

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал**

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ  
И ЭКОЛОГИИ**  
**PROBLEMS OF HEALTH  
AND ECOLOGY**

---

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

**№ 2 (32)**  
**Апрель-июнь 2012**

*Учредитель* — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

*Главный редактор* Лызиков Анатолий Николаевич

*Редакционная коллегия:* В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортовский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Витебск), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Е. И. Михайлова (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора, И. А. Чешик — ответственный секретарь.

*Редакционный совет:* А. Амброзайтис (Литва), И. И. Абабий (Молдова), А. Ю. Барышников (Россия), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), Я. Э. Кенигсберг (Беларусь), В. С. Новиков (Россия), М. И. Михайлов (Россия), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Россия), Д. К. Новиков (Беларусь), Н. Такамура (Япония), А. Н. Косинец (Беларусь), Г. И. Сидоренко (Беларусь), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

*Адрес редакции:*

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-60, 74-17-80

ответственный секретарь — 74-21-78

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010, выданное Министерством информации Республики Беларусь.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской и биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04 июля 2005 г., № 101) (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 2 февраля 2011 г., № 26).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *С. А. Дробышевская*

Редакторы: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

*Подписной индекс:* 00550 — для индивидуальных подписчиков; 005502 — для организаций.

Подписано в печать 21.06.2012. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 206.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
ЛИИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

<b>А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, Е. В. Воропаев, А. А. Призенцов</b> Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности (обзор литературы) .....	7
<b>О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова</b> Роль фармакогенетики в развитии персонализированной медицины при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы).....	13
<b>Л. В. Дравица, Е. В. Конопляник</b> Влияние гемодинамических факторов на возникновение и прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы (обзор литературы, часть I) .....	18
<b>М. П. Каплиева</b> Современные возможности и подходы к лечению сахарного диабета типа 2 (обзор литературы).....	23
<b>Д. П. Мистюкевич</b> Деменция сосудистого генеза: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение.....	27
<b>Д. Д. Редько, И. Д. Шляга</b> Грибковый синусит (обзор литературы) .....	34
<b>Ж. А. Чубуков</b> Фактор виллебранда и дисфункция эндотелия при стрессе (обзор литературы).....	40
<b>А. М. Юрковский, О. И. Аникеев</b> Сонография элементов заднего опорного комплекса на уровне поясничного отдела позвоночника: топографо-анатомические и методические аспекты (обзор литературы) .....	45
<b>Н. В. Карташева, Л. П. Мамчиц, С. В. Климович</b> Эколого-гигиеническое значение почвы в статусе здоровья населения (лекция) .....	51

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>Е. В. Анищенко, Е. Л. Красавцев, В. В. Кармазин, Е. П. Казначеева</b> Клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей .....	57
<b>И. А. Васюхина, Л. И. Данилова</b> Оценка частоты встречаемости сочетанной доброкачественной патология щитовидной и молочной желез .....	62
<b>Л. В. Дравица, Е. В. Конопляник</b> Сравнение величин стандартных отклонений от средней толщины слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой на фоне миопической рефракции и пациентов с близорукостью по данным лазерной поляриметрии.....	66
<b>И. А. Корбут</b> Стратегия снижения риска реализации перинатальных инфекций .....	70
<b>М. А. Кустова</b> Папилломавирусная и сопутствующая инфекция гениталий у беременных с ВИЧ-отрицательным и ВИЧ-положительным статусом.....	77
<b>В. И. Николаев, Ж. А. Чубуков, Т. М. Шаршакова, В. М. Мазур</b> Качество жизни и выраженность болевого синдрома у пациентов с гонартрозом.....	85
<b>М. В. Олизарович</b> Математическая оценка гендерных особенностей дискорадикулярного конфликта на поясничном уровне.....	88

*А. А. Ребко, В. Я. Латышева*

Распространенность признаков тревожности и депрессии у военнослужащих срочной военной службы.....92

*Н. А. Скуратова, Л. М. Беляева*

Значение тредмилл-теста и кардиоинтервалографии в «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом .....95

*Е. В. Цитко*

Вегетативная регуляция сердечной деятельности у пациентов с диффузным токсическим зобом до выполнения тироедэктомии.....99

*Н. П. Шилова*

Опыт применения психотерапии у пациентов с тяжелой формой герпетической инфекции .....104

*Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко, Л. Н. Рубанов*

Динамика микробного состава хронической раны с учетом особенностей предоперационной подготовки .....108

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

*М. В. Громыко, А. И. Грицук*

Экспериментальные модели ревматоидного артрита .....115

*Р. В. Дорошенко, Э. А. Надыров, О. А. Макушников, В. В. Радюк*

Остео-антропологические методы исследования костных останков .....118

*С. Э. Загорский, С. Б. Мельнов*

Особенности элементного состава волос у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом .....123

*В. В. Китель*

Развитие нижней челюсти под воздействием циклофосфана .....128

*А. Сахаб Хайдар, С. И. Третьяк, М. К. Недзьведь, Е. В. Баранов,*

*Э. А. Надыров, Е. С. Лобанок, И. Б. Василевич*

Особенности регенерации кожного покрова при применении мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у лабораторных животных с дефектом мягких тканей .....134

### **ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА**

*Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова*

Гигиеническая оценка распространенности психоактивных веществ среди школьников.....139

*М. А. Чайковская, С. В. Гончаров*

Экспериментальная оценка влияния диоксида серы на гемопоэтическую систему.....145

*Л. А. Чунихин, Н. Г. Власова, Д. Н. Дроздов, В. Н. Бортновский*

Сравнительный анализ расчетно-эмпирических методов оценки средних накопленных доз облучения населения Республики Беларусь, проживающего на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях .....149

## C O N T E N T S

## REVIEWS AND LECTURES

<b>A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, E. V. Voropayev, A. A. Prizentsov</b> The role of stem cells in liver regeneration and prospects of their use in the treatment of liver impairment (literature review).....	7
<b>O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova</b> The role of pharmacogenetics in the development of personalized medicine for diseases of internal organs (literature review).....	13
<b>L. V. Dravitsa, E. V. Konoplyanik</b> The effect of hemodynamic factors on the onset and progression of primary open-angle glaucoma (literature review, part I).....	18
<b>M. P. Kapliyeva</b> Modern means and approaches to treatment for diabetes mellitus type 2 (literature review).....	23
<b>D. P. Mistiukevich</b> Dementia of vascular genesis: etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, management (literature review).....	27
<b>D. D. Redko, I. D. Shlyaga</b> Fungal sinusitis (literature review).....	34
<b>Zh. A. Chubukov</b> Von willebrand factor and endothelial dysfunction in stress (literature review).....	40
<b>A. M. Yurkovskiy, O. I. Anikeev</b> Sonographic of the posterior ligamentous complex at lumbar: topografo-anatomic and methodical aspects (literature review).....	45
<b>N. V. Kartashiova, L. P. Mamchits, S. V. Klimovich</b> Ecohygienic value of soil for population health status (lecture).....	51

## CLINICAL MEDICINE

<b>E. V. Anischenko, E. L. Krasavtsev, V. V. Karmazin, E. P. Kaznachejeva</b> Clinical and laboratory peculiarities of HIV-infection in children.....	57
<b>I. A. Vasiukhina, L. I. Danilova</b> The assessment of the prevalence of associated benign pathology of thyroid and mammary glands.....	62
<b>L. V. Dravitsa, E. V. Konoplyanik</b> The comparison of TSNIT standard deviation values in glaucomatous patients with myopia and myopic patients measured with GDx VCC.....	66
<b>I. A. Korbut</b> Strategy to decrease the risk of perynatal infections.....	70
<b>M. A. Kustova</b> Papillomavirus and genital co-infections in pregnant HIV-negative and HIV-positive women.....	77
<b>V. I. Nikolaev, Z. A. Chubukou, T. M. Sharshakova, V. M. Mazur</b> Life quality and pain syndrome in patients with gonarthrosis.....	85
<b>M. V. Olizarovich</b> Mathematical assessment of gender features of lumbar discoradicular conflict.....	88
<b>A. A. Rebko, V. Ya. Latysheva</b> Prevalence rate of anxiety and depression signs in national servicemen.....	92

*N. A. Skuratova, L. M. Belyaeva*

Value of treadmill-test and cardiointervalography in disputable questions of allowing children to go in for sports .....95

*E. V. Tsitko*

Vegetative regulation of cardial activity in patients with diffuse toxic goiter before thyroectomy .....99

*N. P. Shilova*

Application of psychotherapy in patients with severe form of herpetic infection.....104

*Yu. I. Yarets, N. I. Shevchenko, L. N. Rubanov*

Dynamics of microbial content of chronic wound adjusted for preoperative preparation features .....108

#### **EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**

*M. V. Gromyko, A. I. Gritsuk*

Experimental models of rheumatoid arthritis .....115

*R. V. Doroshenko, E. A. Nadyrov, O. A. Makushnikov, V. V. Raduik*

Osteoanthropological study of bone remains .....118

*S. E. Zagorskiy, S. B. Melnov*

The features of elemental hair structure in children and adolescents with reflux-esophagitis.....123

*V. V. Kitel*

Cyclophosphan — induced development of mandible.....128

*A. Sahab Haidar, S. I. Tretiak, M. K. Nedzved, E. V. Baranov,*

*E. A. Nadyrov, E. S. Lobanok, I. B. Vasilevich*

The skin regeneration features in application of multipotent mesenchymal stem cells from adipose tissue of laboratory animals with soft tissue defects .....134

#### **PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE**

*L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova*

Hygienic assessment of psychoactive substance addiction rate among schoolchildren.....139

*M. A. Chaikovskaya, S. V. Goncharov*

Experimental assessment of sulfur dioxide affect on haemopoetic system.....145

*L. A. Chunikhin, N. G. Vlasova, D. N. Drozdov, V. N. Bortnovsky*

The comparative analysis of empiric-calculated assessment methods for accumulated doses in population of Belarus residing on the Chernobyl radionuclide contaminated territories.....149

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.1.9-055.5

**РОЛЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
(обзор литературы)**

А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Е. В. Воропаев, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель исследования:* провести аналитический обзор литературы, посвященной изучению роли стволовых клеток в регенерации печени и перспективам клеточной трансплантации при печеночной недостаточности.

*Материалы и методы:* публикации современных зарубежных и отечественных авторов, интернет-ресурсы PubMed.

*Результаты:* рассмотрены патогенетические основы регенерации печени и достижения терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток в экспериментах на животных с индуцированным заболеванием печени и в клинических испытаниях, а также дальнейшие перспективы их использования.

*Заключение:* цирроз печени и печеночная недостаточность остаются одной из основных причин смерти пациентов во всем мире. Наиболее эффективным методом лечения тяжелых болезней печени является ее трансплантация. Однако дефицит донорских органов и высокий риск отторжения трансплантата являются основными проблемами трансплантации печени. Альтернативным методом трансплантации печени является заселение печени стволовыми клетками и изолированными гепатоцитами. Остаются открытыми вопросы и нерешенные проблемы клеточной трансплантации, которые требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная недостаточность, стволовые клетки, клеточная трансплантация.

**THE ROLE OF STEM CELLS IN LIVER REGENERATION AND PROSPECTS OF THEIR USE IN THE TREATMENT OF LIVER IMPAIRMENT  
(literature review)**

A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, E. V. Voropayev, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University

*The aim of the study:* to carry out the analytical literature review on the study of stem cells role in liver regeneration and prospects of cell transplantation in patients with liver impairment.

*Materials and methods:* medical publications of modern foreign and national authors, Internet resources PubMed.

*Results:* consideration of pathogenetic basis of liver regeneration and achievement of liver impairment management with stem cells in animals with induced liver disease and in clinical trials as well as future prospects.

*Conclusion:* liver cirrhosis and liver impairment remain one of the main causes of death in patients around the world. The most effective treatment for severe liver disease is its transplantation. However, the deficiency of donor organs and high risk of the transplant rejection are the main problems of liver transplantation. An alternative method of liver transplantation is the repopulation of liver with stem cells and isolated hepatocytes. But there are still unresolved problems of cell transplantation, which require further research.

Key words: liver cirrhosis, liver failure, stem cells, cell transplantation.

**Введение**

Лечение больных с тяжелыми формами печеночной недостаточности (ПН) остается актуальной проблемой современной медицины. Пересадка печени является единственным эффективным способом лечения этих больных. Однако трансплантация печени имеет ограниченное применение из-за недостатка донорских органов. Вспомогательные экстракорпоральные перфузионные системы детоксикации («искусственная печень») недостаточно эффективны и не могут быть использованы в рутинной практике из-за отсутствия функционально стабильного источника гепатоцитов. Альтерна-

тивной органной трансплантации может стать клеточная трансплантация. Могут быть использованы как зрелые гепатоциты, так и стволовые клетки [1, 12, 14]. Поэтому в настоящее время идет активная разработка методов клеточной терапии.

Проблема репарации поврежденных тканей является одной из наиболее интересных в биологии и медицине. Процессы восстановления тканей протекают на протяжении всей жизни. И в них значительную роль играют стволовые клетки (СК).

Основными свойствами СК являются их способность к длительному самоподдержанию и

возможность при определенных условиях дифференцироваться в различные типы специализированных клеток. У взрослого человека СК локализованы в костном мозге, а также в различных органах и тканях [26]. На сегодняшний день убедительно показано участие СК в регенерации миокарда, нервной, костной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов [25].

Печень характеризуется высокой регенераторной способностью, что обусловлено пролиферацией зрелых гепатоцитов [11]. Долгое время оспаривалось само наличие печеночных СК, и только в последние годы было доказано, что СК в печени существуют [9, 18]. Помимо внутрипеченочных СК в циркуляции присутствуют предшественники гепатоцитов, которые частично имеют костномозговое происхождение. Основанием для этого утверждения послужило то, что в печени были обнаружены предшественники эпителиальных клеток (овальные клетки), которые экспрессируют характерные для стволовых кроветворных клеток маркеры и активно пролиферируют при повреждении печеночной ткани. В печени были идентифицированы морфологические структуры (каналы Геринга), содержащие компартмент внутриорганных предшественников [34]. Так как в эмбриогенезе печень является органом кроветворения, то вполне вероятно, что часть стволовых кроветворных клеток останется в печени и после рождения. Было показано, что СК печени способны дифференцироваться не только в гепатоциты, но и в клетки других тканей, например, поджелудочной железы [36] и миокардиоциты [28]. В моделях *in vivo* и *in vitro* было показано, что клетки костного мозга могут репопулировать печень и дифференцироваться в гепатоциты.

Несмотря на достигнутые результаты в изучении роли СК в регенерации печени, многие вопросы остаются открытыми. Существуют ли в костном мозге специфические СК, за-

программированные к дифференцировке в эпителиальные клетки печени, или эта способность свойственна различным типам СК? Одинакова ли роль СК в регенерации печени в физиологических и патологических условиях? Каковы механизмы мобилизации СК из костного мозга в кровотоки, их миграции в печень и дифференцировки в гепатоциты? Являются ли гепатоциты костномозгового происхождения функционально полноценными? Адекватны ли методы, доказывающие трансдифференцировку СК в гепатоциты? Действительно ли СК дифференцируются в гепатоциты или же появление гепатоцитов костномозгового происхождения может быть результатом слияния СК со зрелыми клетками печени?

### Цель работы

Провести обзор литературы, направленный на анализ и обсуждение вопросов и противоречий при изучении роли СК в регенерации печени и перспектив их клинического применения.

### Стволовые клетки

Выделяют несколько типов СК в зависимости от степени дифференцировочного потенциала: тотипотентные, плюрипотентные и мультипотентные стволовые клетки. **Тотипотентная** СК способна давать начало всем видам клеток и тканей в процессе эмбриогенеза, являясь источником целого организма. Примером тотипотентной СК является оплодотворенная яйцеклетка и ее ближайшие дочерние клетки бластоцисты (рисунок 1). **Плюрипотентные** СК могут дифференцироваться в клетки тканей эндо-, экто- и мезодермального происхождения. Свойствами плюрипотентных СК обладают эмбриональные (фетальные) СК. **Мультипотентные** СК дифференцируются в пределах одной клеточной линии. У взрослого человека СК представлены преимущественно мультипотентными предшественниками, которые обычно дифференцируются в клетки того вида ткани, в котором находятся [23].

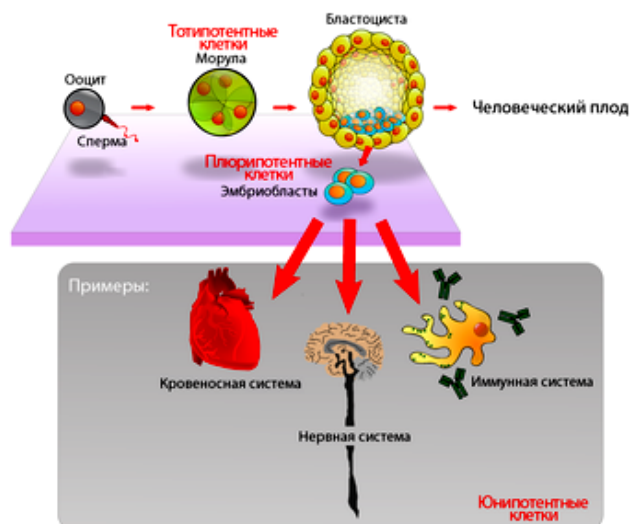


Рисунок 1 — Иерархия стволовых клеток



К настоящему времени хорошо изучены свойства СК костного мозга, среди которых выделяют гемопоэтические (кроветворные) и мезенхимальные (стромальные) СК. Кроветворные СК являются мультипотентными, поскольку служат источником различных типов клеток крови. Эти клетки уже нашли свое клиническое применение при вос-

становлении кроветворения у больных, получающих высокодозную химиотерапию [23, 26]. Стромальные СК способны дифференцироваться в различные виды мезенхимальных тканей (костную, хрящевую, жировую, мышечную) [8], однако практическое использование этих клеток находится в начальной стадии (рисунок 2).

