме 100 тыс. долларов США. В перспективе для наращивания объемов фитопродукции мощные отечественные производства будут созданы на базе таких предприятий, как «Диалек» и «Экзон», «Фитогор», «Лечприрода» и других». Он также подчеркнул, что «создание новых производств и предприятий в Беларуси по выпуску биопрепаратов позволит улучшить качество жизни населения Беларуси, решить вопросы продовольственной, энергетической, демографической безопасности».

Контактная информация:

Корсун Елена Владимировна — доцент, зав. кафедрой фитотерапии.
Институт восточной медицины Российского университета дружбы народов.
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
сп. тел. +7(495)690-92-00.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсун В. Ф., Корсун Е. В., Малышко М. А. *История фитотерапии в Беларуси*. Москва — Минск; 2012. 156 с.
2. Коробко В. В., Коробко Т. П. *Лекарственные растения Белоруссии и их применение в народе*. Минск; 1947. 44 с.
3. Богоявленский Н. А. *Медицина у первоселов русского севера*. Л.: Медицина; 1966. 159 с.
4. Краскоускі А. *Аб чалавечым целе, здаровым і хворым і спосабах яго лячэбнай самаабароны*. Вільня: Выд. газ. «Голас Беларуса»; 1924. 110 с.
5. Орлова Л. В. *Лекарственные растения и сборы, применяемые в народной медицине Белоруссии*. В кн.: *Вопросы истории медицины и здравоохранения БССР*. Минск; 1965: 52—60.
6. Гаммерман А. Ф., Юркевич И. Д. *Лекарственные растения (дикорастущие)*. Минск: Наука и техника; 1965. 380 с.
7. Паламарчук А. С., Бондаренко В. Е. *О лекарственных растениях народной медицины Белоруссии*. В кн.: *Тезисы Всесоюзной научной конференции «Этнографические аспекты изучения народной медицины»*. Ленинград; 1975: 78—79.
8. Крывіцкі А. А., Кунцэвіч Л. П., рэд. *Раслінны свет: тэматычны слоўнік* Мінск: Беларуская Навука; 2001. 635 с.
9. Николаева В. Г. *Материалы к исследованию лекарственных растений народной медицины Белоруссии: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук*. Минск; 1964.
10. Кузнецова М. А., Резникова А. С. *Сказания о лекарственных растениях*. М.; 1992. 272 с.
11. Антонов А. А. *О лечебных растениях, дикорастущих в Витебской губернии и употребляемых населением в домашней и народной медицине*. Витебск, 1888.
12. Гесь Д. К., Горбач Н. В., Кадаев Г. Н. и др. *Лекарственные растения и их применение*. 7-е изд. Минск: Наука и техника; 1976. 589 с.
13. Нос С. Д. *О народной медицине южноруссов и об употреблении народом «Горицьвіту» (Adonis vernalis) против серозных скоплений в брюхе (водянки)*. Черниговские губернские ведомости; 1860; 5 и 6.
14. Минько Л. И. *Народная медицина Белоруссии (краткий исторический очерк)*. Минск; 1969. 108 с.
15. Werenko F. *Przyczynek do leczenia ludowego. Materiały antropologiczno-archeologiczne i etnograficzne*. Krakow; 1896. Т. 1: 99—228.
16. Чоловский К. А. *Список местно-народных лечебных растений. Опыт описания Могилевской губернии*. Кн. 1. Могилев на Днепре; 1882: 396—414.
17. Попов В. И. *Некоторые лекарственные средства народной медицины Белоруссии*. В кн.: *Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР*. Л.; 1964: 138—40.
18. Барнаулов О. Д. *Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями*. СПб.; 2010. 403 с.
19. Огренич Н. А. *Методология фитотерапии*. Барановичи: «Ковчег»; 2014. 96 с.
20. Корсун В. Ф., Ройзман С. А., Чуйко Т. В. *Фитотерапия сердечно-сосудистых заболеваний*. Минск: «Белорусская энциклопедия»; 2003. 288 с.

Поступила 29.02.16.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ БЕЛАРУСИ

- 510 лет** — Франциск Скорина удостоен звания лекаря в Краковском университете (1506).
- 480 лет** — инструкция великого князя Жигимонта (Сигизмунда) I о поведении жителей Вильно во время эпидемий (1536).
- 430 лет** — первое патологоанатомическое вскрытие на территории Восточной Европы в Гродно.
- 475 лет** — привилей королевы Боны Сфорцы г. Гродно, в котором предписывалось «строить водоем и водопроводы, чтобы была чистая вода» (1541).
- 395 лет** — Могилевский магистрат выделил служащего, обязанного вести надзор за входящими в город людьми, чтобы не допустить зараженных поветрием, проказой, заразой (26 апреля 1621 г.).
- 215 лет** — первое применение метода вакцинации по Дженнеру против оспы в Литовском крае инспектором Минской врачебной управы И. А. Бернардом (1801).
- 200 лет** — утверждено «госпитальное положение» (31 марта 1816 г.).
- 190 лет** — на медицинском факультете Виленского университета начато чтение лекций по истории медицины (1826).
- 185 лет** — Могилевский губернатор представил к награждению особо отличившихся во время эпидемии холеры (28 сентября 1831 г.).
- 145 лет** — в Витебской губернии введена обязательная дезинфекция холерных очагов (1871).
- 110 лет** — в белорусских губерниях начали внедрять в практику прививки против скарлатины по Габричевскому (1906).
- 110 лет** — хирург Минской губернской больницы О. О. Федорович впервые в Минске провел гастроэнтеростомию (февраль 1906 г.).
- 110 лет** — Могилевское губернское земство ввело должность губернского окулиста (1906).
- 105 лет** — II съезд врачей Минской губернии (11—15 января 1911 г.).
- 105 лет** — Минская община Красного Креста на свои средства приобрела карету скорой медицинской помощи (май 1911 г.).
- 105 лет** — в Бобруйске проведен первый день «белого цветка» с целью сбора средств для борьбы с туберкулезом (22 июля 1911 г.).
- 105 лет** — в Бобруйске организован отдел Всероссийской лиги борьбы против туберкулеза (24 июля 1911 г.).
- 105 лет** — в Минске организован отдел Всероссийской лиги борьбы против туберкулеза (июль 1911 г.).
- 105 лет** — съезд сельских врачей Гродненской губернии (17—19 ноября 1911 г.).
- 105 лет** — в Игумене (Червень) был создан врачебно-санитарный комитет (1911).
- 95 лет** — Правительством БССР принято постановление «О мерах предупреждения и борьбы с холерой» (9 июня 1921 г.).
- 95 лет** — Правительством БССР принято постановление «О мерах борьбы с эпидемиями в сельской местности» (11 июня 1921 г.).
- 95 лет** — организация первых пионерских лагерей для оздоровления детей в летний период (1921).
- 90 лет** — I Республиканское совещание по охране материнства и детства (18—21 февраля 1926 г.).
- 90 лет** — I съезд санитарных врачей Беларуси (1926).
- 90 лет** — I конференция общества Красного Креста (1926).
- 90 лет** — организована аспирантура при медицинском факультете БГУ (1926).
- 90 лет** — издание журнала «Бюллетень Белорусского общества Красного Креста» (1926).
- 85 лет** — правительством БССР принято постановление «О медико-санитарном обслуживании рабочих промышленных центров» (31 июля 1931 г.).
- 85 лет** — I Всебелорусская конференция глазных врачей БССР (1931).
- 75 лет** — II Белорусский съезд хирургов (25—28 января 1941 г.).
- 75 лет** — в Могилевской психиатрической больнице фашисты уничтожили около 700 психически больных (23 августа 1941 г.).
- 75 лет** — в Минской психиатрической больнице «Новинки» фашисты уничтожили около 300 психически больных (сентябрь — ноябрь 1941 г.).
- 75 лет** — в психиатрическом отделении 2-й клинической больницы Минска фашисты уничтожили около 400 больных (ноябрь — декабрь 1941 г.).
- 75 лет** — Рогачевское общественное движение за санитарную культуру и благоустройство (1941).
- 75 лет** — введение бригадных форм труда во внебольничных организациях Минска (1941).
- 75 лет** — впервые 24 врача республики были удостоены звания «Заслуженный врач БССР» (1941).

Составители: Н. С. Шумин, А. В. Красовская, Л. В. Хлус — сотрудники Музея истории медицины Беларуси Республиканской научной медицинской библиотеки



¹А. С. ПИЛИПЧИК, ²С. К. КЛЕЦКИЙ, ³М. Ю. БОЙКО, ¹Л. З. ШЕРЕМЕТЬЕВА,
¹Е. А. ГОШКЕВИЧ, ³И. В. ПРОЛЕСКОВСКАЯ, ⁴А. А. КУЛИКОВ, ⁴О. А. ПЕРЕСАДА

ВРОЖДЕННАЯ НЕЙРОБЛАСТОМА С МЕТАСТАЗАМИ ВО ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ И ПЛАЦЕНТУ

¹3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова, Минск, Беларусь,

²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,

³РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь,

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлен клинический случай врожденной нейробластомы с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту. Проанализированы способы пренатальной диагностики заболевания, клинические проявления во время беременности, влияние на акушерскую тактику.

Ключевые слова: врожденная нейробластома, метастазы, плацента, диагностика.

CONGENITAL NEUROBLASTOMA WITH MULTIPLE METASTASES TO INNER ORGANS AND TO PLACENTA

This is a case report of congenital neuroblastoma with multiple metastases to inner organs and to placenta. The possibilities of the disease prenatal diagnosis, its clinical manifestation during pregnancy, the impact on the obstetric tactics have been analyzed.

Key words: congenital neuroblastoma, metastasis, placenta, diagnosis.

HEALTHCARE. 2016; 6: 59—62.

CONGENITAL NEUROBLASTOMA WITH MULTIPLE METASTASES TO INNER ORGANS AND TO PLACENTA

A. S. Pilipchik, S. K. Kletskiy, M. Yu. Boyko, L. Z. Sheremetieva, E. A. Goshkevich, I. V. Proleskovskaya, A. A. Kulikov, O. A. Peresada

Нейробластома является наиболее частой злокачественной опухолью у плодов и новорожденных и составляет 30—40% от всех врожденных опухолей, частота — 1—3 случая на 100 000 детей в возрасте 0—14 лет [1, 2]. Классическая нейробластома — эмбриональная опухоль, которая возникает из клеток-предшественников нервного гребешка в симпатической нервной системе, мозговом веществе надпочечников или симпатических ганглиях, сопровождается повышенной продукцией катехоламинов и/или их метаболитов [1]. Нейробластома способна метастазировать внутриутробно [1—7]. Чаще всего отдаленные метастазы находят в печени, значительно реже в ретроперитонеальных лимфоузлах, костях, коже, пуповине и плаценте. Поражение легких и головного мозга не характерно [3]. Имеются единичные наблюдения метастазирования врожденной нейробластомы (ВН) в плаценту в сочетании с неиммунной водянкой плода и плацентомегалией [4].

Приводим собственное наблюдение ВН с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту.

Клинический случай. Пациентка, 29 лет, беременность первая. Из анамнеза: на учете по беременности с 7—8 нед. Перенесенные заболевания: коклюш в 14, 20 и 25 нед беременности (санирован); в 30 нед — анемия легкой степени, в 34 нед — ОРВИ без повышения температуры тела. Наследственный анамнез не отягощен. Обследована на инфекции, передающиеся половым путем, методом ПЦР — патогенные организмы не выявлены. Ультразвуковое исследование органов малого таза и плода в скрининговые сроки (12, 20, 34 нед) не выявило патологии со стороны плода и плаценты. В 22 нед беременности проходила стационарное лечение по поводу угрожающих преждевременных родов. В сроке гестации 36—37 нед госпитализирована в стационар в связи с многоводием. Прошла 2 курса антибактериальной терапии (триксоцеф, азитромицин) без значительной положительной динамики: многоводие сохранялось. При УЗИ в сроке беременности 37 нед 3 дня выявлены признаки отека плаценты. В том же сроке на КТГ отмечен высокий ба-

зальный ритм, ЧСС — 167 уд./мин, пограничное значение STV — 5.3. В сроке 38 нед 1 день произошла отслойка нормально расположенной плаценты, пациентка родоразрешена путем кесарева сечения в экстренном порядке. Ребенок (живая доношенная девочка массой 3390 г, длиной 51 см) родился в крайне тяжелом состоянии с тугим обвитием вокруг шеи 4 раза, оценка по шкале Апгар 3, ИВЛ на 1-й и 5-й минутах. При осмотре новорожденной отмечена отечность, значительное увеличение окружности живота. Обнаружено плотное опухолевидное образование на шее справа, отек правой ручки, грудной клетки справа, значительная гепатоспленомегалия.