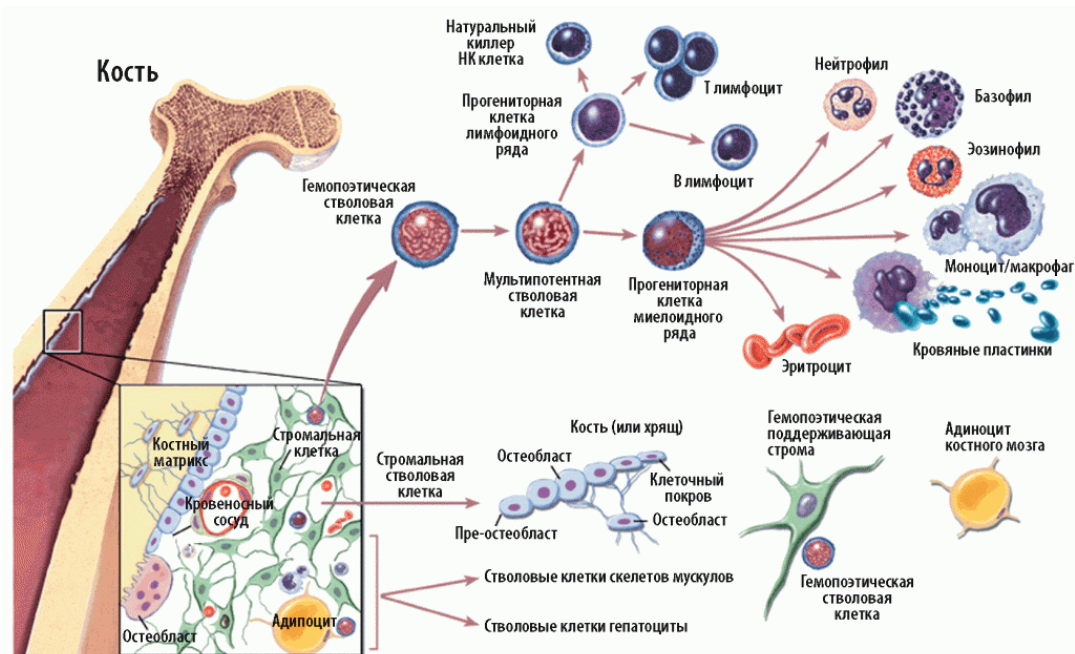


Рисунок 2 — Дифференцировка гемопоэтических и стромальных стволовых клеток

Одним из уникальных свойств СК является то, что при определенных условиях они способны дифференцироваться в альтернативном линейном направлении. Это явление получило название «трансдифференцировки» или «пластичности» СК. Так, кроветворные СК могут дифференцироваться в негемопоэтическом направлении, например, в нервные, эпителиальные клетки, миокардиоциты. Была показана возможность стромальных СК дифференцироваться в клетки немезенхимальных тканей — нервные клетки, эпителиальные клетки печени, легких, почек, кожи и желудочно-кишечного тракта [19]. Открытие феномена пластичности СК показало, что исследования в области стволовой клетки являются основой для зарождения нового направления в медицине — заместительной клеточной терапии [8, 25, 26].

Стволовые клетки могут быть выделены из эмбриона, плода или взрослого человека. Эмбриональные и фетальные СК обладают более высокой способностью к самоподдержанию, однако их клиническое использование имеет ограничение в связи с этическими проблемами, риском развития тератом и микробной контаминации клеточного материала. Поэтому использование СК взрослого человека представляется более

доступным и безопасным [3]. СК у взрослого человека получают из костного мозга при трепанобиопсии крыла подвздошной кости, из периферической крови после их мобилизации из костного мозга. Источником СК у новорожденных может служить также пуповинная кровь. В последние годы описана возможность выделения мезенхимальных СК из жировой ткани [2, 6].

### Клеточная регенерация печени

Нормальное функционирование печени с множеством метаболических функций является критическим для поддержания гомеостаза. Поэтому регенерация печени при различных повреждениях и заболеваниях имеет принципиальное значение. В отличие от других паренхиматозных органов печень обладает высокой регенеративной способностью. Восстановление органа наблюдается даже после удаления 75 % его объема. Восстановление печени осуществляется различными механизмами в зависимости от типа повреждения. При острых повреждениях регенерация печени происходит за счет пролиферации гепатоцитов [22]. При хронических повреждениях, особенно на фоне угнетения пролиферации гепатоцитов, источником регенерации становятся внутрипеченочные стволовые клетки, к которым относят

овальные клетки (ОК). Морфологически они представляют собой округлые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Особенностью ОК является то, что наряду с антигенами эпителиальных клеток печени (альфа-фетопротейн, альбумин, цитокератины 18 и 19) и холангиоцитов (цитокератины 7 и 19) они одновременно экспрессируют антигены стволовых кроветворных клеток (Thy-1, Sca-1, CD34), а также мРНК фактора роста стволовых клеток (SCF) и его рецептора (c-kit), необходимых для функционирования стволовых кроветворных клеток. ОК являются предшественниками двух эпителиальных линий — печеночных клеток и эпителиальных клеток желчных протоков [10].

#### Гепатогенная дифференцировка стволовых клеток

В 1999 г. В. Е. Petersen и соавт. получили первые доказательства способности СК костного мозга дифференцироваться в гепатоциты *in vivo* [29]. Облученным самкам крыс вводились клетки костного мозга. Затем у животных вызывали токсическое повреждение печени 4-хлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>) и ингибировали пролиферацию гепатоцитов 2-ацетил-аминофлуореном (2-AAF). Для оценки гепатоцитов костномозгового происхождения выявляли в клетках печени самок Y-хромосомы.

Первые данные о возможности костномозговых СК человека дифференцироваться в гепатоциты были получены в 2000 г. при анализе биопсийного или аутопсийного материала печени у больных с аллогенной трансплантацией костного мозга. Маркером гепатоцитов костномозгового происхождения служила Y-хромосома, которая определялась в клетках печени женщин после трансплантации костного мозга от доноров мужчин [4]. При другом исследовании — в донорской печени женщин, трансплантированной мужчинам и впоследствии удаленной вследствие рецидива заболевания, также были обнаружены клетки с Y-хромосомой [33]. Наиболее высокое количество таких клеток выявлялось в случае выраженного фиброза печени на фоне хронического гепатита С.

Возможность дифференцировки СК в гепатоциты была показана в исследованиях не только *in vivo*, но и *in vitro* [7, 13]. Источником предшественников гепатоцитов служил костный мозг, пуповинная кровь или периферическая кровь взрослого человека. Для индукции дифференцировки использовались различные комбинации ростовых факторов, основой которых являлся фактор роста гепатоцитов (HGF). Первые признаки гепатогенной дифференцировки СК появлялись через 5–7 дней, «пик» дифференцировки приходился на 21–28 сутки. Клетки продуцировали альбумин и экспрессировали маркеры гепатоцитов различной степени зрелости и билиарного эпителия (глутамин синтетаза, альфа-

фетопротейн, цитокератины 18 и 19) [21]. Было также обнаружено, что дифференцированные СК не только экспрессировали гены и белки, типичные для гепатоцитов, но и обладали характерными функциональными свойствами, в частности, продуцировали мочевины, а также отличались наличием активности цитохрома P450, появлением гранул гликогена и признаков поляризации мембраны [31].

Характеристика СК, способных дифференцироваться в гепатоциты, представляет большой научно-практический интерес, и ряд исследований был специально посвящен выяснению данного вопроса.

К настоящему времени получено большое количество данных, аргументирующих возможность стволовых кроветворных клеток (СКК) дифференцироваться в гепатоциты. Так, СКК и стволовые клетки печени (овальные клетки) несут сходные поверхностные маркеры (CD34, c-kit, и Thy1). Детальная фенотипическая характеристика СКК позволила выявить их гетерогенность и предположить, что только какие-то определенные их субпопуляции способны дифференцироваться в гепатоциты. Культивирование их с фактором роста гепатоцитов и эпидермальным ростовым фактором приводило к дифференцировке в клетки, которые содержали альбумин и экспрессировали мРНК. Наряду с костным мозгом источником стволовых кроветворных клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты, может являться пуповинная и (или) периферическая кровь [21].

В научных публикациях также обсуждаются стволовые негемопозитические клетки, в частности, мезенхимальные стволовые клетки и их особая субпопуляция мультипотентных предшественников в качестве источника костномозговых предшественников гепатоцитов. За последние годы была выявлена способность клеток костного мозга дифференцироваться в негемопозитические ткани (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, нервные клетки). Полученные результаты исследований позволили идентифицировать в костном мозге стволовые клетки с мультилинейным дифференцировочным потенциалом [20]. Эти клетки были обозначены как MAPCs (multipotent adult progenitor cells) и имели сходную с мезенхимальными СК морфологию. MAPCs не экспрессировали маркеры гемопоэтических стволовых клеток [30]. MAPCs, выделенные из костного мозга мышей и крыс, могут дифференцироваться *in vivo* и *in vitro* в клетки эндо-, мезо- и эктодермального происхождения, в том числе эпителиальные клетки печени (рисунок 3). Интерес представляет новая субпопуляция мезенхимальных предшественников со свойствами плюрипотентных стволовых клеток, обнаруженная в периферической крови [27].

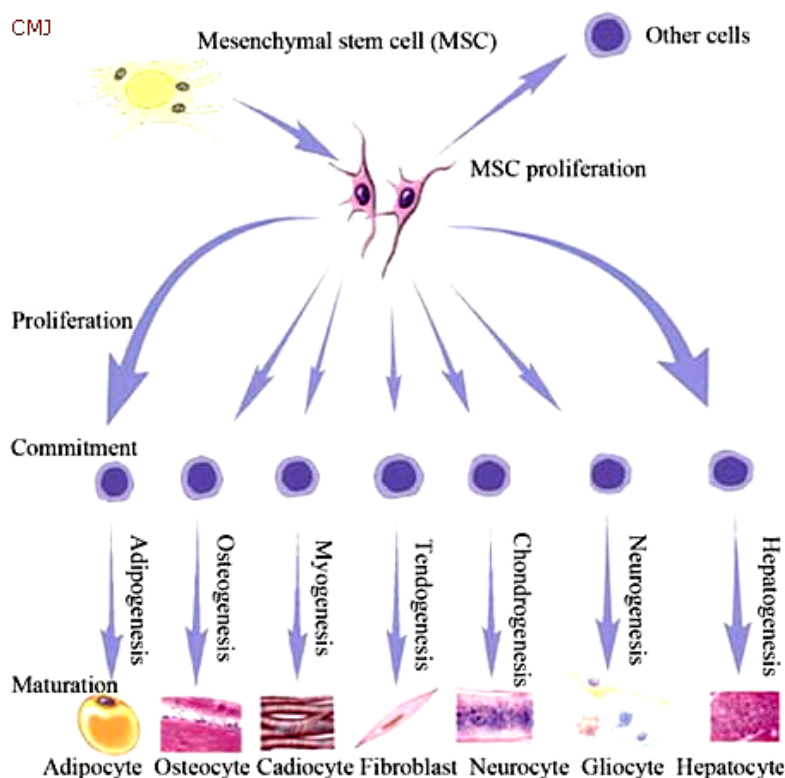


Рисунок 3 — Мультипотентные мезенхимальные прогениторные клетки

### Оценка функциональной полноценности гепатоцитов

Полученные данные о том, что дифференцированные из СК *in vitro* гепатоциты обладают характерными функциональными свойствами, не позволяют с полной уверенностью судить о полноценности гепатоцитов внепеченочного происхождения в условиях *in vivo*. Интерес представляет анализ возможности восстановления функционального дефекта печени при трансплантации клеток костного мозга.

На примере моделированной у мышей тирозинемии I типа было показано, что дифференцированные из СК гепатоциты восстанавливали метаболическую функцию печени. На другой экспериментальной модели эритропоэтической протопорфирии было выявлено, что введение таким мышам клеток костного мозга от здоровых животных приводило к 10-кратному снижению уровня протопорфирина в эритроцитах и плазме, а у молодых особей предотвращало развитие гепатобилиарных осложнений и гибель гепатоцитов [15].

Убедительные данные о возможности дифференцировки СК в функционально полноценные гепатоциты были получены S. Terai и соавт. на модели цирроза печени, индуцированного введением CCl<sub>4</sub> [32]. Внутривенное введение костномозговых клеток от GFP-мышей, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок, сопровождалось быстрой миграцией СК в перипорталь-

ные зоны печеночных долек уже через день после трансплантации, а через 4 недели 25 % гепатоцитов экспрессировали GFP, то есть являлись потомками трансплантированных стволовых клеток; у животных существенно возрос уровень сывороточного альбумина.

### Возможности регуляции процессов репопуляции печени стволовыми клетками

Исследования на различных моделях экспериментальных животных показали, что репопуляция печени СК у облученных животных происходит только после восстановления костного мозга; этот процесс прямо связан со степенью повреждения печени [35]. Аналогичные данные были получены при исследованиях человека. При умеренной степени поражения печени количество донорских гепатоцитов в печени после трансплантации аллогенного костного мозга составило от 1 до 5 % [33]. При более выраженном поражении печени количество донорских гепатоцитов было существенно выше, в отдельных случаях достигало 43 % [4]. Таким образом, вовлечение костномозговых клеток в процессы репарации печени наиболее выражено в условиях действия повреждающего фактора, в то время как в физиологических условиях процесс репопуляции печени клетками костного мозга происходит, по-видимому, с минимальной интенсивностью.

Средние сроки репопуляции печени существенно варьируют у мышей и крыс — от не-

скольких недель до нескольких месяцев [32]. У человека появление в печени клеток костно-мозгового происхождения регистрируется уже через 2 недели после трансплантации СК и сохраняется продолжительное время [24].

Введение в печень СК происходит различными путями. Может быть использован внутривенный путь. У мышей с циррозом печени внутривенная трансплантация СК приводила к быстрой их миграции в перипортальные зоны печени [32]. Было показано, что трансплантированные через селезенку клетки также быстро мигрируют в перипортальные области печеночных долек [16]. В литературных источниках описаны методы внутривенной и интраперитонеальной трансплантации СК [5]. Какой из этих путей является оптимальным и что заставляет СК мигрировать из циркуляции в печень и дифференцироваться в гепатоциты, остается вопросом. Важную роль в репопуляции печени СК и их дифференцировке играют гуморальные факторы, сопряженные с повреждением печени. Так, миграция СК в печень, которая активно происходит у животных с СС14-индуцированным циррозом, не выявляется при введении СК здоровым мышам [32], а дифференцировка СК в сторону гепатоцитов *in vitro* может индуцироваться сывороткой животных, имеющих патологию печени, например, подвергнутых холестазу [5].

#### **Механизмы действия стволовых клеток**

Основной «регенераторный» эффект, который связывают с трансплантацией костно-мозговых СК, обусловлен замещением части поврежденных гепатоцитов на новые в результате попадания СК в печень и их дифференцировкой в эпителиальные клетки печени, то есть с феноменом «пластичности» СК. Вероятно, микроокружение поврежденной печеночной ткани (ростовые факторы/цитокينات и внеклеточный матрикс) создает благоприятные условия для хоминга СК в печень и преодоления линейного барьера в процессе их дифференцировки.

Пластичность СК может быть обусловлена несколькими механизмами. Первый заключается в присутствии среди клеток костного мозга мультипотентных предшественников (например, MAPCs), которые могут дифференцироваться в клетки любых линий. Согласно второму — коммитированные в сторону гемопоэза стволовые кроветворные клетки трансдифференцируются в клетки различных линий прямо (прямая трансдифференцировка) или через стадию некоммитированных плюрипотентных предшественников (непрямая трансдифференцировка). Термин «трансдифференцировка» в этом случае означает, что клетки, коммитированные к одному из направлений, меняют генетическую структуру и начинают экспрессировать гены, характерные для клеток

других линий дифференцировки. Третий механизм предусматривает приобретение СК фенотипа различных зрелых клеток в результате их совместного слияния (*fusion* — феномен) [19].

Помимо «заместительного» эффекта участие СК в регенерации печени может быть опосредовано продуцируемыми СК ростовыми факторами и цитокинами. Известно, что процессы регенерации в печени при ее повреждении сопряжены с активацией многих цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины 1 и 6, фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий рост фактор-бета (TGF-бета), макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2), фактор стволовых клеток (SCF) и другие [17]. Для многих из них продемонстрировано стимулирующее действие на пролиферацию гепатоцитов *in vitro* и *in vivo*. Однако единственного фактора, контролирующего пролиферацию гепатоцитов, не существует, а регуляция процессов регенерации находится под контролем сложных взаимодействий каскада цитокинов.

#### **Заключение**

Полученные к настоящему времени данные исследований свидетельствуют о возможности дифференцировки стволовых клеток костного мозга в гепатоциты *in vitro* и *in vivo*. Гепатогенным потенциалом обладают, по меньшей мере, кроветворные СК, мезенхимальные СК и мультипотентные предшественники костного мозга и периферической крови. Интенсивность репопуляции прямо зависит от выраженности печеночной дисфункции. Репопулирующие печень СК дифференцируются в функционально полноценные гепатоциты и, как показано в ряде экспериментальных моделей патологии печени, обладают терапевтическим эффектом. Использование СК взрослого человека в качестве заместительной терапии представляется достаточно перспективным, так как СК легко получить, они обладают более высоким по сравнению со зрелыми гепатоцитами пролиферативным потенциалом и, соответственно, могут дать начало большому количеству дочерних клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты. При других патологиях трансплантация СК уже отработана. С этической точки зрения применение СК взрослого человека более приемлемо по сравнению с эмбриональными или фетальными клетками.

Однако остаются многие нерешенные вопросы относительно оптимального источника стволовых клеток, их количества, путей и кратности введения, адьювантной терапии цитокинами и ростовыми факторами. Несмотря на это, исследование стволовых клеток и их использование для клеточной терапии при патологии печени имеет значительное экспериментальное обоснование, определены перспективы и направления для дальнейших исследований и внедрения в клинику.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Био-медицинская химия. — 2008. — Т. 54, Вып. 4. — С. 376–391.
2. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН Украины. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
3. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
4. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M. R. Alison [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 257–259.
5. Isolation, characterization and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells / I. Avital [et al.] // Bioch. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 288. — P. 156–164.
6. Characterization of human adult stem cell populations isolated from visceral and subcutaneous adipose tissue / S. Baglioni [et al.] // FASEB J. — 2009. — Т. 23, № 10. — P. 3494–3505.
7. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 219–228.
8. Bone marrow stromal stem cells nature, biology and potential applications / P. Bianco [et al.] // Stem Cells. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192.
9. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 23. — P. 687–698.
10. Surface markers for the murine oval cell response / C. Dorrell [et al.] // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1282–1291.
11. Fausto, N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // Hepatology. — 2004. — № 39. — P. 1477–1487.
12. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — № 49. — P. 1655–1663.
13. Liver specific gene expression in cultured human hematopoietic stem cells / H. C. Fiegel [et al.] // Stem Cells. — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 98–104.
14. Fitzpatrick, E. Human hepatocyte transplantation: state of the art / E. Fitzpatrick, R. R. Mityr, A. Dhawan // J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 266. — P. 339–357.
15. Reversion of hepatobiliary alterations by bone marrow transplantation in a murine model of erythropoietic hroporphyrin / A. Fontanellas [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 73–81.
16. Transplanted hepatocytes engraft, survive, and proliferate in the liver of rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis. / G. Sagandep [et al.] // J. Pathol. — 2000. — Vol. 191. — P. 78–85.
17. Galun, E. The role of cytokines in liver failure and regeneration, potential new molecular therapies. / E. Galun, J. H. Axelrod // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1592. — P. 345–358.
18. Gaudio, E. New insights into liver stem cells / E. Gaudio // Dig. Liver Dis. — 2009. — Vol. 41. — P. 455–462.
19. Herzog, E. L. Plasticity of marrow derived stem cells / E. L. Herzog, L. Chai, D. S. Krause // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 3483–3493.
20. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. Jiang [et al.] // Nature. — 2002. — Vol. 418. — P. 41–49.
21. Human umbilical stem cell cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells / S. Kakinuma [et al.] // Stem cells. — 2003. — Vol. 21. — P. 217–227.
22. Katoonzadeh, A. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study / A. Katoonzadeh // Liver Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 1225–1233.
23. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors implications for clinical application / M. Kondo [et al.] // Ann. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 759–806.
24. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells / M. Korbling [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 10. — P. 738–746.
25. Korbling, M. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? / M. Korbling, Z. Estrov // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 570–582.
26. Kuehnle, I. The therapeutic potential of stem cells from adults / I. Kuehnle, M. A. Goodell // B.M.J. — 2002. — Vol. 325. — P. 372–376.
27. Human circulating CD14 monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation / M. Kuwana [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2003. — Vol. 74, № 5. — P. 833–845.
28. Adult-derived liver stem cells acquire a cardiomyocyte structural and functional phenotype ex vivo / B. J. Muller-Borer [et al.] // Am. J. Pathol. — 2004. — Vol. 165, № 1. — P. 135–145.
29. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / B. E. Petersen [et al.] // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1168–1170.
30. Reyes, M. Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells / M. Reyes, C. M. Verfaillie // Ann. NY. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 938. — P. 231–235.
31. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte like cells / R. E. Schwartz [et al.] // J. Clin. Invest. 2002. — Vol. 109. — P. 1291–1302.
32. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes / S. Terai [et al.] // Biochem. — 2003. — Vol. 134. — P. 551–558.
33. Liver from bone marrow in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 11–16.
34. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1425–1433.
35. Cell fusion in the principal source of bone marrow-derived hepatocytes / X. Wang [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 897–901.
36. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells / L. Yang [et al.] // PNAS. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 8078–8083.

Поступила 18.05.2012

УДК 616. 1/4 – 085: 575  
**РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В РАЗВИТИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ  
 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**  
 (обзор литературы)

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель исследования:* изучить роль ферментных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов, определить значение фармакогенетики в развитии персонализированной медицины.

*Материал исследования:* публикации, содержащие информацию о функционировании ферментных систем метаболизма, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов.

*Заключение.* Изучена роль фермента CYP450 в биотрансформации различных лекарственных препаратов. Рассмотрено значение фармакогенетики для оптимизации и индивидуализации режима назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности.

*Ключевые слова:* цитохром P450, фармакогенетика, персонализированная медицина.

**THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN THE DEVELOPMENT  
 OF PERSONALIZED MEDICINE FOR DISEASES OF INTERNAL ORGANS**  
 (literature review)

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova

Gomel State Medical University

*Research objective:* to study the role of metabolism fermental systems in biotransformation of various medicines, to define the value of pharmagenetics in the development of personalized medicine.

*Material of research:* the publications containing information about functioning of metabolism fermental systems, medicines participating in the biotransformation of medical preparations.

*Conclusion.* The role of CYP450 enzyme in the biotransformation of various medicines was studied. The value of pharmagenetics was considered to optimize and individualize the medicine prescription mode to achieve their maximum therapeutic and safest effect.

**Key words:** P450 cytochrome, pharmacological genetics, personalized medicine.

### **Введение**

Все большее число исследователей сосредоточено на изучении роли ферментативных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов [1, 2]. Известно, что основным путем метаболизма широкого ряда лекарственных средств и ксенобиотиков, включая канцерогены, является тот, что происходит при участии фермента цитохрома P450 [3]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что существенная роль в фармакотерапии будущего принадлежит осознанию значения системы цитохрома P450 как одной из основных причин взаимодействия лекарств. Глубокое понимание механизмов взаимодействия «цитохром P450 — лекарственный препарат» позволит специалистам предотвратить или существенно уменьшить потенциально негативное действие лекарств, таким образом повысить эффективность терапии, а в ряде случаев и спасти жизнь пациента. Кроме того, знание закономерностей взаимодействия изоформ цитохрома P450 и лекарственных препаратов важно и для фармацевтических компаний, поскольку предварительное установление факта деградации лекарственного соединения одной из изоформ зачастую достаточно для прекращения исследования данного соединения. История исследования особенностей метаболизма лекарственных средств и развитие индустрии их производства прошли несколько этапов. От идентификации метаболитов, выделяющихся с продуктами жизнедеятельности, и отсутствия при этом знаний о метаболизме и судьбе препаратов в организме исследователи перешли к направленному поиску и предсказанию межвидовых различий, индивидуальных вариаций и взаимодействия лекарств, обусловленному ферментами метаболизма лекарственных соединений. В настоящее время достигнутый уровень знаний заставляет исследователей и фармацевтическую индустрию принимать во внимание генетические детерминанты будущих пациентов, изучать метаболизм лекарств на уровне доклинического отбора и клинических испытаний на лекарственные препараты. При этом совершенно очевидно, что для эффективной и безопасной терапии необходимо знать профиль изоформ цитохрома P450 каждого пациента для установления потенциального взаимодействия лекарств, включающего соревнование за конкретные изоформы, индивидуальной вариабельности, связанной с высоким полимор-

физмом изоформ P450, возможной индукции изоформ P450 и т. д. [3]. Острота проблемы усугубляется также разнообразным составом генофонда отдельных популяций в различных географических зонах земного шара, в которых фенотипические и генотипические отличия являются в настоящее время весьма значительными [2, 4, 5].

### **Цель исследования**

Изучить роль ферментных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов, определить значение фармакогенетики в развитии персонализированной медицины.

### **Методы исследования**

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие лекарств. Их нежелательные последствия проявляются у 3–5 % пациентов, получающих одновременно 2–5 лекарственных средства. При приеме 5–10 — риск лекарственных взаимодействий увеличивается до 50 % [6].

Потенциально опасные комбинации лекарств являются серьезной клинической проблемой. Основные механизмы взаимодействия лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохромов P450. Цитохром P450 (CYP 450) — большая семья универсальных ферментов организма человека, отвечающих за метаболизм большинства лекарств и других чужеродных органических соединений (ксенобиотиков) [7]. Метаболизм многих классов лекарственных средств (антигистаминных препаратов, ингибиторов ретровирусной протеазы, бензодиазепинов, блокаторов кальциевых каналов и др.) происходит с участием цитохромов.

Помимо этого, цитохромы обеспечивают различные физиологические процессы, включая биосинтез стероидов и холестерина, метаболизм жирных кислот и обеспечение кальциевого обмена (гидроксилирование витамина D<sub>3</sub>, составляющее первый этап в образовании кальцитриола).

Цитохром P450 был открыт в конце 50-х годов XX века М. Клингенбергом и Д. Гарфинкелем. Термин «цитохром» (*cito* — клетка;

*chromos* — цвет) появился в 1962 г. как временное название для обнаруженной в клетках окрашенной субстанции. Ученые предполагают, что все гены, кодирующие разные виды CYP 450, произошли от одного гена-предшественника. Функция этого «оригинального» гена заключалась в утилизации энергии. Все изоформы цитохрома P450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Всего существует около 250 различных видов цитохрома P450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств [7]. Несмотря на присутствие во многих тканях, высокая концентрация ферментов P450 имеет место в печени — основном органе, в котором происходит метаболизм лекарств. Благодаря успехам генной инженерии, удалось установить, что ферменты семейства цитохромов выполняют различные функции, что и обуславливает их деление на три основных класса:

- участвующие в метаболизме лекарственных препаратов и ксенобиотиков;
- участвующие в синтезе стероидов;
- участвующие в других важных эндогенных процессах, протекающих в организме.

*Цитохром CYP1A2* участвует в метаболизме многих лекарств, включая эуфиллин и кофеин. Активность этого фермента повышается под воздействием химических веществ, попадающих в организм человека во время курения.

*Цитохром CYP2A6* играет важную роль в метаболизме кумарина (непрямой антикоагулянт) и никотина.

*Цитохром CYP2C9* вовлечен в метаболизм фенитоина, толбутамида, варфарина. Если в структуре гена, кодирующего синтез данного цитохрома, изменяется хотя бы одна аминокислота, то нарушается его ферментативная активность. Ферментная недостаточность этого цитохрома обуславливает врожденную предрасположенность к интоксикации фенитоином и к осложнениям в результате терапии варфарином.

*Цитохром CYP2C19* участвует в метаболизме омепразола, диазепама, имипрамина. Однако клиническое значение полиморфизма этого фермента остается спорным. Эффективные дозы многих препаратов, метаболизируемых CYP2C9, столь далеки от токсических, что потенциальные отклонения в активности цитохрома CYP2C9 не играют значительной роли.

*Цитохром CYP2D6* является примером генотипических различий среди разных этнических групп. В 70-х годах прошлого столетия изучали фармакокинетику антигипертензивного препарата дебризохина и антиаритмика спартеина. При об-

щей тенденции к сверхбыстрому метаболизму дебризохина среди лиц европеоидной расы медленный метаболизм наблюдался в 5–10 % случаев, среди японцев этот показатель составил менее 1 % [8].

Препараты, метаболизируемые CYP2D6 (b-блокаторы, антиаритмические, психоаналептики, антидепрессанты и наркотические анальгетики), имеют узкий терапевтический индекс, то есть между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта, и токсической дозой существует небольшая разница. В такой ситуации индивидуальные отклонения в метаболизме лекарств могут сыграть драматическую роль: повышение концентрации последнего до токсического уровня либо снижение до потери эффективности.

*Цитохром CYP3A4* предположительно метаболизирует около 60 % всех лекарственных веществ. Это основной цитохром печени и кишечника (от общего количества цитохромов он составляет 60 %). Активность его может повышаться под влиянием рифампицина, фенобарбитала, макролидов и стероидов [9].

В большинстве случаев жирорастворимые лекарственные средства и другие химические субстанции трансформируются в водорастворимые метаболиты, которые легче выводятся из организма. Введение гидроксильных групп (благодаря цитохрому P450) увеличивает полярность молекул и их растворимость, что способствует их выведению из организма. Почти все ксенобиотики, попадающие в печень, окисляются какой-либо изоформой цитохрома P450. Однако те же ферменты, катализирующие процессы «очистения», могут активировать инертные химические молекулы до высоко реактивного состояния. Такие молекулы-посредники могут взаимодействовать с белками и ДНК [10].

Таким образом, воздействие цитохромов P450 может произойти по одному из двух конкурентных путей: метаболической детоксикации либо активации.

Генетическая вариабельность лекарственного метаболизма была установлена случайно: стандартные дозы лекарств неожиданно вызывали нестандартные реакции у разных индивидуумов. Активность ферментов бывает двух (иногда трех) основных видов: интенсивная и слабая (средняя), соответственно метаболизм лекарственных веществ может происходить быстро и медленно [5].

Ингибирование метаболизма лекарственных средств является наиболее частой причиной клинически значимого медикаментозного взаимодействия, что приводит к нежелательному повышению концентрации препарата в крови. Чаще всего это происходит, когда два различных лекарства конкурируют между собой за возможность быть связанными с одним ферментом. Лекарство, уступившее в этой конкурентной борьбе, теряет возможность аде-

кватно метаболизироваться и избыточно накапливается в организме. Однако существует не так много препаратов, обладающих характеристиками выраженного ингибитора. Характерными ингибиторами являются циметидин, эритромицин, кетоконазол и хинидин. Среди более новых препаратов потенциальными ингибиторными свойствами обладают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы протеаз [11].

Скорость ингибирования зависит от фармакокинетических свойств конкурирующих препаратов. Если и ингибитор, и лекарство-субстрат имеют короткий период полураспада (например, циметидин и ингибитор его метаболизма — теofilлин), взаимодействие окажется максимальным на 2–4 день. Для прекращения эффекта взаимодействия потребуется приблизительно такое же время.

Несмотря на то, что ингибирование цитохромопосредованного метаболизма является большой проблемой, в клинической практике иногда создаются условия, позволяющие целенаправленно использовать этот феномен. Антивирусный препарат саквинавир имеет очень низкую биодоступность, что связано с его интенсивным метаболизмом цитохромом CYP3A4. Биодоступность лекарства при приеме внутрь составляет всего 4%. Одновременное введение родственного препарата ритинавира, подавляющего активность цитохрома, приводит к 50-кратному повышению плазменной концентрации саквинавира, что позволяет достичь терапевтического эффекта [12].

Если какой-либо препарат стимулирует синтез ферментов, вовлеченных в метаболизм другого лекарства (или уменьшает естественное разрушение этих ферментов), возникает индукция метаболизма.

Наиболее хорошо известным индуктором цитохрома является рифампицин, который повышает уровни CYP 3A4 и CYP 2C в печени, в результате чего интенсифицируется метаболизм целого ряда лекарственных препаратов.

Вполне обоснованным является предположение, что индукторы цитохромов уменьшают эффективность лекарств-субстратов. Однако внезапная отмена лекарства-индуктора (или прекращение воздействия индуктора из окружающей среды) может неожиданно привести к сильному повышению плазменной концентрации препарата, который ранее интенсивно метаболизировался. Примером может служить ситуация, когда курильщики, привыкшие к постоянному употреблению кофе, решают внезапно бросить курить, в результате чего снижается активность CYP1A2, а в плазме крови повышается концентрация кофеина. Это может усугублять выраженность синдрома отмены: головную боль и возбуждение [13].

Развитие науки фармакогенетики в будущем позволит совершенно точно предсказывать индивидуальный ответ организма на определенное лечение, а также выявлять пациентов с высоким риском развития различных и зачастую высокотоксических реакций.

Метаболическая ферментативная инактивация эндо- и экзогенных соединений по сравнению с воспалительным и иммунологическим процессами является наиболее древним способом защиты организма человека от различных токсических внешних и внутренних факторов. Детоксикация химических загрязнителей из внешней среды также, как и разрушение эндогенных активных биомолекул осуществляется ферментами биотрансформации: в 1 фазе — преимущественно семействами цитохромов CYP450, во 2 фазе — ферментами конъюгации, такими как изоформы глутатион-S-трансфераз, глюкуронилтрансфераз, N-ацетилтрансфераз, метилтрансфераз и сульфотрансфераз [1].

Фармакокинетический путь при участии определенных ферментов, находящихся под генетическим контролем, проходят в организме человека и все лекарственные препараты. Учитывая разнородность человеческой популяции, можно предположить, что судьба каждого лекарственного средства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой того или иного фермента или белка. По этой причине различные индивиды неодинаково реагируют на одно и то же лекарственное вещество [14].

Процесс биотрансформации протекает в две фазы. Ключевым ферментом первой фазы является цитохром P450, основной реакцией которого является монооксигеназная, при этом один атом кислорода взаимодействует с субстратом, а другой восстанавливается до воды. Широкая субстратная специфичность данного фермента обуславливается его существованием в виде множественных форм. В ходе реакции, катализируемой цитохромом P450, используются два электрона, первый из которых поставляется НАДФН-цитохром P450 редуктазой, а второй — предположительно, цитохромом P450. Ферменты второй фазы осуществляют реакции глюкуронидации, сульфатирования, метилирования и гидроксирования. Эти реакции приводят к значительному увеличению гидрофильности ксенобиотиков, что способствует их выведению из организма.