На 3-и сутки проведена пункционная биопсия опухоли шеи новорожденной — по данным цитологического исследования выявлены нейробласты. В пунктате костного мозга найдены скопления атипичных клеток — вероятно нейробласты (18% от всех клеточных элементов костного мозга).

При поступлении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии состояние ребенка крайне тяжелое: ИВЛ, ССВО, ВУИ, энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, тяжелой степени, ПВК II степени, кровоизлияния ишемического генеза в лобной и затылочной области, почечно-печеночная недостаточность.

Амплификация гена MYC-N в опухоли и костном мозге не выявлена. При компьютерной томографии головного мозга и органов грудной клетки обнаружены опухоль шеи справа с распространением на средостение, отсутствие признаков интрапульмонального метастазирования. УЗИ мягких тканей шеи справа — многоузловое солидное образование размерами 50×26×36 мм с активным кровотоком. УЗИ органов брюшной полости выявило множественные очаговые изменения печени (метастазы нейробластомы), увеличение печени на 4 см, патологические объемные образования в брюшной полости и забрюшинном пространстве не обнаружены. В ходе проведенного клинического обследования выставлен диагноз: «нейробластома шеи справа с прорастанием в средостение, поражением печени и костного мозга, T3NхM1, 4-я стадия, MYC-N-отрицательная, промежуточная группа риска». Начата полихимиотерапия на фоне посиндромной терапии, антибиотико-

терапия. На фоне проводимой терапии размеры опухоли на шее и число опухолевых узлов в печени уменьшились. Несмотря на проводимую интенсивную терапию на фоне цитопенического синдрома, состояние новорожденной ухудшалось, развилась клиника септического шока, полиорганной недостаточности. На 36-е сутки произошла остановка сердечной деятельности, после безуспешных реанимационных мероприятий констатирована смерть.

Патоморфологическое исследование.

Масса последа — 1300 г, котиледоны бледно-розовые, отечные. Гистологическое исследование: в фетальных сосудах ворсинчатого хориона значительное количество скоплений мелких круглых базофильных клеток со значительной ядерной атипией (рис. 1, а, цв. вклейка перед 65 стр.), диффузный отек ворсин (рис. 1, б, цв. вклейка перед 65 стр.). Иммуногистохимическое исследование: позитивное окрашивание с маркерами нейрональных опухолевых клеток синаптофизинем Syn (++) и нейронспецифической энolahзой NSE (+++), Vim (–), S-100 (–), Ki 67 (40%) (рис. 1, б—г, цв. вклейка перед 65 стр.). Полученные данные подтвердили наличие множественных метастазов ВН в фетальную часть плаценты без вовлечения межворсинчатых пространств материнской ее части.

При аутопсии в мягких тканях шеи справа обнаружено опухолевидное образование темно-красного цвета размерами 4,0×3,0×1,5 см, прилежащее к шейному отделу позвоночника. Лимфоузлы шеи темно-красные, увеличены до размера мелкой фасоли. Капсула печени утолщена, тусклая, с множеством местами сливающихся белесоватых очажков диаметром до 0,7 см, толщиной до 0,2 см, на разрезе ткань печени оливково-зеленого цвета. Мелкие, аналогичного вида очаги встречаются и в толще ткани печени. Метастазы опухоли обнаружены в печени, лимфатических узлах переднего средостения, костном мозге, щитовидной железе, трахее (рис. 2, 3, цв. вклейка перед 65 стр.).

ВН может иметь весьма широкий спектр клинических проявлений [5]. Более половины случаев заболевания связаны с локализацией первичного очага в брюшной полости, значительно реже в средостении и на шее [6]. Возможность пренатальной диагностики главным образом зависит от размера опухоли, ее локализации, наличия участков кровоизлияний, каль-

цификации, других признаков, которые определяют возможность прежде всего ультразвуковой визуализации опухоли [1, 3, 7]. Нейробластома надпочечников диагностируется на УЗИ гораздо чаще других локализаций опухоли. В литературе описано всего несколько случаев пренатальной детекции первичной опухоли в области шеи. В подавляющем большинстве случаев при УЗИ в III триместре беременности опухоль имеет вид кистозного и/или солидного образования в области верхнего полюса почки, также на УЗИ могут быть обнаружены признаки водянки плода, многоводие, плацентомегалия [1, 8—10].

Следует отметить важность поиска способов пренатальной диагностики нейробластомы. Детекция опухолевого образования в III триместре может повлиять на способ родоразрешения — угроза разрыва опухоли, высокий риск дистонии плечиков (в случае шейной локализации опухоли) являются показаниями к кесареву сечению. Обнаружение опухоли во II триместре гестации дает возможность прервать беременность при желании женщины по медицинским показаниям. Пренатальная диагностика дает возможность раннего начала терапии и верификации диагноза, несмотря на отсутствие клинической симптоматики [1, 6, 7].

Дифференциальная диагностика опухолей шеи, диагностированных пренатально, сложна: кроме нейробластомы в этой области могут локализоваться лимфангиома, тератома, гемангиома, саркома, гамартома и т. д. Более 90% случаев нейробластомы сопровождаются повышением уровня катехоламинов и/или их метаболитов (VMA-NVMA), что может вызывать гипертензию у матери и быть косвенным признаком опухоли симпатической нервной системы у плода. Оценить уровень метаболитов катехоламинов можно либо в суточной моче матери, либо при исследовании амниотических вод [6].

В настоящем наблюдении у матери гипертензия не наблюдалась. Однако одновременно с появлением признаков отека плаценты вплоть до родоразрешения у плода регистрировался высокий базальный ритм сердечных сокращений, одной из вероятных причин которого мог быть повышенный уровень катехоламинов.

Внутриутробно ВН может иметь клиническую картину, сходную с гемолитической болезнью новорожденного: водянка, анемия, гепатосплено-

мегалия, желтуха, избыточная масса плаценты. В случае метастазирования опухоли при микроскопическом исследовании плаценты в фетальных капиллярах ворсинчатого хориона обнаруживаются скопления нейробластов. Диссеминированная нейробластома может вызывать внутриутробную гибель плода и в целом имеет неблагоприятный прогноз для новорожденного [1, 5, 11].

При наличии признаков неиммунной водянки плода, многоводия, плацентомегалии кроме наиболее распространенных причин данных патологических состояний следует также иметь в виду возможность развития нейробластомы у плода, как в представленном выше случае.

Стоит подчеркнуть необходимость патогистологического исследования последа, так как в описанном случае в плаценте также были найдены метастазы нейробластомы. Наличие опухолевых клеток в сосудах плаценты может быть использовано для доклинической диагностики врожденной нейробластомы; документирует диссеминацию опухолевого процесса; имеет неблагоприятный прогноз.

Кроме того, поражение фетальной части плаценты без вовлечения материнской дает основание предполагать отсутствие метастатического поражения материнского организма, то есть имеет и прогностическое значение в отношении матери.

В настоящее время в литературе не описано случаев фетоматеринского метастазирования нейробластомы. Однако следует учитывать возможность развития так называемого зеркального синдрома (Ballantyne's syndrome), который определяется как сочетание водянки плода и тяжелых отеков у матери [12]. Его развитие может быть связано с широким перечнем патологических состояний плода, в числе которых и ВН, в том числе с множественными метастазами во внутренние органы и плаценту. Около 50% случаев «зеркального синдрома» сопровождаются гипертензией и протеинурией, что трактуется как преэклампсия. Главное отличие этих состояний в том, что купирование симптомов зеркального синдрома возможно, если начать лечение патологии плода [12—14].

Контактная информация:

Пилипчик Анастасия Сергеевна — врач акушер-гинеколог.
3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова.
220030, г. Минск, ул. Ленина, 30; сл. тел. (8-017) 327-24-88.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sebire N. J., Jauniaux E. *Fetal and Placental Malignancies: Prenatal Diagnosis and Management. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33: 235—44.
2. Schwab M., Westermann F., Hero B., Berthold F. *Neuroblastoma: Biology and Molecular and Chromosomal Pathology. The Lancet.* 2003; 4: 472—80.
3. Hae Joung Sul, Dae young Kang. *Congenital Neuroblastoma with Multiple Metastases: A Case Report. J. Korean Med. Sci.* 2003; 18: 618—20.
4. Gupta K., Basnal A. *Congenital Neuroblastoma: An Autopsy Report. Fetal Pediatr. Pathol.* 2012; 31: 331—5.
5. Isaacs H. Jr. *Tumors of the Fetus and Infant: An Atlas. Springer Heidelberg New York Dordrecht London;* 2013: 111—30.
6. Guzelmansur I., Aksoy H. T., Hakverdi S., et al. *Fetal Cervical Neuroblastoma: Prenatal Diagnosis. Hindawi Publishing Corporation Case Report in Medicine: 2011. ID 529749. doi: 10.1155/2011/529749.*
7. Granata C., Fagnani A. M., Gambini C., et al. *Features and Outcome of Neuroblastoma Detected Before Birth. J. Pediatr. Surg.* 2000; 35: 88—91.
8. Strauss L., Driscoll S. G. *Congenital Neuroblastoma Involving the Placenta. Pediatrics.* 1964: 23—31.
9. Isaacs H. Jr. *Fetal and Neonatal Neuroblastoma: Retrospective Review of 271 cases. Fetal Pediatr. Pathol.* 2007; 26: 177—84.
10. Moss T. J., Kaplan L. *Association of Hydrops Fetalis with Congenital Neuroblastoma. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132: 905—6.
11. Smith C. R., Chan H. S. L., DeSa D. J. *Placental involvement in congenital neuroblastoma J. Clin. Pathol.* 1981; 34: 785—9.
12. Espinoza J., Romero R., Nien J. K., et al. *A Role of Anti-angiogenic Factor Svegfr-1 in The «Mirror Syndrome» (Ballantynes syndrome). J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2006; 19(10): 607—13.
13. Allen A. T., Dress A. F., Moore W. F. *Mirror Syndrome Resulting From Metastatic Congenital Neuroblastoma. Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007; 26: 310—2.
14. Braun T., Brauer M., Fuchs I., et al. *Mirror Syndrome: A Systematic Review of Fetal Associated Conditions, Maternal Presentation and Perinatal Outcome. Fetal. Diagn. Ther.* 2007; 26: 177—84.

Поступила 12.02.16.

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Теплова Н. В. Трудности фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии / Н. В. Теплова, Е. О. Тарутхин // Рос. кардиол. журн.— 2013.— № 6.— С. 76—79.

Трошина А. А. Артериальная гипертензия при коморбидной патологии: вопросы терапии / А. А. Трошина, Н. Г. Потешкина // Рус. мед. журн.— 2015.— № 27.— С. 1630—1632.— Библиогр.: 9 назв.

Трухан Д. И. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие / Д. И. Трухан, С. Н. Филимонов.— М.: СпецЛит, 2016.— 319 с. (Шифр 601993).

Турна Э. Ю. Влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на циркадный ритм артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / Э. Ю. Турна, О. Н. Крючкова // Мед. новости.— 2013.— № 6.— С. 94—98.— Библиогр.: 14 назв.

Фуштей И. М. Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа под влиянием комбинированной терапии / И. М. Фуштей, Э. Ю. Гура, Е. В. Сидь // Рецепт.— 2015.— № 3.— С. 53—59.— Библиогр.: 12 назв.

Хафизова Л. Ш. Влияние на суточный профиль артериального давления комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском / Л. Ш. Хафизова, Н. З. Срождинова, Г. А. Хамидуллаева // Кардиология в Беларуси.— 2015.— № 4.— С. 139—148.— Библиогр.: 5 назв.

Чукаева И. И. Комплаентность и возможности полноразовых комбинированных гипотензивных препаратов: обзор / И. И. Чукаева // Артериальная гипертензия.— 2012.— Т. 18, № 1.— С. 46—51.— Библиогр.: 6 назв.

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



КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

На круглом столе, который прошел в редакции журнала «Здравоохранение», обсуждались основные принципы назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Актуальным был вопрос об основных трудностях, с которыми сталкиваются врачи при назначении той или иной комбинированной терапии, обсуждались способы и пути их преодоления. В дискуссии отражены появившиеся возможности, которые могут помочь врачам успешно лечить артериальную гипертензию и охватить максимальное количество пациентов для ее адекватного контроля.

О. С. Павлова, *заведующая лабораторией артериальной гипертонии РНПЦ «Кардиология», доцент, кандидат медицинских наук:*

— Распространенность эссенциально-артериальной гипертензии в мире составляет примерно 40%. Важность этой медико-социальной проблемы обусловлена не только высокой распространенностью, но и инвалидизацией населения, а также большим количеством осложнений. По данным ВОЗ, ежегодно в мире по причине повышенного артериального давления умирают 9,5 млн человек. В связи с этим одной из глобальных целей ВОЗ в борьбе с неинфекционными заболеваниями является снижение повышенного артериального давления на 25% к 2025 г. По данным исследования, проведенного в лаборатории артериальной гипертензии в 2007—2008 гг., целевого уровня артериального давления достигают только 28% наших пациентов. Уважаемый Александр Владимирович, на Ваш взгляд, какова сейчас ситуация с артериальной гипертензией в Беларуси и какие сегодня существуют нерешенные проблемы и трудности по вопросам максимально контролируемой артериальной гипертензии?

А. В. Пацев, *заместитель директора по организационно-методической работе РНПЦ «Кардиология»:*

— Проблема артериальной гипертензии интересует организаторов здравоохранения уже давно. В 1965 г. вышел союзный приказ, затем в 2001 г. был издан приказ Минздрава Республики Беларусь № 225, согласно которому мы и сейчас работаем. В последние годы были изданы Национальные рекомендации, а в 2014 г. вышли новые протоколы по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией. С 2001 г. статистический учет заболеваемости и смертности ведется по «чистой» артериальной гипертензии (не осложненной ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями) и осложненным формам. Значительное внимание уделяется и шифровке причин смерти. Беларусь, наверное, единственная страна на постсоветском пространстве, где в свидетельстве о смерти артериальная гипертензия выделяется буквой «А». Тем самым вырисовывается наиболее полная картина по вкладу артериальной гипертензии в смертность. Если говорить по общей заболеваемости, то с 2004 г. она выросла в 1,6 раза и достигла 1036 случаев на 10 000 на-

селения. Без малого 2 млн человек в Республике Беларусь страдают от этой болезни. Согласно отчетам, которые предоставляют областные кардиологические диспансеры и кардиологические центры, каждый год давление измеряется у 79—85% всего населения и 95% трудоспособного. И сразу видна проблема низкой выявляемости артериальной гипертензии. Самая высокая выявляемость ее отмечается в Минске — до 32%. Показатель по регионам республики составляет 23—27% и из года в год немного колеблется. Следующий аспект — это диспансерное наблюдение: мало только выявлять пациентов, надо их адекватно лечить и наблюдать. По данным С. Н. Бойцова, в России порядка 52% пациентов с артериальной гипертензией состоят на диспансерном наблюдении. В среднем по Республике Беларусь — 62% всего населения и 48% трудоспособного, а должно быть наоборот. Прежде всего диспансерное наблюдение должно осуществляться среди трудоспособного населения, поскольку именно эта категория пациентов в перспективе будет давать смертность, инвалидность, соответственно, с ними нужно работать более интенсивно. Следующий вопрос, который мы контролируем, — это выделение групп высокого риска. В среднем удельный вес пациентов высокого риска в республике составляет 32%. Однако и здесь существуют региональные различия. К примеру, в Витебской области удельный вес групп высокого риска составляет 49,7%, в Гродно — 26,9%, самый низкий показатель. А ведь именно лечебно-диагностическая работа с данной группой дает наибольший положительный эффект в снижении смертности и инвалидности. Необходимо отметить, что подходы и результаты отличаются по регионам. Так, несмотря на то, что в Витебской области самый высокий удельный вес групп высокого риска, динамическое наблюдение осуществляется недостаточно — в регионе один из самых высоких показателей смертности от цереброваскулярных заболеваний среди трудоспособного населения.

По отчетам наших кардиодиспансеров и кардиоцентров, на протяжении нескольких десятилетий наблюдается постепенное снижение количества инфарктов и инсультов именно у тех пациентов, которые стоят на диспансерном наблюдении. И мы выходим на 8—10 случаев инсультов на 1000 пациентов из диспансерной группы и порядка 17 случаев инфаркта миокарда. Опять-таки, в регионах эти цифры различаются. Например, самая малая группа пациентов высокого риска выявлена в Минской области, но отмечено самое большое количество пациентов, страдающих цереброваскулярными заболеваниями и инфарктами миокарда. Следовательно, в регионе недостаточно выявляется артериальная гипертензия, не берется на учет и не лечится так, как необходимо.

При лечении пациентов, которые вместе с артериальной гипертензией страдают ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, необ-

ходима комбинированная терапия. Каждый год у нас диагностируется 7—8% пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, а 71% из всех впервые выявленных — это лица с осложненной гипертензией, что еще раз подтверждает то, что своевременность выявления артериальной гипертензии в первичном звене недостаточно высокая. С этими пациентами сразу приходится работать интенсивно, соответственно затраты значительно увеличиваются.

Теперь немного данных о влиянии артериальной гипертензии на смертность населения республики. За 2014 г. (цифры 2015 г. появятся несколько позже) от «чистой» артериальной гипертензии умер 151 человек. Надо отметить, что уровень смертности от «чистой» артериальной гипертензии снизился за 10 лет практически в 8 раз. Среди умерших преобладают мужчины (60%). Всего же от артериальной гипертензии в республике умерло 48 860 человек, 75% приходится на сочетание ее с ишемической болезнью сердца, 23% — с ЦВБ. То есть артериальная гипертензия в республике как раз больше всего влияет на уровень смертности, особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца. Смертность в городской популяции в 1,4 раза меньше, чем в сельской: в Минске смертность в 1,5 больше, чем в других городах Беларуси. Данный факт мы объясняем не только большей распространенностью артериальной гипертензии, но и лучшей диагностикой и более качественным статистическим учетом.

О. С. Паелова:

— При назначении лечения мы зачастую оцениваем уровень артериального давления, измеренного на приеме у врача. И оцениваем эффективность лечения только на основании клинического, или, как мы сейчас называем, офисного артериального давления. Упускаем момент контроля артериального давления в течение суток, суточного профиля. Раиса Валентиновна, достаточно ли актуальна эта проблема, как она влияет на эффективность терапии, и все ли возможности амбулаторного контроля артериального давления мы используем? Как назначается суточное мониторирование?

Р. В. Хурса, заведующая кафедрой поликлинической терапии БГМУ, доцент, кандидат медицинских наук:

— Мы живем в эпоху медицинского парадокса. С одной стороны, у нас есть великолепные методы диагностики, современная аппаратура, лекарства с доказанной эффективностью: несколько классов препаратов, несколько генераций в каждом классе, причем в удобных для пациентов формах — пролонгированные, двойные и тройные комбинации лекарственных средств в одной таблетке. Но при этом огромная проблема низкой клинической эффективности терапии (в частности, в плане достижения целевых цифр артериального давления) актуальна не только для нашей страны, но и для всего мира. От чего зависит эффективность лечения? Видимо, не только от лекарств. Мне недавно попались на глаза очень интересные данные Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, было проведено анкетирование около 500 человек. При анкетировании были заданы вопросы и о влиянии взаимоотношений «врач — пациент» на эффективность лечения: 67% опрошенных сказали, что она зависит от доверия к врачу, и только 27% указали, что от назначенных лекарств. Следующий воп-

рос был: «Доверяете ли Вы врачу». Ответ «Всегда доверяю» выбрали 54% опрошенных, «Иногда доверяю» — 42%, остальные — «Не доверяю никогда». Как можно успешно лечить пациента, который врачу априори либо никогда не доверяет, либо доверяет только иногда? На вопрос: «Выполняете ли вы рекомендации врача» только 43% ответили, что всегда, 50% — часто, остальные — никогда. На вопрос: «Считаете ли Вы, что врач должен обладать особыми моральными качествами: самоотверженностью, доброжелательностью, готовностью в любой момент прийти на помощь пациенту» 88% ответили, что врач обязан быть таким. И, о парадокс! Когда этот же вопрос задали студентам-медикам, подавляющее большинство ответили отрицательно, причем агрессивно отрицательно. Это весьма настораживающий момент!

Но даже пожилые врачи, которые понимают важность доверительных отношений в нашей профессии и действительно жертвенно относятся к работе, не всегда имеют возможность именно так работать с пациентами. Согласно нормативным документам, только 20 мин отводится на работу с пациентом при первичном посещении, на повторное посещение — около 10 мин. И за эти минуты пациента надо тщательно расспросить, осмотреть, выписать лекарства и оформить массу документации. Когда же успеть дать ему понятные разъяснения об образе жизни, о правилах и необходимости приема каждого препарата и т. д.? Часто эту функцию выполняет интернет — доктор Google!

Во всех международных рекомендациях по лечению гипертензии первостепенная роль отводится немедикаментозным методам. Но если неформально подходить к воспитанию здорового образа жизни, к борьбе с модифицируемыми факторами риска, то врач должен не «телеграфным стилем» сказать пациенту дежурные фразы или дать ему в руки готовый конспект с общими рекомендациями, а индивидуально и подробно объяснить, убедить. Причем эта работа должна быть не разовой, а постоянной, при каждом контакте. И тогда будет совсем иное восприятие врача пациентом, возникнет доверие, и, несомненно, будут лучшие результаты лечения. Необходимо больше давать времени на амбулаторное звено врачу-терапевту для того, чтобы он работал с больными.

Немедикаментозная терапия гипертензии требует убедить пациента в необходимости ограничения жидкости и соли, в необходимости сбросить лишний вес. Вопросы немедикаментозной терапии, мне кажется, сейчас очень и очень актуальны.

Конечно, мы поздно диагностируем болезнь, когда гипертония становится стойкой, мы опоздали. У нас на кафедре проводилось диссертационное исследование, которое показало, что среди молодых впервые выявленных гипертоников в возрасте 30—35 лет многие имели уже высокий кардиоваскулярный риск. Нужно реально на доклиническом уровне оценивать факторы риска. Нехватка времени, острейший дефицит кадров, который мы сейчас испытываем, нередко приводят к тому, что форма 131 (карта учета диспансерного наблюдения) заполняется формально. Нужно опросить пациента по факторам риска, дать рекомендации по борьбе с ними.

Сейчас на кафедре мы работаем над тем, как можно выявить скрытые нарушения еще на доклиническом

уровне. Так, дисбаланс между усилиями сердца и усилиями сосудов в процессе продвижения крови можно определить по ряду величин артериального давления пациента при их специальной статистической обработке. В этом смысле суточное мониторирование давления — удобный инструмент диагностики, который можно применить при условии достаточного их количества. Регрессионный анализ позволяет выявить предгипертонические состояния еще при «нормальном» артериальном давлении.

Хотелось бы отметить, что лаборатория артериальной гипертонии РНПЦ «Кардиология» проводит большую образовательную работу среди врачей. Много лекций, конференций. Врачи у нас достаточно грамотные, назначают современные препараты. Сказать, что мы сейчас мало знаем, не умеем диагностировать, было бы неправильно. Но надо использовать больше усилий и организационных возможностей для непосредственной работы с пациентами.

О. С. Павлова:

— Как используется домашнее измерение артериального давления и каковы критерии его трактовки?

Р. В. Хурса:

— Сейчас почти в каждой квартире у наших граждан есть тонометр, это очень хороший знак. Более того, благодаря пропаганде, акциям, которые проводятся регулярно под эгидой Минздрава, комитета здравоохранения, у людей есть знания. Приходя в поликлинику, многие интересуются, как сдать кровь на холестерин. Может, нужно было бы другими вопросами поинтересоваться, но про холестерин народ знает. Однако люди не всегда умеют правильно трактовать полученные после измерения давления данные. Иногда подъем давления обусловлен какими-то внешними причинами, метеофакторами, например. У человека начинается паника, он сразу принимает «радикальные» меры: под язык — каптоприл, клонидин, и не единожды, вызов скорой помощи. А на завтра этот человек лежит в прострации, потому что давление резко упало, а потом опять будет подъем. Эти моменты, конечно, присутствуют. На самом деле стоит немного успокоиться, может, несколько увеличить дозу принимаемого обычно препарата, посоветоваться с терапевтом. Этому тоже надо обучать пациентов.

М. М. Ливенцева, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертонии РНПЦ «Кардиология», доцент, кандидат медицинских наук:

— Мы забываем о разных нормах для офисного давления, домашнего и для средних величин при суточном мониторировании. Все знают цифры 140 мм рт. ст. на 90 мм рт. ст. Для домашнего измерения норма — это 135 мм рт. ст. на 85 мм рт. ст., а для суточного мониторирования цифры еще более низкие. Часто приходится объяснять, что суточное мониторирование анализируется по другим данным: по средним величинам, вариабельности, индексу времени, степени ночного снижения артериального давления.

Р. В. Хурса:

— По нашей методике анализа величин давления тоже бывает, что человек измеряет давление, оно как бы повышенное, а на самом деле модель кровообращения нормальная. Но доктора-терапевты не вникают в такие тонкости. Пациент приходит с результатами су-

точного мониторирования, врач читает только заключение, всю эту «простыню» с индивидуальными деталями не анализирует, да и не имеет времени. Тем более, что на прием приходят не только пациенты с гипертонией, но и с другой терапевтической патологией.

М. М. Ливенцева:

— Как раз очень часто заглядывают в «простыню», видят эти высокие цифры и ставят II степень артериальной гипертонии.