На активность цитохромов P450 оказывает влияние множество факторов: курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов P450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента. Кроме того, метаболизм лекарственных веществ зависит как от



расовой принадлежности больного, так и от возраста, пола, питания, состояния нервной системы, пути применения, от одновременного использования других лекарственных средств [15].

У медленных ацетиляторов определенная доза лекарственного средства дает более высокую концентрацию в крови, а потому у них может быть больше побочных эффектов. В настоящее время разрабатываются и применяются новые подходы для персонализации терапии — методы фено- и генотипирования. Хотя генотипирование сейчас очень широко применяется во всем мире, оно не может в полной мере охватить все задачи, поставленные перед исследователем. Влияние внешних факторов, совместный прием лекарственных средств приводят к изменению генотипически обусловленной активности ферментов, а генотипирование не отражает подобную изменчивость. Фенотипирование предоставляет возможность выявить влияние внешних факторов и лекарственных средств на активность ферментов. Это является очень важным, так как способствует обнаружению более тесной связи активности цитохромов P450 (CYP450) с результатами фармакотерапии, чем при использовании генотипирования [16].

Одним из ведущих направлений научных исследований является разработка методов индивидуализации фармакотерапии — персонализированной терапии на основе фенотипирования, что позволяет оптимизировать и индивидуализировать режим назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности. Эта информация будет дополнена усовершенствованными, минимально инвазивными тестами, основанными на изучении ДНК, для определения генотипов человеческих популяций. Также существует ряд полиморфизмов внутри других суперсемейств ферментов, метаболизирующих ксенобиотики (например, глутатион-трансферазы, глюкуронсульфотрансферазы, параоксоназы, дегидрогеназы, N-ацетилтрансферазы и флаavin-содержащие монооксигеназы). Ввиду того, что конечная токсичность любого посредника, образуемого P-450, зависит от реакций детоксикации последующей Фазы II, сочетанная роль полиморфизмов различных ферментов играет важную роль в определении восприимчивости к химической болезни.

Таким образом, метаболическое равновесие между реакциями Фазы I и Фазы II, вероятно, является основным фактором химической болезни и генетической детерминанты токсической реакции. Изучение частоты встречаемости фенотипа и генотипа цитохрома P450, а также их соотношения среди здоровых лиц и больных с различной патологией сохраняют свою актуальность, так как многие аспекты этой проблемы еще не до конца

изучены, а большинство полученных результатов противоречивы. Решение этой задачи поможет раскрытию механизмов развития и факторов предрасположения ко многим мультифакторным заболеваниям. Актуальность проблемы обостряется тем, что разнообразный состав генофонда отдельных популяций всегда требует уточнения именно для конкретных географических зон, в которых отличия фенотипов и генотипов могут быть весьма значительны.

Таким образом, исследования, проводимые в этом направлении, позволяют внедрять в практическое здравоохранение инновационные разработки для повышения безопасности лекарственной терапии, обосновывают необходимость дифференцированного и персонализированного подхода к назначению лекарственных средств на основе фенотипирования пациентов по активности ферментов биотрансформации лекарств.

### Выводы

1. Изучена роль фермента CYP450 в биотрансформации различных лекарственных препаратов.

2. Рассмотрено значение фармакогенетики для оптимизации и индивидуализации режима назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., исп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
2. Баранов, В. Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков / В. Баранов // Молекулярная биология. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 686.
3. Marsh, S. Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses / S. Marsh, D. J. van Booven, H. L. McLeod // Pharmacogenomics. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 625–631.
4. Pirmohamed, M. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene in clinical practice / M. Pirmohamed // Intel. Med. J. 2001. — Vol. 31, № 8. — P. 476–478.
5. Калетина, Н. И. Метабономика и метабономика — современные технологии токсикологических исследований (часть 3) [Электронный ресурс] / Н. И. Калетина. 2008. — Режим доступа: <http://www.bioinformatic.ru/metabolomika/metabolomika-i-metabonomica-sovremennyye-tehnologii-toksilogicheskikh-issledovaniy-chast-3.html>. — Дата доступа: 15.11.2011.
6. Atkin, P. A. Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review / P. A. Atkin, G. M. Shenfield // Adverse Drug Reactions Toxicol. — 1995. — Vol. 14. — P. 175–191.
7. Шифрин, О. С. Номенклатура и разновидности цитохромов / О. С. Шифрин, С. Ф. Галимова // «Радость здоровья — сила красоты» [Электронный ресурс]. — М., 2008. — Режим доступа: <http://mshealthy.com.ua/lekars-cytohromi.htm>. — Дата доступа: 23.02.2012.
8. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18–27.
9. Лисица, А. В. База знаний по цитохрому P450. Разработка и применение / А. В. Лисица // НИИ биомед. Химии им. В. Н. Ореховича РАМН [Электронный ресурс]. — М., 2007. — Режим доступа: <http://www.ibms.msk.ru/content/dissertations/LisitsaAV.pdf>. — Дата доступа: 1.03.2012.
10. Клиническая фармакология: Статьи: Medfind.ru — Медицина [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.medfind.ru/modules/sections/index.php?op=viewartide&artid=72>. — Дата доступа: 18.01.2012.
11. Цитохром p450 [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.rostovurolog.ru/msh/lekars-cytohromi.htm>. — Дата доступа: 12.12.2011.

12. Putative active site template model for cytochrome P4502C9 (tolbutamide hydroxylase) / B. C. Jones [et al.] // *Drug metabolism and disposition*. — 1996. — Vol. 24, № 2. — P. 260–266.

13. Zevin, S. Drug interaction with tobacco smoking. An update / S. Zevin, N. L. Benowitz // *Clin Pharmacokinetics*. — 1999. — Vol. 36(6). — P. 425–438.

14. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.

15. Этнические болезни и этнические лекарства / С. Б. Пашутин // *Российский журнал «Биология»*. — 2005. — № 6. — С. 11–15.

16. Филимонова А. А. Особенности метаболизма разных лекарственных средств с участием изоферментов цитохрома P450 / А. А. Филимонова, А. У. Зиганшин, Л. Е. Зиганшина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2007. — Т. 70, № 3. — С. 69–77.

Поступила 27.03.2012

**УДК 617.7-007.681-02:612.13 (отредактировано)**  
**ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**  
**НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ**  
**ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**  
**(обзор литературы, часть I)**

**Л. В. Дравица, Е. В. Конопляник**

**Гомельский государственный медицинский университет**

*Цель:* систематизировать современные представления о влиянии гемодинамических факторов на уровне целостного организма и мозгового кровообращения на возникновение и развитие первичной открытоугольной глаукомы.

*Основные положения:*

1. Общие нарушения сосудистого кровотока приводят к местным изменениям гемодинамики глаза с последующим развитием дистрофических процессов в тканях глаза, в том числе в дренажном аппарате и зрительном нерве.

2. К общим факторам риска, способствующим развитию глаукомного процесса, относятся нарушение системного кровотока — артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; вазоспазм, гемодинамические кризы, нарушения гемореологии и др.

3. Структуры глаза чувствительны к параметрам мозгового кровотока. Факторами риска развития глаукомного процесса являются недостаточность мозгового кровообращения (как артериальная, так и венозная дисциркуляция), стеногические и атеросклеротические поражения сонных, глазничных, цилиарных артерий.

4. У пациентов с ПОУГ имеют место артериальные сосудистые нарушения, характерные для каротидной и вертебральной патологии.

*Заключение.* На развитие глаукоматозного процесса оказывают влияние не только местные факторы, но и нарушения общей и церебральной гемодинамики.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, гемодинамика, гемореология, дисциркуляторные нарушения.

**THE EFFECT OF HEMODYNAMIC FACTORS ON THE ONSET**  
**AND PROGRESSION OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA**  
**(literature review, part I)**

**L. V. Dravitsa, E. V. Konoplyanik**

**Gomel State Medical University**

*Objective:* to systematize the present-day conceptions of the effect of hemodynamic factors at level of the whole organism and cerebral blood flow on the onset and development of primary open-angle glaucoma.

*Key points:*

1. General disorders of vascular blood flow cause local changes in eye hemodynamics with the subsequent development of degenerative processes in eye tissues, including the drainage unit and optic nerve.

2. The common risk factors contributing to the development of glaucoma, include violation of systemic blood flow, i.e. arterial hypotension, hypertension, vasospasm, hemodynamic crises, hemorheology disturbances, etc.

3. The structural parts of the eye are sensitive to the parameters of cerebral blood flow. The risk factors for glaucoma development are the lack of cerebral circulation (both arterial and venous circulatory distress), stenotic and atherosclerotic lesions of carotid, ophthalmic, ciliary arteries).

4. The POAG patients reveal the arterial vascular disorders specific to carotid and vertebral abnormalities.

*Conclusion.* Not only local factors, but also the violations of general and cerebral hemodynamics influence the development of glaucoma.

Key words: primary open-angle glaucoma, hemodynamics, hemorheology, discirculatory violation.

**Введение**

Глаукома представляет собой одну из важнейших проблем современной офтальмологии в

силу широкой распространенности, трудностей в диагностике и лечении и серьезности прогноза. Заболевание занимает лидирующее место сре-

ди причин слабости зрения, слепоты и инвалидности по зрению. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире 105 млн. человек страдают глаукомой, из них 5,2 млн. имеют слепоту на оба глаза. К 2020 г., по прогнозам ВОЗ, число больных глаукомой в мире достигнет 1,2 млрд. человек.

Теория мультифакторности первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на сегодняшний день является ведущей при изучении ее патогенеза и поддерживается большинством исследователей [1–8].

Известно, что даже при стойкой нормализации офтальмотонуса у части пациентов с ПОУГ наблюдается дальнейший распад зрительных функций. Кроме того, существование глаукомы с низким давлением и нестабильное течение (несмотря на стабилизацию ВГД) ПОУГ у некоторых пациентов позволяют предположить, что в патогенез глаукоматозных повреждений могут быть вовлечены различные факторы, в частности, сосудистые нарушения. В связи с этим определенным интересом представляет изучение сосудистого компонента в развитии заболевания [6, 9–11].

Свидетельством участия гемодинамических факторов в процессе развития и прогрессирования глаукомы Е. А. Егоров и соавт. считают наблюдаемые у пациентов с глаукомой частые случаи кровоизлияний в диск зрительного нерва (ДЗН), выраженную перипапиллярную атрофию, повышение сосудистого сопротивления в сосудах орбиты и изменение суточной кривой АД [12].

#### **Влияние общих факторов на развитие и прогрессирование глаукомного процесса**

К общим факторам риска, способствующим развитию глаукомного процесса, исследователи в настоящее время относят целый ряд патологических процессов, в числе которых нарушение системного кровотока (артериальная гипотензия, артериальная гипертензия), сахарный диабет, гипотиреоз, дисэнцефальная патология, нарушения свертываемости крови. [1, 3, 14–16].

По мнению С. Н. Федорова (1981), с возрастом происходят изменения в сердечно-сосудистой системе, проявляющиеся атеросклеротическими поражениями сосудистой стенки, в том числе и стенки глазной артерии, что ведет к нарушению кровообращения и, следовательно, функционального состояния цилиарного тела и трабекулярного аппарата [17–19].

Общие нарушения сосудистого кровотока приводят к местным изменениям гемодинамики глаза с последующим развитием дистрофических процессов в тканях глаза, в том числе в дренажном аппарате и зрительном нерве [13]. В. Д. Кунин (2002) указывает на выявление прямой зависимости показателей гемодинамики глаза от общего АД. Эту же точку зрения

разделяет В. В. Егоров и соавт. (2001). Согласно их мнению, патогенез первичной глаукомы обусловлен нарушением гемодинамики глаза, возникновение которого связано с изменением в механизмах сердечно-сосудистой активности: минутного объема крови, общего периферического сопротивления сосудов, характеризующих в своей совокупности определенные конституциональные типы центральной гемодинамики: эукинетический, гиперкинетический, гипокинетический [13, 20].

По мнению Н. Н. Прокопьевой и соавт. (2009), у большинства пациентов с глаукомой имеются расстройства центральной гемодинамики, что проявляется низкими значениями ударного объема сердца, высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением [21].

S. S. Naureh и соавт. (2004) обнаружили выраженное снижение АД в ночное время и низкий уровень диастолического давления у пациентов с ГНД по сравнению с АД у пациентов с передней ишемической оптической нейропатией. Кроме того, у пациентов с глаукомой отмечалась корреляция между ночным снижением АД и ухудшением поля зрения. Сходные данные отмечались у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), принимавших гипотензивные препараты. Таким образом, интенсивная гипотензивная терапия может выступать как один из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [22]. Более того, доказано, что низкое АД в сочетании с высоким ВГД является более значимым фактором риска, чем отдельно рассматриваемое АД. J. Meyer и соавт. обратили внимание на более выраженное снижение систолического АД в ночное время у пациентов с ГНД по сравнению с пациентами, не страдающими глаукомой [23, 24]. Пониженное АД и повышенное ВГД приводят к падению перфузионного давления, что является серьезным фактором развития ГОН [1]. Артериальную гипотонию, как серьезный фактор риска, более чем вдвое ускоряющий прогрессирование глаукомного процесса, выделяет ряд отечественных и зарубежных авторов [14, 23, 25–27].

Н. А. Quigley (2005) обнаружил, что у более молодых пациентов с АГ ПОУГ встречалась реже, чем у пациентов этой же возрастной группы, но с нормальным уровнем АД. В то же время у пациентов более старшего возраста АГ являлась значимым фактором риска ПОУГ. Предполагают, что это может быть связано с лучшей перфузией зрительного нерва в более молодом возрасте, так как сосуды еще не подверглись хроническому повреждению, тогда как у пожилых пациентов с АГ такие сосудистые поражения уже развились [16]. В свою очередь Т. Ю. Матненко и соавт. (2003) отме-

чают в своем исследовании гемодинамики глаз пациентов с ПОУГ в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст — 67 лет), что АГ I–II степени способствует благоприятному течению заболевания и для адекватного кровоснабжения зрительного нерва при ПОУГ оптимальным является наличие АГ I–II степени [11].

Алексеев и соавт. (2011) отмечают, что у пациентов с неблагоприятным прогнозом (то есть с высоким риском прогрессирования ПОУГ) почти в 3 раза чаще выявляется резкая АГ при выраженном гиперкинетическом характере кровообращения либо наоборот — гипотония при гипокINETическом типе кровообращения. Системная гипотония сопровождается у пациентов снижением сердечного выброса и значительным ростом периферического сопротивления [28].

Роль АГ как фактора риска ПОУГ подчеркивается рядом исследователей [28, 29].

А. Mermod в 1996 г. показал, что при ГНД сердечно-сосудистые заболевания встречались значительно чаще, чем у пациентов с ПОУГ и у здоровых лиц. В исследовании, проведенном Н. J. Kaiser (1993), было обнаружено преобладание «немой» ишемии миокарда у пациентов с ПОУГ и особенно с ГНД. Эти данные подтверждаются и в работе Е. Waldmann и соавт. (1996). Ранее сообщалось, что к сосудистым факторам риска ПОУГ относятся и атеросклероз, однако сравнительно недавно в литературных источниках появились данные, опровергающие данное утверждение [30].

На изменение перфузионного давления в диске зрительного нерва оказывает влияние большое количество системных и локальных факторов, одним из которых, как показали работы С. D. Phelps, J. J. Corbet (1985) и D. C. Broadway, S. M. Drance (1998), является вазоспазм. Одно из проявлений вазоспастических реакций — мигрень. Еще в 1985 г. J. J. Phelps с соавторами на основании проведенного исследования выявил, что пациенты с ГНД в 47 % случаев страдали мигренью. Эти результаты, по мнению авторов, указывают на возможное влияние возникающей на фоне мигрени ишемии на патогенез ГНД. Однако В.Е.К. Klein (1993) с соавторами не обнаружил каких-либо доказательств взаимосвязи мигрени и ПОУГ. Тем не менее позже некоторые сообщения подтверждали возможную взаимосвязь мигренозных головных болей и ПОУГ [30].

Одной из частых причин возникновения дисциркуляторных нарушений, рассматриваемых в современных научных публикациях, является вазоспазм. Под вазоспазмом понимают констрикцию и дилатацию сосудов микроциркуляторного русла. Вовлечение в вазоспастический синдром сосудов сетчатки и зрительного нерва объясняется тем, что некоторые из

них являются хориокапиллярами, которые проницаемы для субстанций, вызывающих вазоспазм. Участие вазоспастического синдрома в патогенезе первичной глаукомы признается многими авторами. В наибольшей мере это относится к глаукоме с нормальным давлением [25]. Вместе с тем в работе I. Goldberg (1999), исследующего вазоспазм у пациентов с различными формами глаукомы, не было выявлено большей склонности к вазоспазму при ГНД [25, 31]. Из литературных источников известно, что вазоспастические реакции при глаукоме более выражены у пациентов, страдающих артериальной гипотонией. Вазоспазм, ранее ассоциировавшийся с ГНД, а также общие сердечно-сосудистые заболевания являются, по мнению D. C. Broadway и D. C. Drance (1998), специфическими факторами риска развития отдельных видов глаукомы независимо от «нормального» или «повышенного» ВГД [30]. Вместе с тем Н. И. Курышева и соавт. (2002) подчеркивают, что выявление склонности к вазоспазму не должно отождествляться с диагностикой глаукомы и представляется ценным лишь в тех случаях, когда диагноз глаукомы уже не вызывает сомнений. В этой ситуации наличие у пациента вазоспазма важно иметь в виду для рационального лечения [25].

Drance S. (1972) сообщает, что в анамнезе у пациентов с ГНД более часто имели место эпизоды массивной кровопотери или гипотензивного шока [32].

Некоторыми исследователями было обнаружено, что наряду с сосудистой патологией изменяются показатели вязкости и свертывающей системы крови. P. Garcia-Salinas и соавт. (1988) выявили значимое повышение вязкости крови у пациентов с ПОУГ. По мнению авторов, это может способствовать повреждению зрительного нерва при глаукоме. В то же время снижение гематокрита у больных с офтальмогипертензией, возможно, является нейропротекторным фактором, т. к. по сути и приводит к снижению вязкости крови. S. M. Drance (1972) выявил у пациентов с ГНД повышенную фибринолитическую активность крови и адгезию клеточных элементов. По данным некоторых авторов, нарушения гемореологии и фибринолиза при ГНД включают повышение вязкости плазмы и крови, склонность к гиперкоагуляции (в частности, гиперадгезивность тромбоцитов и увеличение времени эуглобулинового лизиса). Тем не менее в других исследованиях не было обнаружено статистически достоверных показателей изменения коагуляционных свойств крови и гемореологии [23, 30].

#### **Влияние гемодинамики головного мозга на развитие и прогрессирование глаукомного процесса**

Исследования показателей центральной гемодинамики и гемодинамики головного моз-

га указывают на чувствительность параметров мозгового кровотока у пациентов с глаукомой к изменениям параметров центральной гемодинамики. Расположение в бассейне кровоснабжения основной и задней мозговой артерий практически всего зрительного тракта, подкорковых отделов зрительного анализатора и 17–19 полей зрительной коры, а также высочайшая чувствительность и сложность организации органа зрения позволяют ожидать функциональных изменений различной степени выраженности при наличии гемодинамически значимого поражения магистральных артерий головного мозга. Известно, что нарушения кровообращения в церебральных сосудах могут привести к развитию ряда глазных заболеваний, таких как передняя ишемическая нейропатия, атрофия зрительного нерва, макулопатия, глаукома. [33]. Н. Г. Завгородняя с соавт. (1999) указывает на наличие изменений мозговой гемодинамики у большинства пациентов с первичной глаукомой и считает ее гемодинамическим фоном для развития глаукоматозного процесса [34]. При этом по характеру гемодинамических нарушений в головном мозге и состоянию гемодинамики в бассейне глазничной артерии авторы выделяют два типа нарушений мозгового кровообращения: ишемический и дисциркуляторный, которые определяют клинический тип ПОУГ. При ишемическом варианте наряду с гидродинамическими отличиями клиническое течение глаукоматозного процесса характеризуется отсутствием зависимости между уровнем ВГД и состоянием поля зрения, тогда как при дисциркуляторном варианте определяется достоверная корреляция между офтальмотонусом и данными периметрии. Комплексное исследование мозгового, орбитального и глазного кровотока в артериальной и венозной системе у практически здоровых лиц и пациентов с ПОУГ указывает на сложный и переменный характер взаимосвязи между кровотоком в различных сосудах [35]. Известно, что в поддержании адекватного перфузионного давления в сосудистой системе мозга основная роль принадлежит изменению диаметра мелких сосудов. Тем не менее встречаются указания на участие вен и венул в активных реакциях перераспределения давления в сосудистой системе мозга [36]. А. П. Нестеров с соавт. (1990) указывает на связь линейной скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях и артериях вертебрального бассейна с состоянием зрительных функций, а также отмечают асимметричный характер церебрального и орбитального кровотока, обусловленный во многом изменениями венозного оттока. Исследование пациентов с ГНД позволило обнаружить взаимосвязь развития оптической нейро-

патии с функциональной недостаточностью мозгового кровообращения, характеризующуюся перераспределением церебрального перфузионного резерва артериального русла [37].

Ряд исследователей указывает на роль поражения сонных артерий в развитии ПОУГ, выделяя при этом ишемический (при поражении экстракраниального отдела внутренней сонной артерии) и неишемический (при поражении интракраниального отдела внутренней сонной артерии) тип первичной глаукомы. Однако данные работ Л. Е. Pullinat (1988) и М. Muller (1996) опровергают взаимосвязь патологии сонных артерий и ПОУГ на основании того, что у пациентов с ПОУГ окклюзионно-стенозические поражения сонных артерий встречаются с той же частотой (6–10%), что и у лиц, не страдающих глаукомой [30].

Исследования кровообращения в бассейне внутренних сонных артерий (ВСА) у пациентов с ПОУГ обнаружили связь между степенью развития окклюзионных процессов во ВСА и стадией глаукомы [17]. Допплерографические исследования пациентов с ПОУГ указывают также на симптомы нарушения кровотока в глазничной артерии при критических стенозах ВСА. Однако при изучении большого объема данных не обнаружено достоверной связи между окклюзионными процессами в наружных сонных артериях и частотой возникновения глаукомы [38]. Имеются сведения о достоверной корреляции нарушения поля зрения у больных ПОУГ с повышением индекса сопротивления и пульсационного индекса, свидетельствующие о повышении сопротивления во ВСА на стороне с большими изменениями в поле зрения [36].

С учетом общих источников кровоснабжения головного мозга и зрительного нерва был проведен ряд исследований, направленных на уточнение корреляции между ишемией и сосудистой патологией головного мозга и ГНД. К. Ong (1995) с соавт. обнаружил более высокую частоту инфарктов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии в группе ГНД по сравнению с группой контроля соответствующего возраста, в то время как достоверного увеличения частоты патологии сонных артерий в аналогичном исследовании выявлено не было. Получены данные о снижении церебрального перфузионного резерва у пациентов группы ГНД, а также снижении давления крови в глазной артерии (по данным офтальмометрии) и амплитуды глазного пульса [23, 38]. Известно, что нарушение артериального кровотока вследствие стеноза или диффузных атеросклеротических изменений магистральных артерий головы снижает толерантность зрительного нерва к ВГД. Предположить наличие указанной патологии позволяют жалобы, характерные для одной из форм энцефалопатии

тии (цефалгии, вестибулопатия, интеллектуально-мнестические расстройства, пирамидный синдром). Не менее важна, как указывалось, венозная дисциркуляция. Ее причиной может быть повышение внутричерепного давления (черепно-мозговая травма в анамнезе), флебопатия, артериальная гипотония (венозный застой развивается из-за снижения церебрального перфузионного давления) [39].

Таким образом, исследования мозговой гемодинамики у пациентов с ПОУГ выявляют артериальные сосудистые нарушения, характерные для каротидной и вертебральной патологии. Гемодинамический фон, сформированный сопутствующей сосудистой патологией и сопровождающий течение ПОУГ, характеризуется нарушениями ауторегуляции церебрального кровообращения как на уровне перераспределения артериальной ее части, так и артерио-венозной дисциркуляцией, которые во многом определяют типы клинического течения ПОУГ [17, 37].

#### Заключение

На развитие глаукоматозного процесса оказывают влияние не только местные факторы, но и нарушения общей и церебральной гемодинамики.

#### Выводы

1. Общие нарушения сосудистого кровотока приводят к местным изменениям гемодинамики глаза с последующим развитием дистрофических процессов в тканях глаза, в том числе в дренажном аппарате и зрительном нерве.

2. Фактором риска, способствующим развитию глаукомного процесса, является артериальная гипотензия.

3. Роль АГ в патогенезе глаукомы неоднозначна: она может и выступать в качестве фактора риска, и способствовать благоприятному течению заболевания (АГ I–II степени).

4. У пациентов с ПОУГ имеют место артериальные сосудистые нарушения, характерные для каротидной и вертебральной патологии.

5. Факторами риска развития глаукомного процесса являются недостаточность мозгового кровообращения (как артериальная, так и венозная дисциркуляция), стенотические и атеросклеротические поражения сонных, глазничных, цилиарных артерий.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Курьшева, Н. И. Глаукома оптическая нейропатия / Н. И. Курьшева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
2. Волков, В. В. Глаукома при псевдонормальном давлении / В. В. Волков. — М.: Медицина, 2001. — 352 с.
3. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 360 с.
4. Нестеров, А. П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности / А. П. Нестеров // Вестн. офтальмологии. — 2008. — Т. 124, № 1. — С. 3–7.
5. Оценка кровоснабжения сосудов глаза и орбиты при различных вариантах течения глаукомы / Е. А. Степанова [и др.] // Глаукома. — 2005. — № 1. — С. 13–15.
6. Козлова, И. В. Цветовое доплеровское картирование в системе методов оценки кровоснабжения зрительного нерва у пациентов с глаукомой / И. В. Козлова // Глаукома. — 2008. — № 4. — С. 69–76.

7. Борисова, С. А. Ультразвуковая доплерография в клинике глаукомы / С. А. Борисова // Вестн. офтальмологии. — 1998. — № 5. — С. 52–55.

8. Котелин, И. В. Исследование перфузии сосудов зрительного нерва и сетчатки в динамике у больных первичной открытоугольной глаукомой на фоне применения препарата простагландинового ряда Траватан в сравнении с сосудистыми эффектами препарата Бетоптик / И. В. Котелин, Н. А. Рудникова // Глаукома. — 2007. — № 2. — С. 19–22.

9. Сравнительная оценка гемодинамических факторов риска прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии / В. Ф. Шмырева [и др.] // Вестн. офтальмологии. — 2000. — № 3. — С. 6–7.

10. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal tension glaucoma / A. Harris [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 118. — P. 642–649.

11. Матненко, Т. Ю. Гемодинамика глаз больных первичной открытоугольной глаукомой в зависимости от состояния брахиоцефальных артерий и уровня артериального давления / Т. Ю. Матненко, О. И. Лебедев // Глаукома. — 2003. — № 1. — С. 3–7.

12. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии / Е. А. Егоров [и др.] // Русский медицинский журнал. — Независимое издание для практикующих врачей [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_4768.htm](http://www.rmj.ru/articles_4768.htm). — Дата доступа: 26.03.2012.

13. Кулин, Т. А. Гемодинамика глаз у здоровых лиц в зависимости от возраста и уровня артериального давления / В. Д. Кулин, Т. А. Свирина // Глаукома. — 2002. — № 1. — С. 10–13.

14. Алексеев, В. Н. Ночная гипотония как фактор риска у больных первичной открытоугольной глаукомой / В. Н. Алексеев, А. О. Короев // Глаукома. — 2008. — № 1. — С. 30–32.

15. Нестеров, А. П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения / А. П. Нестеров // Русский медицинский журнал. — Независимое издание для практикующих врачей [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_4621.htm](http://www.rmj.ru/articles_4621.htm). — Дата доступа: 26.03.2012.

16. Quigley, H. A. Glaucoma: macrocosm to microcosm, the Friedenwald lecture / H. A. Quigley // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, № 8. — P. 2662–2670.

17. Вопросы патогенеза и лечения глаукомы / С. Н. Федоров [и др.]. — М., 1981. — С. 59–63.

18. Общая сосудистая патология и открытоугольная глаукома / С. Н. Федоров [и др.] // Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. — М., 1981. — С. 59–63.

19. Морфология сосудистой оболочки глаз с первичной открытоугольной глаукомой / Л. А. Деев [и др.] // Глаукома. — 2010. — № 3. — С. 5–9.

20. Егоров, В. В. Патогенетическая роль нарушений нервно-сосудистой реактивности глаза в клиническом течении первичной открытоугольной глаукомы со стойко нормализованным внутриглазным давлением / В. В. Егоров // Глаукома. — 2001. — № 1. — С. 2–7.

21. Особенности центральной и мозговой гемодинамики у больных глаукомой / Н. Н. Прокопьева [и др.] // Новости глаукомы. — 2010. — № 3. — С. 3.

22. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders / S. S. Hayreh [et al.] // Am. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 117. — P. 603–624.

23. Нестеров, А. П. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Часть I. / А. П. Нестеров, Ж. Ю. Алябьева // Глаукома. — 2005. — № 3. — С. 66–74.

24. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal-tension glaucoma / J. H. Meyer [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 80, № 7. — P. 864–867.

25. Курьшева, Н. И. Роль вазоспазма в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии / Н. И. Курьшева // Глаукома. — 2004. — № 2. — С. 18–23.

26. Hayreh, S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension / S. S. Hayreh // Curr. Opin. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 10, № 6. — P. 474–482.

27. Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping — two distinct risk factors for glaucoma damage? / M. Pache [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 13, № 3. — P. 260–265.

28. Взаимозависимость центральной гемодинамики и характера течения начальной открытоугольной глаукомы / В. Н. Алексеев [и др.] // Глаукома. — 2011. — № 1. — С. 8–11.

29. Разработка системы ранней диагностики глаукомы / И. А. Захарова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2009. — № 36.

30. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Ю. С. Астахов [и др.] // Русский медицинский журнал. — Независимое издание для практикующих врачей [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_6175.htm](http://www.rmj.ru/articles_6175.htm). — Дата доступа: 20.03.2012.
31. Goldberg, I. The Hettinger vibration test, vasospasm and glaucoma / I. Goldberg, F. Fracs // Surv. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 43 (Suppl.1). — P. 66–77.
32. Drance, S. M. Some factors in the production of low tension glaucoma / S. M. Drance // Br. J. Ophthalmol. — 1972. — Vol. 56. — P. 229–242.
33. Фотореактивность и офтальмометоды диагностики в оценке гемодинамики вертебро-базиллярного бассейна / А. А. Спиридонов [и др.] // EyeNews. Национальный офтальмологический проект. — Официальный сайт межрегиональной ассоциации врачей-офтальмологов [Электронный ресурс]. — 2001. — Режим доступа: <http://old.eyenews.ru/pages.php?id=850&glaukoma=dalbd93540d88a94e9778c241f92aaa7>. — Дата доступа: 20.03.2012.
34. Завгородняя, Н. Г. Патология мозгового кровообращения у больных первичной глаукомой и ее роль в развитии патогенетических механизмов заболевания / Н. Г. Завгородняя, Л. Т. Кашинцева // Глаукома: матер. Всерос. науч.-практ. конф. «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы». — М., 1999. — С. 24–27.
35. Должич, Р. Р. Роль центральной и орбитальной гемодинамики в патогенезе глаукомы / Р. Р. Должич, И. И. Чугунова // Клини. офтальмология. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 90–91.
36. Клинические проявления первичной открытоугольной глаукомы у больных с различными типами мозгового кровообращения / В. А. Федотов [и др.] // Глаукома. — 2004. — № 2. — С. 3–9.
37. Состояние экстракраниальных сегментов сонных артерий и первичная открытоугольная глаукома / А. П. Нестеров [и др.] // Вестн. офтальмологии. — 1990. — № 6. — С. 36–40.
38. Глаукома нормального давления: гипотеза патогенеза / А. П. Нестеров [и др.] // Вестн. офтальмологии. — 2003. — № 2. — С. 3–5.
39. Егоров, Е. А. Глаукома с нормальным давлением: сосудистые проявления и их коррекция / Е. А. Егоров, Ж. Ю. Алябьева // Большая медицинская библиотека [Электронный ресурс]. — 2002. — Режим доступа: <http://med-lib.ru/specit/oftalm/6.php>. — Дата доступа: 20.03.2012.

Поступила 20.04.2012

УДК 616.379-008.64-08

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

М. П. Каплиева

Гомельский государственный медицинский университет

Лечение сахарного диабета (СД 2), направленное на достижение устойчивой компенсации заболевания по показателям тощаковой, постпрандиальной и ночной гликемии, а также гликированного гемоглобина (HbA1C), должно включать участие врача и, прежде всего, самого пациента.

Важнейшим принципом этиотропного лечения СД 2 является изменение образа жизни, что включает диетотерапию и режим физической активности, которые назначаются всем без исключения больным СД 2 от момента установления диагноза и до конца активной жизни при любой схеме медикаментозного лечения СД 2, но требуют усилий воли самого пациента.

Медикаментозное лечение СД 2 направлено на патогенетические звенья: преодоление инсулинорезистентности и стимуляцию эндогенной секреции инсулина, а при ее истощении применяется заместительная инсулинотерапия. Все антидиабетические препараты делятся на три основные группы: инсулинсенситизаторы — препараты против инсулинорезистентности; секретагоги — препараты, стимулирующие эндогенную секрецию инсулина и инсулины.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, осложнения, компенсация, инкретины, глюкагоноподобный полипептид-1.

## MODERN MEANS AND APPROACHES TO TREATMENT FOR DIABETES MELLITUS TYPE 2

M. P. Kapliyeva

Gomel State Medical University

The treatment for diabetes mellitus (DM 2), aimed to achieve firm compensation of the disease on the indicators of fasten, postprandial and night glycemia, as well as glycohemoglobin (HbA1C) must include the participation of the physician and, first of all, the patients themselves.

The most important principle of DM 2 etiotropic treatment is a changed lifestyle that includes dietotherapy and physical activity mode. They are prescribed to all DM 2 patients without exception since the moment of diagnosis and until the end of active life in any scheme of medical DM 2 treatment, but requires a lot of patients' effort.

The DM 2 treatment is concentrated on pathogenetical section: to overcome insulin resistance and stimulate endogen insulin secretions, but in case of its exhaustion, substitutive insulin therapy is used. All antidiabetic medicines are divided into three main groups: insulin sensitizers used for insulin resistance; secretagogue which stimulate insulin secretion and insulines.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, complications, compensation, incretins, glucagon-like peptide-1.

Актуальность проблемы сахарного диабета типа 2 (СД 2) обусловлена ростом его распространенности и серьезными осложнениями,

которые развиваются на фоне заболевания. По численности больных СД 2 можно отнести к всемирной эпидемии, охватившей не только

государства с высоким уровнем жизни, но и развивающиеся страны. По данным международной федерации диабета (IDF), в 2010 г. общее число больных составило 285 млн. человек, причем около 90 % из них страдали СД 2. По прогнозам IDF, к 2030 г. численность больных СД увеличится в полтора раза [1].