О. С. Павлова:

— Мы с Марией Михайловной планируем к концу мая выдать новые методические рекомендации по анализу измерений артериального давления, в том числе с учетом различных категорий пациентов: пожилые, беременные.

А. С. Рудой, заведующий кафедрой военно-полевой терапии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Затронули очень интересный вопрос. Сейчас происходит смещение скрининговых и мониторинговых акцентов в пользу АМАД (амбулаторного (домашнего) измерения артериального давления). Оказалось, что АМАД в большей степени коррелирует с поражением органов-мишеней, гипертрофией миокарда. Прогностическое преимущество внеофисного измерения артериального давления показано во всех популяционных исследованиях. Один мм рт. ст. по данным амбулаторного (АМАД) и суточного давления, которое измеряется централизованно — это разные вещи. Увеличение относительного риска немых лакунарных инфарктов головного мозга составляет 32% при повышении на 1 мм рт. ст. при измерении артериального давления с помощью АМАД и всего лишь 1—2% относительного риска, при таком же превышении давления при суточном холтеровском измерении, к примеру при 141 мм рт. ст., то есть АМАД более предиктивен. При этом в одном из испанских исследований — **PAMELLA** — продемонстрировано, что лучшая предикция будет через 2 ч после вставания и за 30 мин до сна, больше корреляция с поражением органов-мишеней.

М. М. Ливенцева:

— Мы можем перестраховаться и увеличить количество пациентов, но нужно не забывать, что и гипертония «белого халата», и маскированная гипертония тоже играют существенную роль. Не зря уже ввели в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни и медикаментозную терапию для этой категории пациентов.

О. С. Павлова:

— Александр Васильевич, с позиции клинического фармаколога какими Вы видите те требования, которым должна отвечать современная комбинированная антигипертензивная терапия?

А. В. Хапалюк, зав. кафедрой клинической фармакологии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Еще Парацельс заметил, что все лекарства — яды. Это актуально и для современных лекарственных средств. Поэтому, назначая фармакотерапию, мы всегда должны думать о безопасности предстоящего лечения. Ведь эффективная терапия — это не синоним безопасной. У большинства лекарственных средств, предназначенных для лечения артериальной гипертонии, дельта между эффективной и небезопасной дозой сравнительно небольшая. По своей природе артериальная

гипертензия является нарушением кластера генетически контролируемых различных механизмов регуляции артериального давления. Удельный вес «поломки» того или иного механизма регуляции артериального давления у каждого пациента свой. Определить этот «удельный вес» сегодня не представляется возможным. В связи с этим лечение артериальной гипертензии нужно начинать с комбинированной терапии, учитывая разные механизмы ее патогенеза. Одновременно мы достигаем уменьшения дозы каждого из лекарств по сравнению с монотерапией и, значит, повышения их безопасности. Таким образом, комбинация лекарственных средств различных классов, применяемых для лечения пациента с артериальной гипертензией, позволяет избежать многих неблагоприятных реакций, одновременно являясь и одним из аспектов повышения приверженности пациента к лечению.

Помню случай, когда единственной жалобой пациентки с контролируемой артериальной гипертензией было то, что она не может зимой носить сапоги. Это было на фоне приема амлодипина. Как известно, гипотензивный эффект амлодипина реализуется за счет расширения артериолярного отдела. На вены он не влияет, следствием чего является то, что у ряда пациентов, принимающих амлодипин или другие дигидропиридиновые антагонисты кальция, появляются претебиальные отеки. В то же время, если их скомбинировать с ингибиторами АПФ, этот побочный эффект в определенной степени может не проявиться, так как расширяются вены. Такое же взаимодействие антагонистов кальция проявляется и по отношению к ингибиторам АПФ. Известно, что ингибиторы АПФ нередко вызывают у пациентов сухой кашель, который косвенно свидетельствует о проявлении их эффективности: именно брадикинин во многом модулирует защиту органов-мишеней. Причиной кашля является повышение содержания брадикинина в легочной ткани, повышение субстанции Р и, как следствие, раздражающей окончания блуждающего нерва в легких. Однако ясно, что снижение качества жизни приведет к нежелательной отмене ингибиторов АПФ. В то же время антагонисты кальция уменьшают кашель при приеме ингибиторов АПФ. Этот факт известен. Я не нашел в литературе механизма снижения кашля на фоне добавления антагонистов кальция. Мы знаем, что антагонисты кальция по механизму обратной связи несколько увеличивают уровень ангиотензина II (естественно, уменьшая содержание брадикинина!) И вот это сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ может потенциально не только повысить эффективность, но и безопасность.

Имеет значение комбинация лекарственных средств, которые обладают схожей синхронностью действия, то есть параллельной динамикой равновесных концентраций. При параллелизме равновесных концентраций препараты балансируют «друг против друга», нивелируя побочные эффекты каждого, при этом антигипертензивный эффект и защита органов-мишеней будет усилена. Например, равновесная концентрация амлодипина около 4 сут. У ингибитора АПФ, в частности периндоприла, на несколько суток больше. Это вполне приемлемо. В принципе в большинстве комбинированных лекарственных средств эти фармакокинетические особенности учтены.

О. С. Павлова:

— То, что при лечении пациента с I степенью артериальной гипертензии можно применять сразу комбинированную терапию, доказали недавно опубликованные данные мета-анализа 9 клинических плацебоконтролируемых двойных слепых исследований, которые показали, что целевое давление достигалось в 92% случаев, по сравнению с монотерапией в 72% был достигнут целевой уровень артериального давления. В настоящее время мы можем руководствоваться как степенью артериальной гипертензии, так и, конечно же, риском. Мы получили совершенно разочаровывающие данные, когда проводили клиническое исследование на достаточно репрезентативной выборке — более чем на 1000 пациентов нашей республики. Среди пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом целевое давление достигается только у 17%. Николай Андреевич, на Ваш взгляд, с какими проблемами сталкивается врач клинической практики, почему так сложно достичь целевого уровня давления у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом?

Н. А. Манах, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заслуженный деятель наук Республики Беларусь:

— Этот вопрос не имеет однозначного ответа. У пациентов с артериальной гипертензией сахарный диабет встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Если вы называли цифру 30—40%, то среди больных с диабетом у 50—80% повышается артериальное давление. Кроме того, коморбидное состояние, диабет и артериальная гипертензия отягощают течение каждого из заболеваний. Много проведено исследований, в которых доказано, что диабет увеличивает тяжесть артериальной гипертензии в 1,5—2 раза. Также показано, что снижение артериального давления хотя бы на 10 мм рт. ст. действительно уменьшает количество осложнений, которые возможны у этой категории пациентов. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете значительно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. Проводились исследования относительно контрольных цифр, при которых надо снижать артериальное давление при сахарном диабете. Если у нас приняты цифры для общей популяции — 140/90 мм рт. ст., то здесь большинство исследователей говорят о 130/90—80 мм рт. ст. В одном исследовании было доказано, что снижение артериального давления менее 120/80 мм рт. ст. особого эффекта не оказывает, кроме влияния на уменьшение вероятности развития инсульта, а другие осложнения остаются. Целевые значения при сахарном диабете — это 130/90 мм рт. ст. Первым примером успешной терапии было использование адельфана и порошка детрисила. Много разговоров шло о таблетках полипонов. Предполагалось, что это профилактика развития инфарктов и инсультов. Но так предполагалось. Допустим, аспирин, ингибитор или другой препарат для снижения давления и статин. Увеличилась приверженность к лечению у пациентов.

И. В. Кисель, заместитель главного врача по медицинской части 29-й городской поликлиники Минска, врач высшей категории:

— На крупных предприятиях Минска сейчас внедрена система контролируемого лечения артериальной гипертензии. Выделяются средства предприятием и па-

циенты — работники предприятий с артериальной гипертензией — получают определенный набор препаратов для лечения заболевания.

Н. А. Манак:

— Мы проводили одно исследование на велозаводе. Предприятие оплачивало лечение, лекарства, и мы контролировали количество дней нетрудоспособности, осложнения и все прочее. Но все-таки те предприятия, которые предоставляют своим работникам препараты, выигрывают, экономические потери меньше.

Т. Д. Тябут, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии БелМАПО:

Фармакоэкономика — наука, появившаяся относительно недавно, — не работает на практическое здравоохранение. Используется один принцип — минимизация затрат на лечение, но не оценивается перспектива, потеря трудоспособности, инвалидность.

М. М. Ливенцева:

— Очень интересные побочные данные получены нами при изучении депрессии у пациентов с артериальной гипертензией. Это был контингент специалистов, работающих на одной фабрике. Мы занимались абсолютно другими диагностическими вопросами, особо в лечение не вмешивались, не давали никаких лекарств пациентам, но давали советы, учили их правильно лечить гипертензию. Через год нам врач здравпункта дала данные по временной нетрудоспособности, оказалось, что у гипертоников по единственной нозологии она достоверно снизилась.

Т. Д. Тябут:

— Пока не захочет быть здоровым сам пациент, сколько бы мы ни учили его, выписывали препаратов, приходили к пациентам — толку не будет. Поэтому начинать работу нужно с первичной профилактики. Сегодня все прекрасно знают страны, где снижается сердечно-сосудистая заболеваемость не за счет высоких технологий, а за счет первичной профилактики. С детского сада, со школы необходимо начинать обучение здоровью, искоренять поведенческие факторы риска. Можно ли правильно решить задачу, если ее условие неправильно записано? Так и в лечении гипертензии. Что мы говорим своим пациентам? Вам нужно достигнуть целевых уровней давления. И 90% людей, страдающих гипертензией, нашу задачу решают. Достаточно выпить 2 упаковки комбинированных препаратов, и цель достигнута. После этого терапию благополучно прекращают. А нужно говорить об органопротекции, рассказывать и показывать препараты, объяснять, чего можно достигнуть, принимая их длительно, годами, одновременно выполняя правила немедикаментозной профилактики — снижение веса, отказ от курения, расширение диапазона двигательной активности, достижение целевых уровней липидов, глюкозы, мочевой кислоты в плазме крови. К нам часто приходит пациент, который имеет не одну, а две, три и более болезней. Индекс коморбидности в среднем составляет 4,5. Это значит, что одновременно у пациента может наличествовать артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение и еще ревматологическая патология — остеоартрит или подагра. Такому пациенту нужна органопротекция, которой в большей мере обладают комбинированные препараты. Смысл назначения комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе и непо-

средственно комбинированных препаратов, очень велик. Нужно помнить, что без первичной профилактики мы далеко не уйдем, не догоним страны, где сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность снижаются. Пока мы не сможем сформировать приверженность к лечению у самих пациентов, не заставим, не побуждем этого слова, их работать над собой, работать с поведенческими факторами риска, мы не сдвинемся с мертвой точки. Столько лет работают НИИ, в последующем РНПЦ «Кардиология», наша кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО! Пока пациент ходит в лечебное учреждение, лечится в стационаре, он все выполняет, получает поддержку врачебного и среднего медицинского персонала. Но постепенно, по мере улучшения ситуации, он приходит все реже и реже и постепенно все забывает. В 2008 г. соискателем нашей кафедры была защищена диссертация, посвященная изучению качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и их комбинацией. Автор этой диссертации присылает мне статью. Прошло 10 лет после ее исследования. У нее была небольшая группа пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Из 39 человек треть умерла за прошедшие 10 лет. Приверженность к фармакотерапии оказалась низкой — бета-блокаторы принимали только 20%, ингибиторы АПФ — 20%, а 40% не посещали врача в течение 2 лет и, соответственно, не лечились. Поэтому лечение артериальной гипертензии — это, с одной стороны, постоянная поддержка медперсоналом, семьей, с другой — постоянная учеба. Первичная профилактика должна начинаться в детском саду.

О. С. Павлова:

— Тамара Дмитриевна, проблемы коморбидности — реальность нашей клинической практики, если учесть, что в старших возрастных группах распространенность гипертензии составляет до 80%. Как, на Ваш взгляд, помочь врачу в принятии решения о лечении пациентов с мультикоморбидностью, множественными заболеваниями, избегая при этом полипрагмазии.