В Республике Беларусь в 2011 г. общее число больных СД 2 составило более 200 тыс. человек.

СД 2 приводит к хроническим осложнениям заболевания с угрозой развития слепоты, хронической почечной недостаточности и ампутации нижних конечностей. Доказано, что СД 2 связан со значительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и при нем увеличивается риск острых сосудистых событий в 2–4 раза в сравнении с пациентами без сахарного диабета. В 75 % случаев сердечно-

сосудистые заболевания являются причиной смерти больных с СД 2 [2]. Нередко впервые диагноз СД 2 выявляется на фоне острых сосудистых событий.

Патогенетически СД 2 обусловлен нарушением чувствительности к эндогенному инсулину (инсулинорезистентностью) и постепенным снижением секреции инсулина в  $\beta$ -клетках, что приводит к хронической гипергликемии. Поэтому, целью лечения СД 2 является достижение и поддержание компенсации заболевания, что включает контроль углеводного обмена, липидного спектра сыворотки крови, АД и массы тела. Критерии компенсации углеводного обмена при СД, согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциации диабетологов, 1999 г. [3], представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии компенсации углеводного обмена при СД 2

Показатели	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликемия натощак (тощаковая), моль/л	5,0–5,5	5,6–6,5	Более 6,5
Гликемия через 2 часа после еды (постпрандиальная), моль/л	Менее 7,5	7,5–9,0	Более 9,0
Гликемия перед сном, моль/л	6,0–7,0	7,1–7,5	Более 7,5
Гликированный гемоглобин HbA 1C, %	6,0–6,5	6,6–7,0	Более 7,0

Достижение целевых показателей компенсации гликемии у больных СД 2 является одной из самых сложных задач диабетологии. По данным NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey), адекватный медикаментозный контроль компенсации артериальной гипертензии был достигнут у 41 % больных с СД 2, поддержание нормальной липидограммы — у 43 % больных, а компенсация углеводного обмена отмечалась только у 16 % больных с СД 2 [4].

Результаты крупномасштабного проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, что снижение HbA1C на 1 % достоверно приводит к уменьшению риска развития всех связанных с СД 2 осложнений, включая снижение риска инфаркта миокарда на 14 %, инсульта — на 12 % и микроваскулярных осложнений — на 37 % [5].

Однако HbA1C не отражает вариабельность гликемии в течение суток. По результатам длительного мониторинга уровня глюкозы плазмы у пациентов с одинаковыми значениями HbA1C, гликемия может сильно варьировать, сочетая эпизоды гипогликемии и гипергликемии. Интенсивная терапия СД 2, как показали результаты многоцентровых исследований, является предиктором тяжелых гипогликемий и увеличивает частоту острых сосудистых событий и смертность больных [6].

Даже при целевых значениях HbA1C вариабельность гликемии в интервале гипогликемий и гипергликемий представляет опасность для тече-

ния СД 2 и ассоциированных с ним заболеваний. В исследовании национального регистра здоровья США NHANES III было выявлено, что у 40 % больных СД 2 при хорошем гликемическом контроле (HbA1C менее 7 %) наблюдались показатели постпрандиальной гликемии более 11,1 мМоль/л при тощаковой гликемии менее 6,7 мМоль/л [7].

Лечение СД 2, направленное на достижение устойчивой компенсации заболевания по показателям тощаковой, постпрандиальной и ночной гликемии, а также HbA1C, должно включать участие врача и, прежде всего, самого пациента [8].

Этиопатогенетическая основа СД 2 обусловила теоретические подходы к современной стратегии лечения этого заболевания. Важнейшим принципом этиотропного лечения СД 2 является изменение образа жизни, что включает диетотерапию и режим физической активности [9], которые назначаются всем без исключения больным СД 2 от момента установления диагноза и до конца активной жизни.

Диетотерапия направлена на формирование здорового пищевого поведения, и ее правила включают:

- исключение легкоусваиваемых углеводов;
- многократный режим питания (5–6 раз в день) небольшими порциями;
- редукцию алиментарных жиров;
- обогащение рациона пищевыми волокнами, витаминами и микроэлементами;
- учет потребляемых углеводов в хлебных единицах.



Физическая активность назначается индивидуально и требует малоинтенсивной или среднеинтенсивной физической нагрузки, но длительной по времени выполнения (1–2 часа в день) и регулярной (ежедневно или не менее 5 раз в неделю).

Изменение образа жизни — это важный аспект лечения, целью которого является снижение массы тела пациента до нормальной (индекс массы тела 20–24,9), уменьшение потребности в инсулине и снижение инсулинорезистентности.

Медикаментозное лечение СД 2 направлено на патогенетические звенья: преодоление инсулинорезистентности и стимуляцию эндогенной секреции инсулина, а при ее истощении применяется заместительная инсулинотерапия. Исходя из этого постулата, все антидиабетические препараты можно разделить на следующие группы:

1. Инсулинсенситизаторы — препараты против инсулинорезистентности.
2. Секретагоги — препараты, стимулирующие эндогенную секрецию инсулина.
3. Инсулины.

К инсулинсенситизаторам относят препараты производных гуанидина (бигуаниды) и препараты агонистов PPAR- $\gamma$  рецепторов (тиазолидиндионы или глитазоны).

Из группы бигуанидов в настоящее время широко используется метформин. Кроме инсулинсенситизирующего действия его эффекты в целом, позитивны для обмена веществ: снижение всасывания глюкозы из желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, усиление анаэробного гликолиза, снижение глюконеогенеза, антилипидное и фибринолитическое действие. Метформин является препаратом первой линии и имеет минимальный канцерогенный риск.

Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон) в настоящее время не используются из-за опасных побочных эффектов: повышение риска сердечно-сосудистых событий и риска возникновения переломов верхних и нижних конечностей у женщин.

К секретагогам относят несколько групп препаратов, воздействующих на различные этапы усиления эндогенной секреции инсулина. Среди них наиболее широко применяются производные сульфонилмочевины, а также меглитиниды, глиптины и инкретины.

Производные сульфонилмочевины действуют непосредственно на синтез и выброс инсулина, связываясь с рецепторами или парциальными субъединицами рецепторов на мембранах  $\beta$ -клеток. В результате взаимодействия происходит пострецепторная активация протеинкиназы, угнетение АТФ-зависимых калиевых каналов, что ведет к деполяризации мембраны и повышению содержания свободного кальция в цитозоле. Свободный внутриклеточный кальций непосредственно активирует процесс синтеза инсулина.

Сульфонилмочевинные препараты обладают выраженным гипогликемизирующим действием, что нередко приводит к гипогликемии в результате несоответствия стимулированной инсулинемии и уровня гликемии. Доказано, что гипогликемические состояния провоцируют ишемию миокарда [10], способствуют повышению массы тела и в результате активации контринсулярных механизмов запускают каскад реакций, приводящих к гипергликемии [11]. Колебания гипергликемических и гипогликемических состояний ускоряют апоптоз  $\beta$ -клеток и приводят к абсолютному дефициту инсулина.

Меглитиниды имеют сходный с сульфонилмочевинными препаратами механизм действия и используются как регуляторы прандиальной гликемии, обладая малой длительностью терапевтического действия.

Физиологическая секреция инсулина регулируется огромным количеством биологически активных веществ, большинство из которых образуется в желудочно-кишечном тракте. Глюкозозависимая секреция инсулина обеспечивается инкретинами; наиболее важными из них являются глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), потенцирующие глюкозостимулированную секрецию инсулина.

Рецептор ГПП-1 выделен из циклической ДНК клеток островков поджелудочной железы, позднее его обнаружили в клетках легких, желудка, кишечника, почек, сердца, ствола мозга, гипоталамуса, эпифиза.

Инсулинотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в плазме крови. Это объясняется тем, что повышение концентрации глюкозы в ответ на прием пищи сопровождается уменьшением уровня АДФ. Только при недостатке АДФ активация протеинкиназы-А ведет к стимуляции секреции инсулина путем угнетения АТФ-зависимого тока калия через мембрану, ее деполяризации и освобождения свободного кальция. В условиях нормогликемии отношение АДФ/АТФ повышено. При этом активация протеинкиназы-А стимулирует АТФ-зависимый ток калия, поляризация мембраны не меняется, соответственно, секреция инсулина не претерпевает изменений [12].

ГПП-1 и ГИП активируют накопление запасов инсулина в  $\beta$ -клетках, обеспечивая его секрецию в ответ на последующие стимулирующие сигналы. Эта реакция инициируется активацией транскрипции гена инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности матричной РНК.

ГПП-1 также тормозит секрецию глюкагона и стимулирует секрецию соматостатина. Увеличение секреции соматостатина обусловлено прямым воздействием ГПП-1 на соматоста-

тинпродуцирующие  $\Delta$ -клетки, в то время как торможение образования глюкагона осуществляется как путем прямого влияния ГПП-1 на рецепторы  $\alpha$ -клеток, так и через стимуляцию секреции инсулина и соматостатина, которые способны подавлять секрецию глюкагона.

Кроме модуляции секреции гормонов ГПП-1 вызывает и другие изменения в островках поджелудочной железы. ГПП-1 повышает чувствительность к глюкозе глюкокорезистентных  $\beta$ -клеток. Введение ГПП-1 индуцирует синтез ДНК и дифференцировку плюрипотентных панкреатических клеток в эндокринные инсулинсекретирующие клетки [13].

ГПП-1 тормозит желудочную эвакуацию, замедляет транзит нутриентов из желудка в кишечник и тем тормозит повышение уровня глюкозы в крови в ответ на прием пищи.

Длительное введение агониста рецептора ГПП-1 в периферическую кровь ведет к чувству сытости, снижению веса. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может реализоваться как путем прямого или опосредованного влияния на гипоталамический центр насыщения, так и за счет торможения желудочной эвакуации. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может быть также обусловлено негативным влиянием на вкусовые ощущения и активацией в центральной нервной системе соответствующих центров [14].

Установлено, что у пациентов с СД 2 в первую очередь снижается концентрация ГПП-1 без снижения его биологической активности, что послужило идеей для синтеза препаратов аналогов этого инкретина [15].

Недавно в клиническую практику были внедрены препараты аналогов ГПП-1, которые устойчивы к пептидазам и сохраняют активность в течение суток. Применение инкретиномиметиков эксенатиде и лираглутида в США и странах Европы доказало, что инсулинотропный эффект их проявляется только при гипергликемии, а при низком и нормальном уровне сахара в крови они не оказывали инсулинотропного действия. Таким образом, прием препаратов аналогов ГПП-1 исключает риск гипогликемий у больных СД 2 [16].

Позитивный внепанкреатический эффект инкретиномиметиков по снижению аппетита и уменьшению массы тела у пациентов с СД 2 также был доказан по результатам клинических исследований, независимо от наличия тошноты и (или) рвоты.

Однако использование препаратов аналогов ГПП-1 сопряжено с риском возникновения острого панкреатита, канцерогенеза поджелудочной и щитовидной желез. Учитывая высокую стоимость препаратов, инъекционный способ введения и побочные эффекты, нельзя назвать их препаратами выбора в лечении пациентов с СД 2.

Физиологически инкретины в течение нескольких минут разрушаются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), и это явилось предпосылкой для синтеза препаратов ингибиторов ДПП-4, препятствующих разрушению инкретинов и усиливающих их инсулинотропное действие. В настоящее время разработаны вилдаглиптин, ситаглиптин и саксаглиптин. В клиническую практику внедрен препарат ситаглиптина.

Применение глиптинов ведет к необратимому энзиматическому разрушению ДПП-4, повышая концентрацию инкретинов ГПП-1 и ГИП. Эффективность глиптинов лимитируется способностью эндокринных интестинальных клеток вырабатывать инкретины. У глиптинов отмечается опосредованное через инкретины свойство способствовать увеличению количества  $\beta$ -клеток [17].

Однако под влиянием ингибиторов ДПП-4 различные пептидные гормоны, нейропептиды и ряд других активных веществ, разрушающихся и инактивирующихся пептидазами, могут видоизменять и усиливать свои биологические эффекты, что представляет потенциальный риск этой группы препаратов.

Истощение эндогенной секреции инсулина у больных СД 2 требует назначения перманентной инсулинотерапии. При невозможности достигнуть состояния компенсации с применением препаратов метформина и секретогогов сначала назначается базисный инсулин в режиме титрации дозы, а в дальнейшем — базал-болусная схема инсулинотерапии.

Соблюдение диетического режима и физической активности является обязательным фактором при любой схеме медикаментозного лечения СД 2. Этот принцип лечения наиболее физиологичен, не имеет побочных эффектов при правильном подходе и противопоказания к нему минимальны. Но здоровый образ жизни, как и изменение образа жизни при выявлении СД 2 требуют силы воли, самоконтроля и самодисциплины. Употребление легкоусваиваемых углеводов, жиров, перебор рекомендованного количества углеводов и очень низкая физическая деятельность являются ведущими причинами декомпенсации у больных СД 2. Эта ситуация является мощным стимулом развития диабетологической фармакологической промышленности.

Качество лечения СД 2 определяется достижением и поддержанием компенсации прежде всего углеводного обмена с уровнем гликированного гемоглобина от 6,5 до 7 %, который должен определяться каждые три месяца. Самостоятельно пациенты СД 2 должны контролировать уровень тощачевой и постпрандиальной гликемии ежедневно и вести дневник самоконтроля. Компенсация СД 2 при отсутствии гипогликемических состояний — это профилактика осложнений сахарного диабета, инвалидности и смертности.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2009. — <http://www.idf.org/diabetesatlas>, accessed: 13.02.2012.
2. US Department of Health and Human Services, National Diabetes Information Clearinghouse // National Diabetes Statistics. — 2007. — NIH Publication, № 08-3892.
3. Holman, R. R. Diabetes Res Clin Pract / R. R. Holman // Endocrinology and Metabolism. — 1998. — № 40, Suppl 1. — P. 21–25.
4. Diabetic Medicine / F. J. Snoek [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 39. — P. 99–102.
5. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I. M. Stratton [et al.] // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
6. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE and VA / S. Skyler [et al.] // Diabetes Trials Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32(1). — P. 187–192.
7. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US / S. Saydah [et al.] // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 447–453.
8. Monnier, L. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1C / L. Monnier, H. Lapinski, C. Collette // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 881–885.
9. Consensus of Diabetes Mellitus Treatment // D. M. Nathan [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31(1). — P. 173–175.
10. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia / L. C. Desouza [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1458.
11. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain / E. Marrett [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2009. — Vol. 11. — P. 1138–1144.
12. Baggio, L. L. Biology of incretins: GLP-1 and GIP / L. L. Baggio, D. J. Drucker // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2131–2157.
13. Drucker, D. J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis / D. J. Drucker // Mol Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 161–171.
14. Holst, J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1 / J. J. Holst // Physiol Rev. — 2007. — Vol. 87. — P. 1409–1439.
15. Holst, J. J. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus / J. J. Holst, T. Vilsboll, C. F. Deacon // Mol Cell Endocrinol. — 2009. — Vol. 297. — P. 127–136.
16. Skyler, J. S. Strategies in diabetes mellitus: start of a new era / J. S. Skyler // Postgrad. Med. — 2009. — Vol. 89. — P. 45–58.
17. Deacon, C. F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review / C. F. Deacon // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2011. — Vol. 13. — P. 7–18.

Поступила 05.03.2012

УДК 616.89-008.454-02:616.819.2

ДЕМЕНЦИЯ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА:  
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕД. П. Мистюкевич<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Управление по Гомельской области<sup>3</sup>Государственная служба судебно-медицинских экспертиз

Сосудистая деменция является второй по распространенности формой деменции после болезни Альцгеймера и характеризуется дефицитом когнитивных функций цереброваскулярной природы. В настоящее время существуют противоречия в терминологии, классификации, диагностических критериях, методах лечения сосудистой деменции. Целью профилактических мероприятий является снижение частоты сосудистой деменции посредством воздействия на факторы риска цереброваскулярных заболеваний (первичная профилактика) и лечение пациентов после инсульта (вторичная профилактика). Базисное лечение пациентов с сосудистой деменцией основано на назначении ингибиторов холинэстеразы.

Ключевые слова: сосудистая деменция, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера.

DEMENTIA OF VASCULAR GENESIS:  
ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, MANAGEMENTD. P. Mistiukevich<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Administration of Gomel region<sup>3</sup>National Service of Medical Legal Expertise

Vascular dementia is the second most prevalent form of dementia after Alzheimer's disease and is characterized by the deficit of cognitive functions of cerebrovascular origin. At present, there are still opposing views about terminology, classification and diagnostic criteria, methods of treatment for vascular dementia. The aim of the preventive measures is to reduce vascular dementia prevalence by cerebrovascular disease effect on risk factors (primary prophylaxis), or treating patients after stroke (secondary prevention). The basic management of vascular dementia patients is based on the prescription of cholinesterase inhibitors.

Key words: vascular dementia, cognitive impairment, Alzheimer's disease.

## Введение

В настоящее время проблема сосудистых поражений головного мозга приобретает все большее значение в связи с увеличением распространенно-

сти цереброваскулярной патологии, в том числе и среди лиц молодого и среднего возраста.

Первое описание сосудистой постинсультной деменции как прогрессирующего сниже-

ния когнитивных функций, сопровождавшегося частичным восстановлением двигательных функций (гемипареза), было дано английским анатомом и врачом Thomas Willis в монографии «De Anima Brutorum» в 1672 г. В дальнейшем в течение длительного периода времени — вплоть до конца 60-х — начала 70-х гг. XX в. господствовало представление о сосудистой деменции как одном из проявлений «церебрального атеросклероза». К началу 70-х гг. XX в. было выявлено, что возникновение сосудистой деменции связано с церебральными инфарктами и определяется объемом пораженной ткани. Дальнейшим развитием этих представлений была концепция мультиинфарктной деменции, в которой придавалось значение повторным инсультам как основной причины сосудистой деменции. Однако внедрение в практику методов функциональной нейровизуализации, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии позволило пересмотреть существовавшие воззрения и акцентировать внимание на поражениях головного мозга сосудистого характера, не обязательно приводящим к инсульту [1].

Деменция является, как правило, результатом длительного многолетнего прогрессирования менее тяжелых когнитивных нарушений, которые в клинической практике недостаточно диагностируются. С практической точки зрения целесообразно как можно раньше выявлять и начинать лечение легких и умеренных когнитивных расстройств, в связи с чем большое значение придается поиску новых диагностических способов и критериев их ранней диагностики.

#### **Определение**

Деменция — приобретенное стойкое нарушение когнитивных функций вследствие повреждения мозга различной этиологии, проявляющееся расстройствами в двух и более когнитивных сферах (внимание, память, речь и др.) при нормальном сознании и уровне бодрствования, приводящее к нарушению профессиональной деятельности, бытовой и (или) социальной адаптации [1–5].

Критерии деменции (МКБ-10):

1. Прогрессирующие множественные нарушения со следующими проявлениями:

- нарушение памяти (способность усваивать новую информацию и воспроизводить ранее приобретенную);
- одно или более из следующих когнитивных нарушений: апраксия, афазия, агнозия, нарушение способности к синтезу, абстрагированию, действию.

2. Когнитивные нарушения должны вызывать существенные затруднения в социальной и трудовой адаптации.

3. Данные анамнеза, физикального обследования свидетельствуют об органическом поражении головного мозга.

4. Когнитивный дефект не связан с делирием (т. е. развивается на фоне ясного сознания).

Снижение памяти и других когнитивных функций должно наблюдаться не менее 6 месяцев.

Сосудистая деменция — совокупность клинико-патоморфологических и клинико-патогенетических синдромов, общим признаком которых является взаимосвязь цереброваскулярных расстройств с когнитивными нарушениями.

Диагностические критерии сосудистой деменции (МКБ-10):

- 1) наличие деменции;
- 2) гетерогенность когнитивного дефицита (одни когнитивные функции могут быть значительно нарушены при относительной сохранности других);
- 3) наличие очаговой неврологической симптоматики — парезов, асимметрии сухожильных рефлексов, пирамидных знаков, псевдобульбарного синдрома и т. д.;
- 4) наличие анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных (выраженный лейкоарайоз, множественные мелкие инфаркты), свидетельствующих о сосудистом заболевании.

Выделяют следующие типы сосудистой деменции (МКБ-10):

- 1) остро развившаяся деменция (при локализации инфаркта или кровоизлияния в функционально значимой зоне);
- 2) мультиинфарктная деменция;
- 3) субкортикальная деменция (наиболее характерна для субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии — болезни Бинсвангера);
- 4) смешанная субкортикально-кортикальная деменция;
- 5) другие формы деменции (в том числе деменция при кровоизлияниях, при глобальной ишемии, наступившей вследствие выраженной гипотензии или остановке сердца);
- 6) сосудистая деменция неуточненная.

#### **Эпидемиология**

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям прогрессирование умеренных сосудистых когнитивных нарушений до степени деменции наблюдается в течение года примерно у 15 % пациентов, через 3 года — у 50 %, через 6 лет — у 80 %. Среди лиц в возрасте до 60 лет деменция диагностируется у 1 %, в возрасте 80–89 лет — у 20 %, а в возрасте старше 90 лет — около 50 % [5, 6].

Распространенность сосудистой деменции отличается в разных странах. Так, в Европе и Северной Америке соотношение количества пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией составляет 2:1, в то время как в Японии и Китае сосудистая деменция составляет 50 % всех видов деменции, то есть превышает частоту болезни Альцгеймера [6].

По данным аутопсии, частота сосудистой деменции в разных странах варьирует в широких пределах — от 0,03 до 58 %, что может быть связано с отсутствием единых диагностических критериев, влиянием генетических, социальных, гендерных и других факторов, вовлеченных в патогенез этого заболевания [5].

#### Этиопатогенез и факторы риска

В последние годы благодаря широкому внедрению методов нейровизуализации и сопоставления их результатов с посмертным морфометрическим изучением мозга произошло быстрое накопление знаний о структурных, гемодинамических и метаболических изменениях в головном мозге при сосудистой деменции.

Установленные факторы риска деменции [7]:

- пожилой возраст;
- принадлежность к женскому полу;
- травма головы в анамнезе;
- низкий уровень образования;
- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия, гиперхолестеринемия;
- сахарный диабет;
- гипергомоцистеинемия.

В научных публикациях имеются данные об изучении роли витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, витамина Д в развитии сосудистой деменции [8, 9].

В клинических и экспериментальных исследованиях доказано снижение уровня холинэстеразы при сосудистой деменции, включая снижение ацетилхолина в спинномозговой жид-

кости и уменьшение холин-ацетилтрансферазы головного мозга [10].

В развитии сосудистой деменции играет роль взаимодействие нескольких механизмов и факторов: влияние цереброваскулярных заболеваний и сосудистых факторов риска, структурных изменений головного мозга (инфаркты, поражения белого вещества, атрофия), индивидуальных особенностей (возраст, пол, образование) [11].

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что сосудистое поражение головного мозга является фактором риска, который играет определенную патогенетическую роль в нейродегенеративном процессе и ускоряет клиническую реализацию генетической предрасположенности к дегенеративному процессу. В настоящее время изучается влияние генетических факторов в развитии сосудистой деменции [12]. В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь мутации гена NOTCH3, который кодирует трансмембранный рецептор, с развитием инсульта и сосудистой деменции [13].

В основе развития деменции может лежать нейроваскулярная дисфункция. Функцией нейроваскулярной единицы, в состав которой входят эндотелиальные клетки, миоциты, нейроны, астроциты, периваскулярные клетки (микроглия, макрофаги и др.) (рисунок 1), является поддержание гомеостаза церебрального микроокружения.

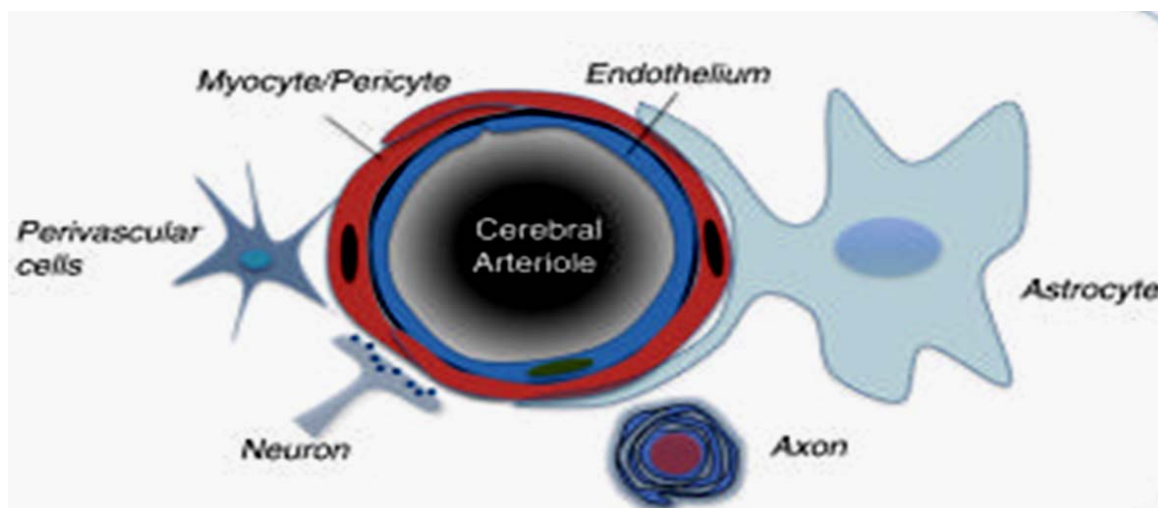


Рисунок 1 — Строение нейро-васкулярной единицы головного мозга

Нейроваскулярная единица вовлечена в процессы регуляции церебрального кровотока, проницаемости гематоэнцефалического барьера, иммунной регуляции, трофической поддержки, гемостатического баланса [14].

Факторы кардиоваскулярного риска и бета-амилоид могут приводить к повреждению структуры и функции нейроваскулярной единицы, способствуя повреждению белого вещества головного мозга (рисунок 2).

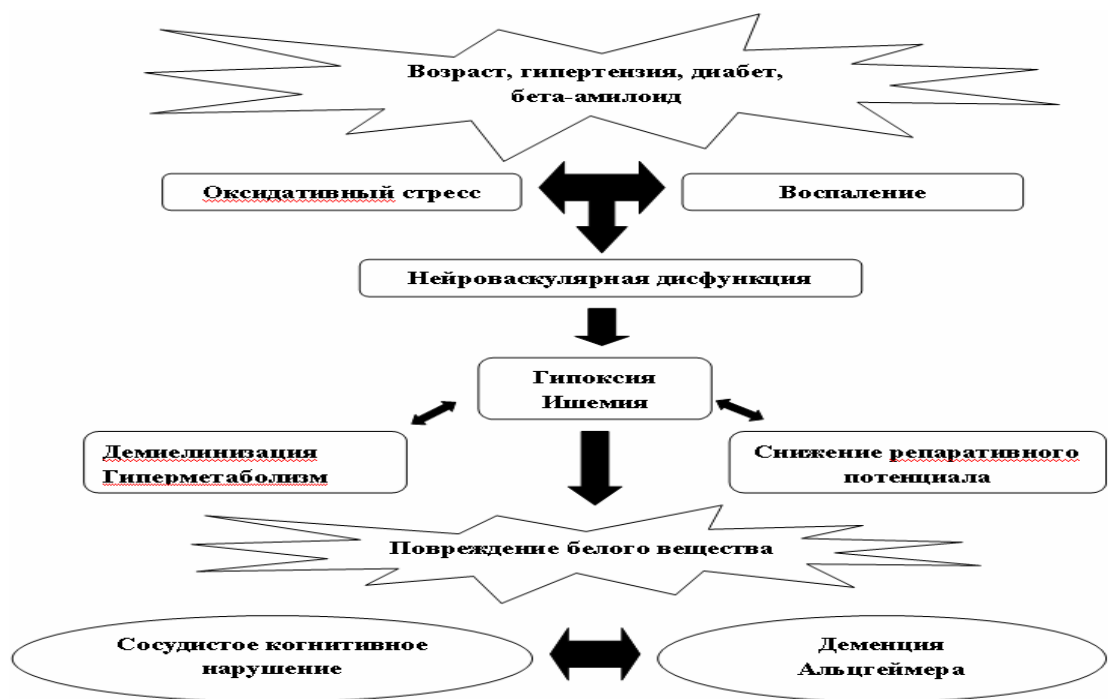


Рисунок 2 — Механизмы повреждения белого вещества головного мозга

Окислительный стресс и воспаление являются причиной развития нейроваскулярной дисфункции, что приводит к локальной гипоксии-ишемии, демиелинизации аксонов, повреждению олигодендроцитов и снижению репаративных процессов. В результате повреждения белого вещества головного мозга может возникать болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция.

Для сосудистой деменции характерно значительное (почти в два раза по сравнению с возрастной нормой) снижение показателей мозгового кровотока и метаболизма, как правило, двустороннее, с очагами гипометаболизма в корковой и подкорковой области. При этом суммарные показатели гипометаболизма в большей мере коррелируют с показателями когнитивной недостаточности, чем показатели величины деструкции мозгового вещества.

Отмечены колебания показателей мозгового кровотока, коррелирующие с комбинациями показателей когнитивных функций.

В результате хронической ишемии происходит развитие эндотелиальной дисфункции сосудов, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и поступлению компонентов плазмы в интерстициальное пространство и паренхиму головного мозга, повреждению нейронов и глиальных клеток и развитию гистопатологических изменений белого вещества головного мозга (рисунок 3) [15].

При сосудистой деменции факторы цереброваскулярного риска способствуют развитию нейроваскулярной дисфункции, цереброваскулярной недостаточности, впоследствии функциональных и структурных поражений головного мозга (рисунок 4).

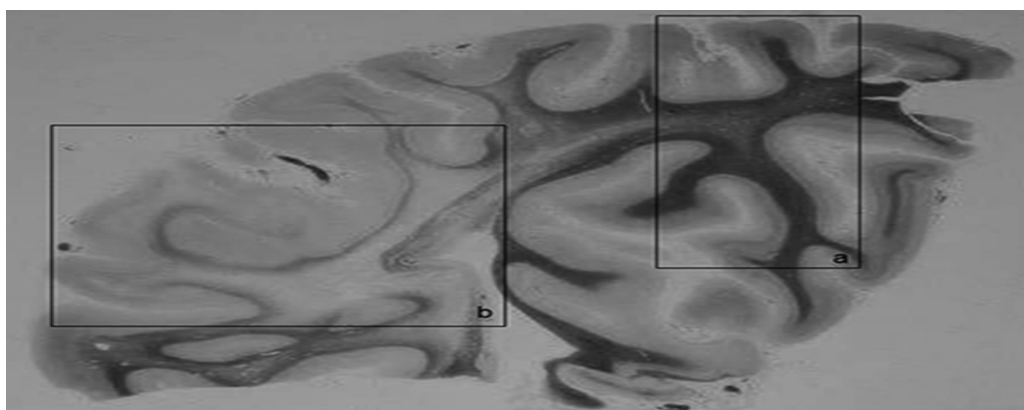


Рисунок 3 — Концентрация миелина головного мозга (окрашен в темный цвет) в норме (а) и при поражении белого вещества (b)



Рисунок 4 — Механизм развития деменции

При болезни Альцгеймера накопление бета-амилоида приводит к дисфункции и повреждению головного мозга. Кроме того, возможно перекрестное взаимодействие патогенетических механизмов. С одной стороны, бета-амилоид индуцирует нарушение регуляции сосудов и усугубляет сосудистую недостаточность, с другой — гипоксия и ишемия вследствие недостаточности сосудов способствует снижению выведения бета-амилоида и отложению его в головном мозге [14].

Морфологической основой сосудистой деменции чаще всего являются инфаркты (точнее, постинфарктные кисты) или диффузная ишемическая деструкция области подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия).

Различают крупные и средней величины инфаркты — макроинфаркты, возникающие в результате окклюзии крупных и средних ветвей мозговых артерий (макроангиопатии) и мелкие (лакунарные) инфаркты (величиной до 1,5 см), как правило, множественные, появляющиеся вследствие поражения мелких мозговых артерий (микроангиопатии). Установлено, что для развития деменции имеет значение совокупный объем мозговых инфарктов или ишемического поражения белого мозгового вещества (у лиц со слабоумием он в 3–4 раза больше, чем у интеллектуально сохраненных), билатеральность инфарктов (достигающая 86–96 % среди больных с деменцией), их локализация. В таких особо «ответственных» за когнитивно-мнестические функции зонах мозга, как лобные, верхнетеменные, нижнемедиальные отделы височной зоны, включая гиппокамп, а также таламус, даже небольшие единичные инфаркты могут вызвать слабоумие. На границах с инфарктами могут быть очаги неполного некроза мозговой ткани.

В ряде исследований показано достоверное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции [16, 17]. В 90 % случаев у лиц с сосудистой деменцией отмечается стойкая артериальная гипертензия. При этом заболевании происходит изменение мелких церебральных сосудов (мелкие артерии, артериолы, капилляры) по типу липоглиалиноза, фибриноидного некроза, вызывающего ишемически-гипоксическое поражение вещества головного мозга. В то же время артериальная гипертензия вызывает ускорение развития атеросклероза (это способствует увеличению риска инсульта) и увеличивает продвижение атеросклеротического поражения в более мелкие интрацеребральные сосуды.

Когнитивная недостаточность при сосудистом поражении головного мозга обусловлена поражением глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур, а также к возникновению вторичной дисфункции лобных долей, что способствует формированию дисрегуляторного синдрома. При этом сохраняются операционные механизмы памяти, восприятия, двигательные и языковые навыки, не нарушается программирование деятельности: развивается патологическая инертность, связанная с недостаточностью переключаемости внимания, или, напротив, избыточная импульсивность вследствие неустойчивости произвольного внимания.

#### Клиническая картина

Клиническая картина сосудистой деменции определяется локализацией поражений в различных отделах головного мозга, ответственных за определенную составляющую когнитивной деятельности. При локализации изменений в сером веществе больших полуша-

рий головного мозга когнитивный дефект будет носить корковый характер. Однако в большинстве случаев при цереброваскулярной патологии встречается подкорковый или корково-подкорковый вариант, при этом нейропсихологический дефект характеризуется более выраженным неравномерным повреждением исполнительной функции при лучшей сохранности памяти. Наряду с замедленностью психических процессов, ригидностью мышления, нарушением внимания у пациентов наблюдается вторичная дисфункция лобных долей головного мозга, что приводит к нарушениям планирования, последовательности выполнения тех или иных действий, переключения с одного вида деятельности на другой, контроля за результатами деятельности. В конечном итоге это негативно отражается на выполнении профессиональных и бытовых навыков. Следует отметить, что разграничение деменции на субкортикальную и корковую является достаточно условным, поскольку патологические изменения при деменции затрагивают в той или иной степени как подкорковые отделы, так и корковые структуры [3–5].