Т. Д. Тябут:

— На сегодняшнем этапе развития медицины врач должен знать не только механизм действия лекарственного препарата, но и его эффективность и безопасность, оцененные в результате проведения многоцентровых исследований. Препаратов, применяемых для лечения гипертензии, много, например, сартаны, последними включенные в международные и национальные руководства по лечению гипертензии. Их много, но они разные. Скажем, валсартан. Препарат с доказанной эффективностью по снижению давления у лиц разного возраста, но он единственный, органопротекция которого была изучена и доказана у пациентов с инфарктом миокарда. Все сартаны обладают урикозурическим действием, но наиболее выражено оно у лозартана. Свойства нефропротекции, снижение случаев почечной недостаточности, частоты развития сахарного диабета — это особенности, которые позволяют выбрать конкретный препарат для конкретного пациента с коморбидной патологией. Антигипертензивные свойства амлодипина давно доказаны в различных многоцентровых исследованиях, наиболее значимым из которых следует считать ASCOT. Исследование VALUE было спланировано как двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с двумя параллельными группами,

получающими активное лечение валсартаном и амлодипином. Оказалось, что риск развития всех конечных точек, включая инфаркт миокарда, не различался у больных, получавших лечение указанными препаратами. Комбинированные препараты, которые используются сейчас, например, **Валодип** (комбинация валсартана и амлодипина в различных дозировках), позволяют улучшить приверженность пациентов к лечению и получить доказанное снижение артериального давления и органопротективные эффекты при наличии коморбидной патологии. Это важное достижение фармацевтической промышленности, особенно для пациентов с коморбидной патологией. Комбинация не только эффективно снижает давление, но оказывает влияние на конечные точки — продолжительность и качество жизни. Сегодня предлагаются и более сложные комбинации — 3 в одном (периндоприл, амлодипин, индапамид — **Ко-Амлесса**), а пациенту всегда удобнее принимать 1 таблетку 1 раз в день, чем 3—4 таблетки на протяжении дня. Необходимо учитывать и фармакокинетические особенности препарата у пациентов с коморбидной патологией и такими факторами риска, как курение, ожирение, которые влияют на метаболизм лекарственных средств. Хотя иногда срабатывает стереотип: по 1 таблетке 3 раза в день. Стереотипы постоянно меняются. В настоящее время необходимо уже в студенческие годы формировать приоритеты первичной профилактики, тогда и пациентов с коморбидной патологией будет меньше. Наряду с протоколами, которые помогают начинающему врачу не забывать основополагающий принцип — лечить не болезнь, а больного, учесть клиническому мышлению, общению с пациентами, их родственниками и коллегами. Вспомнить о наличии медицинской этики и деонтологии, о которой четко и конкретно сказано в Законе о здравоохранении Республики Беларусь. До 90% жалоб, которые приходится разбирать, связаны именно с незнанием закона, правил этики и деонтологии. Необходимо учить врача и медицинской психологии, умению защитить себя от профессионального выгорания. Среди профессий категории «человек — человек» врачи занимают 2-е место по риску развития этого патологического явления, влияющего на психологические, эмоциональные, физические аспекты здоровья врача. На кафедре организации здравоохранения БелМАПО проводили исследование по оценке распространенности выгорания среди врачей различных специальностей и факторов риска его развития. Сравнение врачей-интернов и врачей со стажем работы более 30 лет показало более высокие риски у врачей-интернов, чем у врачей со стажем, среди которых был и фактор боязни ответственности, самостоятельности в работе.

А. В. Хапалюк:

— Лечение по протоколу, основой которого являются клинические исследования, — это важный и полезный инструмент повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Но сегодня весь мир постепенно, на основе принципов доказательной медицины, поворачивается к персонифицированной фармакотерапии, учитывающей индивидуальность пациента. Надо понимать, что «эра» доказательной медицины зародилась на принципах популяционной медицины. А мы лечим конкретных людей.

О. С. Павлова:

— Во врачебной практике часто недооценивается тщательно собранный анамнез. Пациент может на приеме не сказать врачу о препаратах, которые длительно принимает, действие которых может отрицательно сказываться или вызывать антагонизм с препаратом, который назначил врач. Тщательно собранный анамнез позволяет учесть и коморбидность, и будет одним из основополагающих факторов в принятии решения о комбинированной терапии.

Т. Д. Тябут:

— У врача действительно мало времени, особенно на амбулаторном приеме. Но коль мы уже говорили о тестах, так почему бы пациентам, ожидающим своей очереди, не раздавать опросники с оценкой факторов риска, функциональных возможностей, проводимого лечения. Пусть медсестра раздаст опросники, их заполнят, потом меньше нужно будет писать, просто вклеить этот опросник в историю болезни, информации больше и время сэкономили.

О. С. Павлова:

— Андрей Семенович, какие преимущества и недостатки имеют фиксированные комбинации препаратов и что мешает врачу их назначать?

А. С. Рудой:

— С 2013 г. весь массив информации, и в частности руководство по артериальной гипертензии, располагает практически тремя исследованиями, которые стартовали с фиксированных комбинаций. Так, это исследование ADVANCE — сравнивало комбинацию иАПФ/диуретик с плацебо (но на основе продолжительной фоновой терапии), ACCOMPLISH — сравнивало комбинацию того же иАПФ с диуретиком или антагонистом кальция и еще одно FEVER — сравнивало комбинацию антагонист кальция/диуретик с диуретиком (плюс плацебо). Таким образом, по фиксированным комбинациям крайне мало сведений для обсуждения, остаются вопросы по фармакологическому синергизму. Тем не менее минусов практически нет, по крайней мере я не знаю. В 2001 г. четко обозначили конец эры монотерапии. «Полипиллюли» в Европе и Америке изучали уже в 80-х годах прошлого столетия. У нас это только внедряется. Пациент, наверное, уже оценил преимущества приема сразу 2 препаратов в одной таблетке. В 2005 г. была распространена комбинация амлодипина с ингибитором АПФ, к которой, следуя за исследованием ADVANCE, «полюбили» добавлять индапамид. Такого пациента я сразу могу перевести на комбинированный препарат из 3 компонентов. Это я озвучил проблемы подбора дозы и отсутствия возможности оценки вероятных побочных эффектов препаратов при назначении их не по отдельности. Если же говорить о преимуществах, то это постулаты 2013 г. Отмечено увеличение частоты назначений и постоянного приема антиагрегантов, статинов, гипотензивных препаратов: бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, сартанов, достигающее 90—100% у пациентов высокого риска. Налицо отсутствие положительных тенденций в отношении эффективности контроля уровня артериального давления, но они не использовали в достаточной мере фиксированную терапию, которая «рождает» комплаентность — приверженность к терапии. Где приверженность, там и контроль! И это не является «страшной тайной». Оказывается, приверженность к лечению и

регулярность приема препаратов повышается на 24% (!) при использовании фиксированных комбинаций.

Мета-анализ более 40 исследований показал, что сочетание 2 препаратов любых классов позволяет снизить артериальное давление намного больше, чем повышение дозы одного препарата чуть ли не в 5 раз.

М. М. Ливенцева:

— Один препарат принимают в течение года 50%, 2 — 25%, а 3 — 10%. Необходимость приема 3 препаратов отмечена у 50% пациентов с гипертензией.

А. В. Хапалюк:

— Комбинированные лекарственные средства не имеют феномена отмены. Все зависит от особенностей их фармакодинамики. На действие любого ксенобиотика организм отвечает «сопротивлением». Если мы лишаем возможности реализовывать свой потенциал естественным лигандам, организм либо вырабатывает больше медиаторов, либо повышается плотность рецепторов. В конечном итоге устанавливается новое равновесие, к которому мы стремимся. Но когда лекарство отменяется быстро, возврат к первоначальному стационарному состоянию идет медленно. Синдром отмены характерен для клофелина, бета-адреноблокаторов. Для антагонистов кальция выраженный синдром отмены не столь характерен.

А. С. Рудой:

— Если попытаться эволюцию взглядов на комбинированную гипотензивную терапию, то можно выстроить такую логическую последовательность. В первую очередь — это резистентная гипертензия. Лечение даже инициальной или лабильной гипертензии позиционируется с комбинированной терапией, и это имеет свой класс доказательности. Далее — это коморбидность (артериальная гипертензия с ассоциированными заболеваниями/состояниями), мягкая и умеренная гипертензия, ее терапия с проблемной приверженностью пациентов к лечению, то есть проблема контроля АД. Налицо преимущества фармакологического синергизма комбинированной терапии, особенно в отношении органопroteкции. У больных гипертонической болезнью гипертрофия миокарда левого желудочка является ранним маркером поражения сердца, в разы увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, общей смертности, внезапной кардиальной смерти. Известно, на каждое увеличение массы миокарда левого желудочка, равное 50 г/м², частота сердечно-сосудистых осложнений и смерти увеличивается в 1,5 раза. В настоящее же время каждый монопрепарат позиционируется как препарат, вызывающий регресс гипертрофии миокарда в среднем от 8 (диуретики) до 10—12% (антагонисты кальция, сартаны и ингибиторы АПФ).

К вопросу комбинированной терапии, которая имеет преимущество по регрессу гипертрофии левого желудочка. Комбинация периндоприл и индапамид выигрывает по сравнению с монотерапией эналаприлом. Монотерапия диуретиками еще более отстает. В итоге получается, что комбинированная терапия резко увеличивает регресс такого мощного предиктивного фактора фатальных осложнений, как гипертрофия миокарда. Мы не можем вместо 3 комбинаций назначить индапамид с периндоприлом против эналаприла, который увеличивает 2 допустимые концентрации до 40 мг/сут, а половинная доза в исполнении Ко-Пренесса — периндоприл

и индапамид (4 и 2,5 мг) снижают при использовании полноценной комбинации, что составляет 17% регресса индекса массы миокарда.

На комбинированной терапии регресс быстрее достигим в течение полугода, чем при монотерапии. Это тоже доказанный факт. Поражение органов-мишеней по электрокардиографическим признакам можно оценивать через 6 мес, а по регрессу гипертрофии выгодно комбинированная терапия. За 6 мес мы вправе ожидать прогнозных показателей и увидеть регресс мощного предиктивного фактора смертности.

О. С. Павлова:

— Артериальная гипертензия известна не только распространенностью, но и затратами на лечение. В структуре визитов к врачу в поликлинику до 40% занимают визиты, обусловленные этим заболеванием. Инна Викторовна, на Ваш взгляд, с какими трудностями сталкиваются врачи-терапевты? Насколько быстро они могут преодолеть некоторую инертность и перейти сразу от монотерапии, двойных комбинаций к фиксированным и тройным комбинированным препаратам? От чего это зависит?

И. В. Кисель:

— Приверженность к лечению зависит от уровня доверия к врачу и от умения выстраивать эффективную коммуникацию между врачом и пациентом. В нашем учреждении уже проводятся такие тренинги для медицинских работников, приглашаются специалисты для того, чтобы научить выстраивать взаимоотношения с пациентом и повышать уровень доверия к врачу. Врач в поликлинике сталкивается с большим количеством назначений лекарственных средств одному пациенту, когда это связано с коморбидностью. Решение о назначении более 4 препаратов принимает консилиум в составе лечащего врача, заведующего отделением и заместителя главного врача. Мы действительно многим пациентам назначаем 5 лекарственных средств и более и видим, что пациент больше привержен к лечению, когда он принимает 1 таблетку в день вместо 2 или 3. Важен вопрос стоимости лекарственного средства и всего лечения, как для пациента, так и для учреждения здравоохранения. Поэтому врачи давно используют комбинированные лекарственные средства при лечении артериальной гипертензии, это можно косвенно отследить по количеству выписываемых рецептов, которое прогрессивно уменьшается. Комбинированная терапия решает вопросы фармакоэкономики. Это связано не только с текущими тратами пациента и учреждения на приобретение лекарственного средства. От приверженности пациента к лечению зависит количество вызовов скорой помощи, количество госпитализаций в стационары, финансовые затраты на лечение осложнений, которые возникают у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия III степени является противопоказанием для работы во вредных и опасных условиях труда, есть ограничения при трудоустройстве и для артериальной гипертензии II степени. Это приводит к тому, что пациенты скрывают свое состояние, не обращаются к врачу за медицинской помощью и, соответственно, не лечатся. Министерством здравоохранения разработаны нормативные документы, которые позволяют врачу выписывать лекарственные средства на период лечения до 6 мес при

одном посещении врача, что повышает приверженность к лечению и улучшает доступность медицинской помощи. Врачи в нашем учреждении активно выписывают препараты на период лечения до 6 мес. Облегчает эту работу возможность использовать программное обеспечение (АИС), врач за 5 мин может выписать 4 препарата на период лечения до 6 мес. Мы в нашем учреждении выписываем и электронные рецепты, когда пациент сможет в перспективе не получать рецепт на руки, а рецепт пересылается в аптеку. Информатизация здравоохранения, создание единого информационного пространства, которое активно развивается в нашей стране, позволят решить многие вопросы, связанные с приверженностью пациента к лечению, контролю лечения пациента. Актуальной остается проблема организации приемного времени врача и структура приема. Многие социально неадаптированные пожилые люди, которые потеряли свои социальные связи, решают вопросы общения и коммуникации, приходя к врачу. Проверая назначения медикаментозного лечения, вижу, что врачи выписали лекарств на 6 мес, пациент в компенсированном и стабильном состоянии, но он все равно приходит каждый месяц к врачу. Решение этого вопроса позволит врачу уделить достаточно времени пациенту, чтобы объяснить ему все, о чем мы сегодня говорили, заниматься первичной профилактикой.

Р. В. Хурса:

— Скажите, пожалуйста, выписка на 6 мес, с одной стороны, позволяет уменьшить нагрузку на врача, если терапия подобрана. А были ли попытки проанализировать, принимают ли пациенты эти лекарства или нет. Потому что я знаю, что часть пациентов набирают авоську лекарств и потом они хранятся дома. Студентам, которые ходят на визиты, я советую, прежде, чем что-то выписать, посмотрите, что есть в аптечке у пациента. Студенты приходят под впечатлением, чего там только нет, и в огромных количествах. Пожилые пациенты просто не помнят, что им нужно пить.

М. М. Ливенцева:

— Как писал Сервантес, и самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять. Уделяя такое огромное внимание личности врача,

нужно помнить и о личности пациента. Известно, что у тех же пожилых пациентов старше 80 лет забывчивость является одним из главных факторов риска смертности, а не только плохого самочувствия. Низкая приверженность в три раза увеличивает вероятность развития осложнений гипертонии. Мы в ближайшее время не получим новых классов препаратов, мы должны теми средствами, которые у нас есть, снизить уровень артериального давления до целевого более чем у 28% пациентов, у которых мы добиваемся этого сегодня. Для достижения целевого уровня артериального давления и предотвращения осложнений у большинства пациентов с артериальной гипертензией необходимо применение 3 антигипертензивных препаратов. К нашей радости появилась трехкомпонентная таблетка, которая сочетает в себе все то, что нужно пациенту. Приверженность к проводимому лечению всегда выше, когда вместо 3 таблеток пациентам нужно принимать 1.

О. С. Павлова:

— Мы знаем, что одним из доказанных факторов, улучшающих прогноз у пациентов с артериальной гипертензией, является высокая приверженность к лечению. Появление трехкомпонентной таблетки позволяет уменьшить число побочных эффектов, увеличить количество пациентов, достигающих целевого уровня артериального давления, уверенность в эффективности 1 таблетки. Также уменьшается стоимость такого лечения, потому что свободная комбинация всегда стоит дороже, чем фиксированная. Необходимо знать варианты комбинированных препаратов. Есть концепция ВОЗ о персональных лекарственных средствах. Каждый доктор использует лекарства на основании своих клинических знаний. При фиксированных комбинациях не стоит забывать о немедикаментозных методах лечения. Нужно наладить партнерские отношения с пациентом, тщательно собирать анамнез, иметь хорошие коммуникативные навыки, доброе отношение к пациенту. И не забывать, что лечить нужно не болезнь, а больного, и правильно ставить цель.

**Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.**



Г. П. ТИХОВА

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПОСТРОЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ

Карельский научный центр РАН, 185910, Петрозаводск

Представлены рекомендации и алгоритм анализа результатов клинического исследования, полученных в ходе статистической обработки данных, с целью подтверждения статистической достоверности эффекта и выявления возможных ошибок смещения и конфаундеров.

Ключевые слова: клиническое исследование, статистическая достоверность гипотезы, ошибка смещения, вмешивающийся фактор.

INTERPRETATION OF CLINICAL STUDY FINDINGS: STRATEGY AND TACTICS FOR EVIDENCE BASE DEVELOPMENT

The publication proposes recommendations and algorithm for analyzing the clinical study results obtained in statistical processing of data in order to confirm statistical significance of the effect and detect possible bias and confounders.

Key words: clinical study, statistical significance, bias, confounder.

HEALTHCARE. 2016; 6: 71—78.

INTERPRETATION OF CLINICAL STUDY FINDINGS: STRATEGY AND TACTICS FOR EVIDENCE BASE DEVELOPMENT

G. P. Tikhova

Интерпретация полученных результатов статистической обработки данных — один из самых важных, волнующих и загадочных этапов клинического исследования. Здесь нет места рутине, которая обычно присутствует во время сбора или обработки данных, это время инсайтов и догадок, рождения нового знания или подтверждения идей, сложившихся из практического опыта и ожидавших объективной проверки. Это процесс сложный и творческий, требующий, с одной стороны, логической строгости, широкой эрудиции и свободного владения профессией, а с другой — достаточной смелости отойти от общепринятой стандартной позиции с тем, чтобы увидеть что-то новое и значимое. Для успешного проведения этого этапа исследования не существует рецептов, есть только советы новичкам: бывалый исследователь, как правило, уже имеет свои приемы и секреты, отточенные личным опытом. Возможно, в этом кроется одна из причин того, что в курсах по теории и практике клинических исследований интерпретации результатов уделяется значительно меньше внимания, чем разработке дизайна исследования или методам статистического анализа данных. Это тот случай, когда доля внимания не адекватна степени важности и сложности процесса.

Мы поговорим сегодня именно о задачах и проблемах интерпретации результатов клинического исследования. Хотя выше было отмечено, что готовых рецептов для решения задач этого этапа нет, все же существует некая схема, почти алгоритм, следуя которому, можно глубоко и всесторонне проанализировать результаты и получить сильные аргументы в поддержку своих идей и предположений. В этой статье мы рассмотрим исследования, цель которых обнаружить и/или подтвердить наличие некоторого эффекта или взаимосвязи между фактором воздействия и исходом. Что мы видим в результате любого такого исследования, независимо от его дизайна? Это некое число (коэффициент корреляции, относительный риск и т. п.), которое выражает силу или степень статистической ассоциативной связи между фактором воздействия (или риска в обсервационных исследованиях) и исходом (синдромом, выраженностью заболевания и т. п.), который является предметом нашего исследовательского интереса. Это полученное число пока не более чем формально рассчитанная метрика ассоциативной связи между интересующим нас фактором и исходом, которые, по нашим предположениям, должны быть как-то связаны. Однако что мы реально хотим узнать, проводя

свое исследование? Сама метрика, число, нас мало интересует. На самом деле нам необходимо решить, является ли полученная ассоциативная связь причинно-следственной, то есть существует ли объективно, в природе, такая связь между фактором воздействия и исходом. Если да, то любое изменение этого фактора должно вызывать изменение риска развития данного исхода. Общая цель анализа полученных результатов заключается в выявлении таких «настоящих» связей факторов с исследуемым событием (исходом) и отсеивании ассоциаций, получившихся случайно по причине изменчивости данных, неправильного дизайна или некорректного применения методов статистической обработки измерений.

Чтобы найти крупинки золота, надо тщательно промыть золотоносную породу через несколько фильтров. Примерно так же надо пропустить полученные результаты через три основных аналитических фильтра, чтобы получить достоверные зависимости и связи между изучаемыми факторами и событиями. Эти три фильтра составляет следующий каскад вопросов и тестов:

1. Является ли полученная ассоциация между фактором и событием валидной (достоверной) статистической ассоциативной связью или она обусловлена случайностью?

Для ответа на этот вопрос необходимо оценить вероятность:

- случайной ошибки;
- ошибки смещения;
- вмешательства конфаундеров (сторонних или неучтенных воздействий).

2. Является ли полученная ассоциация объяснимой?

Для ответа на этот вопрос используется набор критериев (*positive criteria*), которые позволяют вынести вердикт относительно объяснимой возможности (правдоподобия) такой связи между фактором и исходом, оценивается:

- сила полученной ассоциации;
- согласованность с другими исследованиями;
- биологическое правдоподобие (убедительность);
- дозозависимый эффект воздействия (при исследовании препаратов или процедур, которые можно дозировать).

3. Можно ли расширить область приложения полученного результата за пределы целевой

популяции (генерализуемость)? Это свойство называется иначе «внешняя валидность» (*external validity*) клинического исследования. Решение этого вопроса находится целиком в компетенции эксперта, проводящего анализ результатов исследования, но мы обсудим ниже основные принципы этого анализа.

Вся эта трехступенчатая схема анализа полученных результатов в конечном итоге позволяет ответить на один важнейший вопрос: можем ли мы уверенно утверждать, что именно изученный нами фактор воздействия обуславливает изменение исследуемого исхода? Нет ли какого-то альтернативного объяснения нашим исследовательским находкам?

Итак, рассмотрим каждый из трех основных вопросов подробнее.

1. Валидность статистической ассоциативной связи

Случайная ошибка

В первую очередь необходимо обратить внимание на объем выборки. Чем он меньше, тем больше вероятность быть введенным в заблуждение просто в силу вероятностной природы измерений. Этот вопрос обсуждался в наших статьях неоднократно [1]. Поскольку в исследованиях мы можем лишь оценить силу связи, а не получить точное ее значение (ведь большая часть популяции остается за пределами наших измерений), то, как любая оценка, сделанная в условиях неполной информации (некоторой степени неопределенности), наш результат будет иметь случайную ошибку. Случайной эта ошибка называется не потому, что мы ее не ожидаем [2], как раз наоборот, мы о ней отлично осведомлены. Она называется случайной, потому что обусловлена стохастической (вероятностной) природой исследуемых нами данных. Такая ошибка зависит от изменчивости показателей, связь между которыми исследуется, а также от объема выборки [1]. Все очень просто: чем больше изменчивость, тем больший объем выборки требуется для достижения приемлемой величины случайной ошибки. Но это все в теории, а что делать, когда мы уже имеем рассчитанную по нашим данным величину эффекта с его конкретной случайной ошибкой? Нам надо сделать три последовательных шага:

- Оценить величину эффекта.

Если вы получили маленькое значение коэффициента корреляции (или любого другого

статистического параметра, отражающего силу связи) — это повод задуматься, насколько реальна и существенна эта связь, даже если она отвечает всем формальным требованиям объективности.

- Проверить гипотезу о его статистической значимости (достоверном отличии от нулевого эффекта).

В результате этой проверки вы получите значение ошибки p , которое позволит вам оценить вероятность ложного принятия решения о наличии связи (или эффекта фактора воздействия), тогда как в реальности такой связи нет, то есть фактор никак не влияет на исход. Обычно пороговым уровнем для принятия такого решения является $p=0,05$ (уровень значимости), но это просто дань традиции, каждый исследователь может устанавливать свой уровень значимости, более жесткий или более мягкий.

- Определить точность полученной оценки исследуемого эффекта.

Точность оценки определяет интервал, который с заданной вероятностью включает реальное значение исследуемого эффекта, это не что иное, как доверительный интервал, чаще всего 95%, но, как и уровень значимости, его вероятность можно варьировать в соответствии с условиями конкретного исследования.

Внимание к этим трем позициям при анализе полученных коэффициентов связи позволит исключить сомнительные эффекты и оставить только те, в защиту которых вы сможете привести весь арсенал статистических аргументов.

Каждое исследование в обязательном порядке имеет так называемую первичную или основную цель (*primary goal*). Это главный вопрос, на который исследование должно дать ответ. Под него выстраивается дизайн, определяются конечные точки и подбираются подходящие методы статистического анализа данных. Однако было бы очень расточительно потратить массу времени и сил, чтобы получить одну четырехпольную табличку и этим ограничиться. Как правило, в исследование включаются вторичные цели (*secondary goals*), которые рассматриваются исходя из возможностей заданного дизайна. Обычно это более глубокое изучение связи (эффекта) между фактором и исходом внутри подгрупп, созданных при стратификации всей выборки по каким-то признакам, например, разбиение ее по полу или возрасту пациентов, степени выраженности

сопутствующей патологии и т. п. Исследование изменения эффекта в зависимости от пола, возраста или других признаков называется анализом подгрупп [3] или анализом модификации эффекта (связи). Действительно, достаточно часто найденное на общей выборке значение эффекта трансформируется при его вычислении внутри подгрупп той же выборки, сформированных по половому, возрастному, географическому или другим признакам. Однако, проводя такой анализ, необходимо иметь в виду одну тонкость. Если изучение модификации эффекта в подгруппах было запланировано еще на стадии разработки дизайна, причем не просто принято решение о таком анализе, а сформулированы конкретные гипотезы о том, при каких признаках эффект, возможно, будет изменяться, то такая ситуация называется проверкой гипотез. Если идея проанализировать модификацию эффекта в подгруппах возникла после того, как данные были собраны и обработаны в общей выборке, вы попадаете в ситуацию формулирования гипотез. Дело не только в различии названий, сами ситуации кардинальным образом разнятся и заставляют по-разному воспринимать результаты анализа подгрупп. Дело в том, что если вы до получения данных имеете предположение, что связь между фактором и исходом может быть разной, например у женщин и мужчин, у молодых и пожилых пациентов, вы готовите ваши данные, имея в виду проверку этих гипотез. Как правило, таких предварительных соображений не так много, даже если категориальных переменных в вашем исследовании большое количество. Таким образом, число проверок дополнительных гипотез будет невелико и достигнутая статистическая достоверность на традиционном уровне значимости, равном 0,05, будет объективным аргументом в пользу вашего предположения, высказанного до начала сбора данных. Однако обычной является другая ситуация, когда происходит своего рода сканирование модификации изучаемой связи по всем возможным подгруппам пациентов с целью обнаружить статистически достоверное различие в каком-нибудь варианте стратификации, причем без формулирования каких бы то ни было вразумительных предположений о поведении эффекта и к тому же после того, как данные уже получены. Такой процесс в англоязычной литературе назы-

вается *fishing expedition* — поход на рыбалку. На самом деле термин подобран очень метко, он ясно отражает возможности и доверие к результатам подобного исследования. Подобно рыбалке, при сканировании эффекта по всем возможным подгруппам, мы не знаем заранее, что ожидаем, и можем получить как крупную рыбу, так и пустую консервную банку, но проблема в том, что в отличие от рыбалки, мы, к сожалению, не можем достоверно идентифицировать, что же мы выловили на самом деле, даже если получим статистическую достоверность различия. Почему? Все очень просто, достаточно вспомнить, что означает наш порог (уровень значимости), равный 0,05 [4]. Напомним: он означает, что из 100 сравнений, которые показали достоверность различия между подгруппами, 5 будут ошибочными. Теория не позволяет определить, какие именно 5 полученных достоверных различий вводят нас в заблуждение. Условие принятия гипотезы о межгрупповом различии, установленное на уровне 0,05, будет ограждать нас от неправильных решений, только если мы будем проверять заранее сформулированные предположения и их количество будет невелико. Обычно таких заранее сформулированных гипотез немного, гораздо меньше сотни и даже едва ли наберется с десяток. Однако при сканировании эффекта по всем возможным переменным и признакам, включенным в исследование, количество таких сравнений становится запредельным, поэтому у нас есть большая вероятность получить смесь из действительно существующих различий и тех, которые получились случайно, так сложилась наша выборка, и в другом исследовании, на другой выборке, эти различия не будут статистически достоверны, а возможно, и вовсе будут отсутствовать. Это не значит, что такое сканирование эффекта по всем подгруппам бесполезно. Как раз наоборот, оно имеет большое значение, особенно в пилотных обсервационных исследованиях, так как позволяет сделать новые предположения, *сформулировать гипотезы, которые затем можно проверить в эксперименте или наблюдении*, сконструированном специально под эти цели. Речь идет лишь о том, что к таким результатам надо относиться с большой осторожностью, даже если вы получили статистическую достоверность, поскольку в ситуации «похода на рыбалку»

статистические методы не гарантируют тот уровень значимости для ваших сравнений, который вы установили. Если коротко резюмировать все вышесказанное об анализе эффекта в подгруппах, интерпретация результатов проверки гипотез в ситуациях «тестирования гипотез» и «формулирования гипотез» должна быть совершенно различной.

Итак, первый этап интерпретации результатов завершен, вы убедились, что полученный коэффициент связи статистически достоверен, то есть объяснить наличие эффекта случайностью нельзя. Однако утверждать, что связь действительно существует, еще рано. Необходимо провести анализ возможных ошибок смещения и исключить наличие неучтенных конфаундеров, сторонних вмешивающихся факторов.

2. Ошибка смещения

Ошибка смещения систематически занижает или завышает значение коэффициента связи (эффекта), в некоторых ситуациях она может порождать связь там, где ее нет, или, наоборот, скрывать ее существование. Смещение оценки эффекта относительно его реального значения дает любой источник систематической ошибки при проведении клинического исследования (рис. 1). Ошибка смещения коварна и достаточно часто фатальна. В отличие от случайной ошибки, которая всегда присутствует при статистической оценке какого-либо параметра или коэффициента связи, и для ее расчета и снижения имеются специально разработанные методы, ошибка смещения искажает действительность, вводит в заблуждение, и если она допущена, то не существует методов не только ее исправить, но даже хотя бы оценить.

Случайная ошибка никогда не нарушает реальной картины и максимум что может сделать, это размыть ее так, что детали будут плохо видны, ошибка смещения подобна подрывной деятельности диверсанта: неизвестно, где, когда и какой урон она нанесет, но последствия могут быть очень серьезными и, что самое неприятное, исправить или хотя бы снизить значение этой ошибки, как правило, невозможно. Все это должно настраивать на то, чтобы внимательно инспектировать свое и другие исследования на возможность наличия такой ошибки. На самом деле ошибкам смещения и конфаундерам надо посвящать отдельное более детальное сообщение, но мы отметим здесь

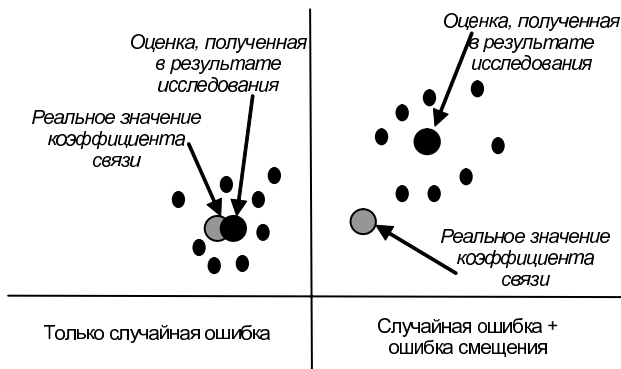


Рис. 1. Последствия случайной ошибки и ошибки смещения, допущенной при оценке реального значения эффекта. Серым кругом обозначено реальное значение эффекта, черными маленькими эллипсами — набор данных, черным кругом — оценка реального значения эффекта, рассчитанная из полученных данных. Случайная ошибка присутствует в любом исследовании, так как оно имеет дело с переменными вероятностной природы. При отсутствии ошибки смещения все измерения ложатся равномерно со всех сторон от реального значения, поэтому оценка будет тем ближе к нему, чем больше выборка. Величину случайной ошибки всегда можно оценить и достоверно рассчитать доверительным интервалом, который с заданной вероятностью будет включать реальное значение эффекта. Если что-то в исследовании сделано неправильно, то помимо случайной ошибки возникает ошибка смещения, системный сдвиг всех измерений относительно реального значения в одну сторону. Оценка, рассчитанная при наличии ошибки смещения, будет занижать или завышать значение эффекта, а доверительный интервал не будет покрывать его реальное значение

основные позиции, на которые надо всегда обращать внимание, чтобы минимизировать вероятность этой серьезной ошибки.

Источником ошибки смещения могут стать просчеты:

- на этапе разработки дизайна и включения пациентов в исследование (*selection bias*);
- на этапе наблюдения, регистрации и сбора данных (*observation bias*);
- на этапе первичной обработки данных (*performance bias*);
- и даже на стадии интерпретации результатов в терминах области исследования. Если исследователь является горячим приверженцем одной из проверяемых гипотез, он будет невольно стараться выделить из полученных результатов максимум доводов в пользу своего предпочтения [4].

Источники ошибок смещения при включении пациентов в исследование

Чтобы избежать или хотя бы свести к минимуму вероятность ошибок смещения на этапе

создания выборки пациентов, необходимо всегда иметь в виду одну важнейшую идею: выборка должна быть репрезентативной, то есть представлять свойства исследуемой популяции в полном объеме и не исказить их баланса, характерного для этой популяции. Если в популяции количество мужчин и женщин соотносится как 1:1, то и в выборке этот паритет должен приблизительно сохраняться. Если молодых людей в данной популяции в 2 раза больше, чем пожилых, то в выборке должно быть примерно в 2 раза больше молодых пациентов. Этот простой вопрос на самом деле очень сложен и критичен. Для каждого исследования он должен быть максимально тщательно проработан, желательно вместе со специалистом по обработке данных, потому что ошибки, допущенные на этом этапе, исправить нельзя никакими последующими ухищрениями.

Рандомизация является наилучшим способом избежать систематического сдвига данных относительно реального значения при наборе выборки для исследования, хотя и она не гарантирует от ошибок смещения на все 100%. Однако рандомизация возможна только в клинических испытаниях, где исследователь имеет активную роль, назначая тот или иной метод лечения пациенту и регистрируя у него результат этого лечения — исход. В наблюдательных исследованиях, где мы имеем лишь пассивную роль наблюдателя за влиянием фактора на пациентов, рандомизация невозможна. Для таких клинических исследований разработаны различные приемы формирования выборки, позволяющие снизить риск систематической ошибки. Например, если нет возможности без очевидных искажений сохранить свойства популяции при включении пациентов в выборку для исследования, то тогда стараются набрать две сравниваемые выборки таким образом, чтобы они были статистически однородны, то есть чтобы между ними не было статистически значимого различия по важнейшим характеристикам пациентов, способным повлиять на результат исследуемого фактора воздействия. Важным правилом при формировании выборки для наблюдательных исследований является устранение по максимуму участия любого члена исследовательской группы в принятии решения о включении в выборку очередного пациента. Это не всегда реализуемо в полной мере, но стремиться к этому надо. Дело в том, что док-

тор, заинтересованный в продвижении какой-то идеи, невольно будет стремиться набирать «интересных» пациентов, у которых, например, проведено больше исследований или более выражена патология, на которую воздействует исследуемый метод лечения. «Скучные» пациенты будут отсеяны как не представляющие исследовательского интереса. Этот феномен далек от подтасовки фактов, он происходит помимо воли исследователя, как бы он не пытался себя контролировать, так устроен человек. Этот факт изучен и отмечен во многих работах по методологии научных исследований, поэтому предпочтительнее всего привлечь для набора пациентов в исследование доктора, не имеющего к нему никакого отношения.

Источники ошибок смещения на этапе наблюдения, регистрации и сбора первичной обработки данных

Основным источником ошибок смещения на этапе сбора данных является нарушение протокола исследования. Строгое соблюдение протокола обеспечивает одинаковое выполнение методики воздействия, времени наблюдения, полноты регистрации результатов и измерений. Если сказать коротко: малейшее отклонение от протокола приводит к тому, что пациенты в разных группах наблюдаются по-разному, что систематически смещает их данные. Слово «по-разному» является ключевым при инспекции результатов исследования на наличие ошибки смещения, так как именно различные условия исполнения протокола для одной и второй группы приводят к системному сдвигу в данных. Второй ловушкой на данном этапе может стать ангажированность наблюдателя или пациента, особенно если конечными точками являются результаты опросников или балльные оценки различных шкал. Доказано, что больные с более выраженной патологией внимательнее относятся к фиксации у себя разных ощущений, стремятся более подробно описать врачу свое состояние, чем те, у кого то же заболевание имеет более легкую форму. Аналогично — и доктор может под влиянием собственных профессиональных убеждений невольно исказить получаемую от пациента информацию. Для исключения подобных системных ошибок используется прием маскирования от наблюдателя информации о том, кому из пациентов какой метод лечения (или фактор воздействия/риска) применялся. В англоязычной литературе

такие исследования характеризуются как слепые (*blind*). Маскированию может подлежать не только наблюдатель, регистрирующий данные пациентов, но и сами пациенты (конечно, не во всех случаях это реализуемо), а также специалист по статистической обработке данных и даже тот, кто интерпретирует результаты исследования. В зависимости от количества маскированных этапов, исследования могут быть просто слепыми, а также двойными и тройными слепыми. На самом деле, чем больше разделения разных этапов между специалистами, тем меньше выводы исследования подвержены опасности системного сдвига, но это увеличивает стоимость и продолжительность научной работы, кроме того, не каждый этап можно замаскировать. При решении этого вопроса необходимо руководствоваться здравым смыслом, чтобы не перегнуть палку.

3. Конфаундеры (сторонние вмешивающиеся факторы)

Любую полученную статистически достоверную связь между фактором воздействия и исходом необходимо внимательно и критически проанализировать с тем, чтобы исключить вмешательство неучтенного (а порой и неизвестного) стороннего (третьего) игрока — конфаундера. На рис. 2 схематично показано, каким образом конфаундер скрыто взаимодействует с обеими исследуемыми признаками и «загрязняет» их связь своим вмешательством.

Влияние конфаундера на обе переменные может быть таким значительным, что он может частично или полностью отвечать за ас-

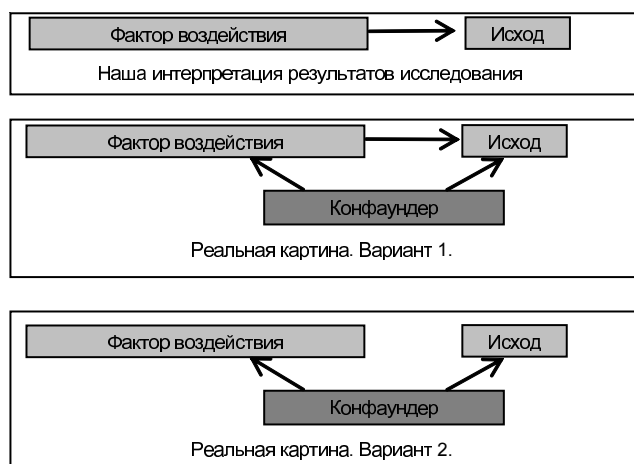


Рис. 2. Два варианта вмешательства стороннего неучтенного процесса (конфаундера) в связь между фактором воздействия и исходом

социацию, которую мы наблюдаем между фактором и исходом в нашем исследовании. Он не менее коварен, чем ошибка смещения, поскольку также приводит к ложным заключениям о связи фактора и исхода, искажая реальную картину.

Влияние вмешивающихся факторов можно снизить до приемлемого уровня или совсем исключить:

- на этапе дизайна и сбора данных методом ограничения выборок или подбора пар соответствия (эти методы требуют отдельного детального изложения);

- на этапе анализа данных методом стратификации выборки по признаку, существенно влияющему на исход, или включением в план статистической обработки полученных данных многофакторного анализа.

Надо отметить, что стратификация при обработке данных хоть и позволяет максимально убрать влияние конфаундера, однако может породить другую проблему — недостаточный объем выборки в одной из подгрупп. Если признак распределен в выборке неравномерно, например мужчин значительно больше, чем женщин, то при стратификации по полу может оказаться, что подгруппа женщин слишком мала, чтобы делать статистически достоверные заключения. В том случае, когда исследователь заранее предполагает, что пол (или любой другой признак) может повлиять на результаты исследования, лучше этим озаботиться на этапе дизайна и включения пациентов в исследование. Необходимо спланировать набор пациентов таким образом, чтобы по данному признаку выборка была сбалансированной. Для этого применяются перечисленные методы ограничения (*restriction*) и подбора пар соответствия (*matching*). При проведении клинического испытания самым надежным методом уберечься от конфаундеров является все та же рандомизация. Именно потому, что она сохраняет свойства популяции в полученной выборке (при достаточном ее объеме, разумеется!), она же сохраняет и влияние всех игроков исследуемого процесса в неискаженном балансе. Дополнительный бонус заключается в том, что это касается как известных нам сторонних вмешательств, так и тех, о которых мы даже не подозреваем. Однако доля клинических испытаний (экспериментов с активной ролью исследователя) у

нас пока, к сожалению, невелика, поэтому рассмотренные выше приемы анализа полученных результатов должны стать рутинной процедурой для каждого исследователя.

Наличие объективной связи между фактором и исходом — это всего лишь наше суждение (вывод), а не факт, и, как всякое суждение, оно должно быть подкреплено сторонними доказательствами и аргументами, выходящими за рамки нашего исследования. Не существует исчерпывающих гарантированных тестов для «оценки» или «проверки» наличия в природе причинно-следственной связи между нашим фактором и исходом. Эту роскошь мы имеем только на этапе проверки статистической ассоциации между исследуемыми признаками. Заключение о существовании в реальности связи между фактором и исходом должно базироваться на всей доступной информации, полученной не только в ходе исследования, но и из других научных и практических источников. В Школе медицины Гарвардского университета для этой цели был разработан набор позитивных критериев (*positive criteria*), который позволяет систематизировать все нестатистические аргументы в пользу объективного существования связи (эффекта) между фактором воздействия и исходом:

- сила связи (числовое значение полученного статистического коэффициента). Сильная связь минимизирует возможность вмешательства в нее неучтенных и неизвестных сторонних факторов (конфаундеров);

- полнота доказательства и согласие с другими исследованиями. Учет всех возможных нюансов в проведении исследования и интерпретации его результатов, а также согласованность его выводов с другими исследованиями, проведенными в отличных условиях, на различных популяциях и т. д., позволяет утверждать, что выводы исследования отражают реальную картину;

- биологическая убедительность (правдоподобие). Если есть возможность объяснить находки исследования разумным биологическим механизмом, это укрепит доказательную базу ваших выводов;

- наличие дозозависимого эффекта. Если уровень выраженности исхода изменяется при изменении дозы воздействия, то это также свидетельствует в пользу объективного наличия связи между ними.

Последним этапом интерпретации результатов исследования является определение пределов в популяции, до которых мы можем распространить наши заключения [5]. Строго говоря, наши выводы доказательно верны только для той популяции, которую мы обозначили как предмет исследования и описали ее в критериях включения и исключения в разделе «Материалы и методы». Однако профессиональное сообщество не может позволить себе проводить десятки одинаковых исследований на разных популяциях в разных условиях, чтобы получить гарантированные выводы. Определение внешней валидности, то есть на каких пациентов до каких допустимых пределов можно распространить выводы и рекомендации исследования, находится полностью в компетенции автора работы. Только специалист и профессионал может успешно провести такую экспертизу, опираясь на свои знания и практический опыт.

Все описанные этапы и рекомендации актуальны не только для проведения собственного исследования, они также полезны для критической оценки и всестороннего анализа новой

информации, получаемой при чтении научных статей и монографий.

Контактная информация:

Тихова Галина Петровна.
e-mail: tikhovag@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихова Г. П. *Методология планирования клинического исследования. Вопрос N1: Как определить необходимый объем выборки? Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2014; 8(3): 57—63.
2. Тихова Г. П. *Значение и интерпретация ошибки среднего в клиническом исследовании и эксперименте. Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2013; 7(3): 50—3.
3. Lagakos S. W. *The Challenge of Subgroup Analyses — Reporting without Distorting N Engl J Med.* 2006; 354: 1667—1669.
4. Тихова Г. П. *Расчет и интерпретация относительного риска и других статистических параметров, полученных из четырехпольной таблицы частот. Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2012; 6(3): 69—75.
5. Rothwell P. M. *External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” Lancet.* 2005; 365(9453): 82—93.
6. Pannucci C. J., Wilkins E. G. *Identifying and Avoiding Bias in Research. Plast Reconstr Surg.* 2010; 126(2): 619—25.

Опубликовано в журнале «Регионарная анестезия и лечение острой боли». 2015; Т. IX, № 3: 62—9.

Мудрые мысли знаменитых врачей



ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ БЕХТЕРЕВ

(1857—1927)

И в наши дни представляется грандиозным размах исследовательской деятельности В. М. Бехтерева, оставившей след во многих областях медицины.

В. М. Мунипов

Бехтерев был человек с огромной, почти легендарной эрудицией, с широким кругозором, с разнообразными интересами, с творческим складом личности.

Л. С. Выготский

♦ ... бедность и преступление, нервные и психические болезни, вырождение потомства — вот что делает алкоголь.

♦ ... вопрос об охране здоровья медицинских работников в интересах охраны народного здоровья важен подобно тому, как охрана материнства и детства важна в интересах здоровья будущего поколения...

♦ ... дело не в имени, а в той созидательной деятельности, которую проявила данная личность... и которая входит как известная частица в общечеловеческую культуру.

♦ ... ни один вздох и ни одна улыбка не пропадают в мире бесследно, потому что каждая человеческая личность не прекращает своего существования вместе с прекращением индивидуальной жизни, а продолжает его в полной мере во всех тех существах, которые с ней хотя бы косвенно соприкасались во время ее жизни, и таким образом живет в них и в потомстве как бы разлитой, но зато живет вечно, пока существует вообще жизнь на Земле. Поэтому все то, что мы называем подвигом, и все то, что мы называем преступлением, непременно оставляют по себе определенный след в общечеловеческой жизни, который имеет соответствующие ему последствия в преемственном ряде поколений.

♦ ... общество должно оберегать женщину в большей мере, нежели мужчину. Именно с ней связана вся будущая культура человечества.

♦ ... чем больший круг лиц участвует в обмене мыслей, тем, в свою очередь, более выигрывает истина, и тем, следовательно, точнее достигнутые результаты умственной работы...

♦ Алкоголизм является таким социальным злом, которое трудно вообще переоценить.

♦ Бесспорно, что алкоголь является наркотическим веществом, каковому свойству алкоголь главным образом и обязан своим распространением.

♦ В отношении развития чувства добра труднее всего создать какие-либо правила.

♦ Воспитание должно создавать личность с самостоятельной инициативой, с критическим отношением ко всему окружающему.

♦ Все дело в том, что пьянство является вековым злом, оно пустило глубокие корни в нашем быту и породило

целую систему диких питейных обычаев. Эти обычаи требуют питья и угощения при всяком случае...

♦ Всякий знает, какое магическое оздоровляющее действие может приобрести одно утешительное слово со стороны врача и, наоборот, как иногда убийственно... действует на больного суровый холодный приговор врача, не знающего или нежелающего знать силы внушения.

♦ Всякое общество в отношении идей отстает от ученых на несколько поколений.

♦ Дело воспитания есть дело общенародное.

♦ Если образование дает нам человека с эрудицией, то воспитание создает интеллигентную и деятельную личность.

♦ Если после разговора с врачом больному не становится легче, то это не врач.

♦ Если человек с образованием получает несоответственное направление чувств и воли, то его образование может сделаться лишь средством или орудием к удовлетворению личных страстей.

♦ Зло, известное под названием алкоголизма, имеет огромное государственное значение, ибо определенно можно сказать, что вместе с развитием алкоголизма понижается в стране как физическая, так и умственная энергия и трудоспособность населения, вследствие чего ослабляются экономические силы страны и вместе с тем падает его нравственность, что выражается увеличением преступлений.

♦ Коллектив живет и существует за счет индивидуального организма, и чем теснее сплочение коллектива, тем меньше места проявлению отдельной личности.

♦ Музыка не только фактор облагораживающий, воспитательный. Музыка — целитель здоровья.

♦ Наука должна открывать и говорить только истины, а ни какая истина не может быть постоянной, если она искусственно подтягивается под какую-либо систему, под какой-либо раз данный шаблон или если она заранее имеет определенное предназначение.

♦ Недостатки физического и нравственного развития, приобретенные в младенчестве и в возрасте первого детства, часто вообще составляют непоправимое зло, с которым уже не удастся справиться в позднейшем

возрасте, несмотря на всевозможные старания родителей и усилия врачей и педагогов.

♦ *Нельзя быть вождем народа, не воплощая его мечтаний.*

♦ *Одним из деятельных факторов воспитания является пример, возбуждающий подражание. Ребенок всему подражает, а поэтому пример в этом возрасте значит все...*

♦ *Правильное развитие и здоровье личности являются основой государственного благосостояния.*

♦ *Правильное воспитание, приведя к нравственному оздоровлению человечества, послужит лучшей основой для пересоздания общества на началах справедливости и уважения прав личности...*

♦ *Привычка — вторая натура человека, и воспитание, которое состоит в приобретении навыков, именно и дает нам эту вторую натуру.*

♦ *Прогресс народа, его цивилизация и культура зависят от степени развития личностей, его составляющих... Какую бы отрасль труда мы не взяли, развитая деятельная личность выдвигает в ней новые планы и новые горизонты, тогда как пассивные лица способны лишь к повторению и подражанию.*

♦ *Проповеди идеи трезвости связаны с созданием здоровых интересов в населении.*

♦ *Пусть врач вообще и психиатр в частности будет не только представителем своего профессионального дела, но вместе с тем и общественным деятелем, ибо в его задачу должно входить в такой же мере лечение больных, как и охрана здоровья населения в самом широком смысле этого слова. Вместе с тем медицина, выйдя из круга специальных знаний, делается наукой великого общественного значения, охраняющей здоровье населе-*

ния — этот самый важный оплот государственного строительства.

♦ *Счастье заглушает в человеке чувство справедливости и сострадания.*

♦ *Толпа связывается в одно целое настроением, а потому с толпой говорить надо, не столько убеждая, сколько рассчитывая возбудить ее горячими словами*

♦ *Убеждение как фактор воспитания имеет больше значения в позднейшем возрасте ребенка, но к нему следует прибегать возможно рано, вместе с пониманием ребенком речи и развитием способности к рассуждению.*

♦ *Целью всякого воспитания должно быть создание деятельной личности в лучших идеалах общественной жизни, в идеалах истины, добра и красоты.*

♦ *Уважение личности человека, какого бы происхождения он ни был, признание его прав выше всяких иных является первым и основным условием всякой гражданственности... Девиз свободы неразрывно соединяется с девизом равенства и братства.*

♦ *Чем шире круг лиц, занятых разрешением научных задач, связанных одной общей целью, тем интенсивнее и продуктивнее идет работа, тем плодотворнее должны быть ее результаты... Чем больший круг лиц участвует в обмене мыслей, тем, в свою очередь, более выигрывает истина и тем, следовательно, точнее достигнутые результаты умственной работы...*

♦ *Чтобы побороть страх смерти, надо жить так, чтобы оставалось сознание небесплодно прожитой жизни. Те, кто умирает при сознании, что он служил правому делу, смерти не боятся.*

♦ *Я не знаю иных признаков превосходства, кроме доброты.*

Подготовил В. С. Улащик.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 6 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 27.04.2016.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,0

Тираж 1705 экз. Зак. 1234

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.