Проявления сосудистой деменции редко достигают степени глубокого тотального распада психики, характерного для конечных стадий таких дегенеративных деменций, как болезни Альцгеймера или лобной деменции. Своеобразие клинической картины сосудистой деменции проявляется и в сочетании ее с другими психопатологическими и неврологическими расстройствами. При сосудистой деменции отчетливые неврологические симптомы (псевдобульбарные, экстрапирамидные расстройства, нарушение тазовых функций, эпилептические припадки) возможны на любом этапе заболевания, начиная с самых ранних.

Достаточно характерными и разнообразными по форме в разных стадиях сосудистого поражения головного мозга являются эмоционально-аффективные расстройства. На начальных стадиях они носят, в основном, характер так называемых псевдоневротических нарушений и проявляются преимущественно субъективными симптомами. Характерными являются астения, быстрая утомляемость, тревожность, мнительность, депрессия, эмоциональная лабильность, рассеянность. При этом критика к своему состоянию сохранена полностью. На более выраженных стадиях наблюдаются стойкие нарушения эмоциональной сферы, замедленность, ригидность психических процессов. Обнаруживаются характерологические особенности: многословность, вязкость, «застывание» на деталях, обидчивость и неуживчивость, раздражительность, склонность к конфликтам и слабодушие. Критика к своему состоянию снижается, пациенты перестают замечать свои дефекты и склонны к собственной переоценке. В последующем присоединяются по-

веденческие расстройства, оказывающие существенное влияние на качество жизни пациента.

#### **Диагностика**

В настоящее время существует комплексный подход к обследованию пациентов с сосудистой деменцией, который включает общий осмотр с оценкой неврологических симптомов, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации, нейропсихологическое тестирование.

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с лицами, способными предоставить необходимую информацию. При наличии жалоб на снижение памяти необходимо оценить характер когнитивных нарушений, динамику их возникновения, степень и скорость прогрессирования симптоматики. Необходимо обратить внимание на способность пациента к ориентировке, наличие речевых нарушений, активность, состояние внимания и настроения. Важное значение имеет сбор информации о проблемах, связанных с выполнением бытовых и профессиональных навыков, наличие поведенческих и аффективных расстройств. При объективном осмотре необходимо обращать внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии для исключения вторичного характера деменции, а также установления возможных факторов риска развития деменции. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом поражении головного мозга.

Использование методов нейропсихологического тестирования с целью оценки состояния когнитивных функций наряду с оценкой двигательной, координаторной, чувствительной, вегетативной и других функций должно в обязательном порядке входить в алгоритм обследования пациентов с поражением головного мозга различной этиологии и, в первую очередь, сосудистой.

Лабораторная диагностика проводится с целью выявления актуальных соматических заболеваний и включает общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением следующих параметров: глюкоза, печеночные ферменты, мочевины, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, показатели свертывающей системы, липидограмма. Кроме того, желательным является анализ крови на содержание фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, гомоцистеина, серологические реакции на сифилис и ВИЧ.

Изучается роль некоторых биомаркеров спинномозговой жидкости в диагностике деменции [18]. Однако в настоящее время не выявлено специфических и чувствительных лабораторных тестов для диагностики сосудистой деменции.



При подозрении на сосудистый характер когнитивных нарушений целесообразно использовать ультразвуковые методы исследования сосудов, такие как доплерография и дуплексное сканирование. Использование метода транскраниальной доплерографии позволяет оценивать скорость мозгового кровотока, церебральную вазомоторную реактивность, выявлять признаки окклюзирующего или стенозирующего процесса. Убедительных данных о том, что изменения показателей ультразвуковой доплерографии у больных с сосудистой деменцией имеют специфический характер, не получено, однако показано, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по мере усугубления проявлений цереброваскулярной недостаточности и формирования когнитивных нарушений значительно снижается линейная скорость кровотока как в каротидном, так и в вертебрально-базиллярном бассейне. С прогрессированием сосудистой недостаточности нарушения гемодинамики становятся диффузными с вовлечением всех экстра- и интракраниальных сосудов. Использование дуплексного сканирования магистральных артерий головы выявляет развившиеся деформации, прежде всего, сонных и позвоночных артерий: перегибы, извитости, петли, которые при повышении артериального давления могут проявлять себя подобно стенозам, вызывая локальные нарушения гемодинамики в дистальном русле.

Нейровизуализационная картина при сосудистой деменции может быть представлена либо множественными корковыми или подкорковыми ишемическими очагами (мультиинфарктная деменция), либо единичными очагами, расположенными в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности, так называемые стратегические зоны (таламус, базальные ганглии, медиобазальные отделы лобных и височных долей, угловая извилина) [14]. Однако наиболее частой причиной сосудистой деменции является поражение малых сосудов, приводящих к развитию распространенного лейкоарайоза, часто сочетающегося с лакунарными инфарктами, и постгеморрагическими мелкими очагами в подкорковой области [19]. Практически всегда при сосудистой деменции с помощью структурной нейровизуализации выявляются признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств, что может вызвать определенные трудности при проведении дифференциального диагноза с деменцией дегенеративного типа.

Чувствительным методом инструментальной диагностики диффузных и очаговых изменений при сосудистой деменции является магнитно-резонансная томография, проведенная в режиме T2 [20].

Морфологические критерии сосудистой деменции изучаются и включают изменения нейроваскулярной единицы и микроциркуляторного русла [21].

Следует отметить, что диагноз сосудистой деменции может быть выставлен при наличии совокупности характерных клинических, морфологических, нейровизуализационных признаков. Проводится активный поиск новых методов лабораторной, морфологической и инструментальной диагностики сосудистой деменции.

### Лечение

Лечение сосудистой деменции должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого она развивается (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и др.), базисную терапию, коррекцию основных синдромов, воздействие на церебральную гемодинамику, метаболическую терапию.

Артериальная гипертензия является основным корригируемым фактором риска развития сосудистых когнитивных расстройств. В научных публикациях имеются данные, что некоторые классы гипотензивных препаратов (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, антагонисты кальция) могут снижать риск развития деменции [16].

По данным литературных источников, не установлено положительное лечебное влияние статинов на течение деменции, в связи с чем отсутствуют клинические рекомендации для их назначения в качестве препарата для лечения этого заболевания [22].

Базисным лечением пациентов с сосудистой деменцией является назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и N-метил-D-аспартатовой кислоты. К препаратам этих групп относятся донепезил (суточная доза 5–10 мг), ривастигмин (доза 3–12 мг), галантамин (доза 8–12 мг), мемантин (доза 10–20 мг). Эти препараты восстанавливают основные функции, нарушенные вследствие повреждения нейронов [7].

Лечение основных синдромов сосудистой деменции включает использование ноотропов, аминокислотных препаратов и нейромедиаторов (глицин, актовегин, церебролизин, глиатилин и др.), при нарушении когнитивных функций — препараты гинкго билобы (билобил, танакан). Важную роль играет нейропротективная терапия.

В научных публикациях содержится информация об исследованиях роли питательных веществ в развитии деменции. Доказано, что антиоксиданты, особенно витамины E и C, липиды жирных сортов рыб являются протективными факторами в развитии сосудистой деменции, в то время как жареная рыба, содержащая повышенную концентрацию гомоцистеина, сниженное потребление фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> ассоциированы с повышенным риском развития сосудистой деменции [23].

Физическая активность является частью программ вторичной профилактики у людей с риском развития цереброваскулярных заболеваний [24].

Таким образом, терапия сосудистой деменции должна носить комплексный, разнонаправленный и патогенетически обоснованный характер, что позволит обеспечить адекватную компенсацию нарушенных церебральных функций и мозгового кровообращения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дамулин, И. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии / И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 1. — С. 70–75.
2. Шахпаронова, Н. В. Медикаментозная коррекция когнитивных нарушений сосудистого генеза / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // Нервные болезни. — 2008. — № 2. — С. 17–20.
3. Дамулин, И. В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение / И. В. Дамулин // Фарматека. — 2010. — № 7. — С. 13–18.
4. Erkinjuntti, T. Vascular dementia / T. Erkinjuntti, K. Rockwood // Semin Clin Neuropsychiatry. — 2003. — Vol. 8. — P. 37–45.
5. Jellinger, K. A. The pathology of «vascular dementia»: a critical update / K. A. Jellinger // J. Alzheimers Dis. — 2008. — Vol. 14. — P. 107–123.
6. Román, G. C. Facts, myths, and controversies in vascular dementia / G. C. Román // J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 15. — P. 49–52.
7. Grand, J. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care / J. Grand, S. Caspar, W. S. Stuart // J. Multidisciplinary Healthcare. — 2011. — Vol. 4. — P. 125–147.
8. Buell, J. S. The value of physiologic vitamin D as a biomarker of dementia / J. S. Buell, K. L. Tucker // Drugs Today. — 2011. — Vol. 47. — P. 223–231.
9. Vitamin D cognitive dysfunction and dementia in older adults / A. P. Dickens [et al.] // CNS Drugs. — 2011. — Vol. 25. — P. 629–639.
10. Román, G. C. Facts, myths, and controversies in vascular dementia / G. C. Román // J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 15. — P. 49–52.
11. Erkinjuntti, T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia / T. Erkinjuntti // J. Neural. Transm. Suppl. — 2002. — Vol. 63. — P. 91–109.
12. Genetic dissection of susceptibility to vascular dementia / Y. Kim [et al.] // Psychiatr Genet. — 2011. — Vol. 21. — P. 69–76.
13. Russell, M. B. Genetics of dementia / M. B. Russell // Acta Neurol Scand. — 2010. — Vol. 190. — P. 58–61.
14. Iadecola, C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia / C. Iadecola // Acta Neuropathol. — 2010. — Vol. 120. — P. 287–296.
15. Tartaglia, M. C. Neuroimaging in Dementia / M. C. Tartaglia, H. J. Rosen, B. L. Mille // The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics. — 2011. — Vol. 8. — P. 82–92.
16. Poon, I. O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment / I. O. Poon // Pharmacotherapy. — 2008. — Vol. 28. — P. 366–375.
17. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review / S. I. Sharp [et al.] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. — 2011. — Vol. 26. — P. 661–669.
18. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort / N. S. Schoonenboom [et al.] // Neurology. — 2012. — Vol. 78. — P. 47–54.
19. Smith, E. E. Leukoaraiosis and stroke / E. E. Smith // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 139–143.
20. Patel, B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / B. Patel, H. S. Markus // Int. J. Stroke. — 2011. — Vol. 6. — P. 47–59.
21. Jellinger, K. A. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update / K. A. Jellinger // J. Neurol. Sci. — 2008. — Vol. 270. — P. 1–12.
22. Statins for the treatment of dementia / B. McGuinness [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 4.
23. Nutrition and vascular dementia / L. Perez [et al.] // J. Nutr. Health. Aging. — 2012. — Vol. 16. — P. 319–324.
24. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review / D. Aarsland [et al.] // Aging. Ment. Health. — 2010. — Vol. 14. — P. 386–395.

Поступила 25.04.2012

УДК 616.216.1-002.

## ГРИБКОВЫЙ СИНУСИТ (обзор литературы)

Д. Д. Редько, И. Д. Шляга

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены основные взгляды на актуальную проблему последнего десятилетия — синусит грибковой и грибково-бактериальной этиологии. Представлены современные данные об этиологии, особенностях патогенеза, клиники, вариант классификации и методы лечения грибкового синусита.

**Ключевые слова:** грибковый синусит, мицетома околоносовых пазух.

## FUNGAL SINUSITIS (literature review)

D. D. Redko, I. D. Shlyaga

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

The article presents main conceptions about the topical problem of the last decade, i.e. fungal or fungal-bacterial sinusitis. The contemporary data on etiology, pathogenesis features, clinical course, classification, approaches to diagnosis and treatment for fungal sinusitis have been given.

**Key words:** fungal sinusitis, mycetoma of paranasal sinuses.

Хронические воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) являются наиболее актуальной проблемой современной оторино-

ларингологии. В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, патогенеза хронических синуситов и лечения

данной патологии. Однако за последние два десятилетия отмечается повышенный интерес как зарубежных так и отечественных исследователей к проблеме специфического поражения носа и ОНП, а именно — микотической инфекции [1–6].

На рубеже XIX–XX вв. были описаны почти все основные микозы у человека. Грибковые заболевания околоносовых пазух и полости носа до середины прошлого века считались редко встречающимися [7]. Впервые микотическое поражение полости носа и верхнечелюстной пазухи (ВЧП) описано J. Schubert (1889) и McKenzie (1893). В. Milosev и соавторы в 1969 г. предоставили обзор уже семнадцати случаев первичной аспергилломы. Наиболее полное описание грибкового поражения носа и ОНП в отечественной литературе принадлежит В. Я. Кунельской [7], но с момента издания монографии «Микозы в оториноларингологии» прошло более 20 лет. В целом в научных публикациях эпидемиологические данные по грибковым риносинуситам довольно разноречивы — от 5 до 96 % [8, 9]. По данным клиники Mayo (Rochester, США), грибы обнаружены в содержимом ОНП у 96 % больных хроническим синуситом [5]. Заболотный Д. И. утверждает, что более чем у половины пациентов с хроническим синуситом выявлены грибы или грибково-микробные ассоциации [1]. Несмотря на то, что эпидемиологические данные в публикациях современных отечественных и зарубежных исследователей по грибковым риносинуситам довольно разноречивы, совершенно однозначно, что распространенность грибковых синуситов имеет выраженную тенденцию к росту особенно за последнее десятилетие.

**Этиология.** В настоящее время известны 100 тысяч видов грибов. Возбудители микозов могут быть условно подразделены на ряд групп: грибы с «истинным» паразитарным диморфизмом и условно-патогенные дрожжеподобные и плесневые грибы — возбудители «оппортунистических» инфекций — наиболее многочисленная группа микозов [6, 10]. Большинство из них являются представителями естественной биоты кожи и слизистых оболочек и могут существовать обособленно или в сочетании с бактериями. Реализация их патогенного потенциала возможна только при нарушении защитных барьеров организма человека [11, 12, 13]. Спектр возбудителей за период изучения микозов ОНП существенно изменился [1, 14, 15]. Долгое время в различных источниках описывался только аспергиллез. Возможно, отчасти это можно объяснить тем, что авторы описывали в основном неинвазивную форму микоза, так называемую мицетому, причиной которой сейчас чаще является аспергиллезное поражение. Так, Н. Stammberger

сообщает, что из 340 больных с мицетомой ОНП грибы рода *Aspergillus* были высеяны у 90 %, а в большинстве из них — *A. fumigatus* [16]. Ведущая роль аспергиллеза в микотическом поражении носа и ОНП связана с их широким распространением в природе. Грибы рода *Aspergillus* содержатся в любом гниющем органическом материале, почве, сене, испорченной пище, домашней пыли, на слизистой оболочке носа и носоглотки, куда они попадают при вдохе аэрогенным путем [15, 17]. В настоящее время существует множество данных о значительно большем разнообразии грибов, вызывающих микотический процесс. В приведенных исследованиях В. Я. Кунельской было показано, что из 240 больных с микозами ОНП у 39 % возбудителями заболевания стали грибы рода *Penicillium* (из них чаще высеивали *P. tardum*), у 28 % — грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. stellatoidea*), у 23 % — *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*). Остальные 10 % приходились на грибы родов *Mucor*, *Alternaria*, *Cephalosporium* [7]. В последние годы из дрожжеподобных грибов, помимо *Candida*, обнаружены грибы рода *Geotrichum*; из плесневых грибов семейства *Mucoraceae* наряду с *Mucor* обнаружены *Rhizopus* и *Absidia*. Также встречаются плесневые грибы рода *Bipolaris*, *Drechslera*, *Alternaria*, *Curvularia* [1, 14, 15]. Существуют наблюдения микотических синуситов, вызванных одновременно двумя видами грибов, в таких ассоциациях непременно участвуют грибы рода *Candida*. Единичны сообщения о синуситах грибково-бактериальной этиологии. Например, по данным кафедры оториноларингологии Донецкого медицинского университета, бактериально-микотическая биота в ОНП встречается в 32,6 % наблюдений, грибковая — в 18,3 % [18, 19].

По частоте и локализации поражения отдельных пазух микотический процесс не отличается от синуситов бактериальной этиологии, то есть чаще всего поражаются верхнечелюстные пазухи, реже — решетчатый лабиринт, в единичных случаях — лобная и основные пазухи [4, 21].

**Современная классификация** грибковых синуситов не имеет законченного характера и продолжает обсуждаться международной группой экспертов. Большинство авторов выделяют 4 формы заболевания, характеризующихся различными клинико-диагностическими признаками [2, 3, 4, 9, 22].

*Инвазивные формы:*

1. Острая (фульминантная).
2. Хроническая (гранулематозная).

*Неинвазивные формы:*

1. Мицетома (грибковое тело).
2. Аллергический (эозинофильный) грибковый синусит.

До сих пор многие авторы продолжают увязывать отдельные нозологические формы с конкретными возбудителями, например, острую инвазивную форму называют риноцеребральным мукоормикозом, а грибковое тело — аспергилломой, что правомочно отнюдь не для всех ситуаций [23].

**Патогенез.** Феномен увеличения частоты микозов и грибковых синуситов, в частности, обычно связывают с двумя группами причин: ростом факторов, угнетающих иммунитет, а также совершенствованием методов диагностики. Так как многие грибы (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Absida* и др.) широко распространены в окружающей среде и часто высеваются из носа и глотки здоровых людей, для активизации данной цепочки патогенеза необходимо наличие провоцирующих факторов [6, 11]. Основным фактором является подавление иммунитета как местного, так и общего, чему способствуют банальные синуситы бактериальной этиологии, тяжелые хронические заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты, в том числе СПИД, лучевая терапия, прием гормональных препаратов, цитостатиков, операции по трансплантации органов, массивная антибиотикотерапия. Имеет значение хроническое лучевое воздействие малых доз изотопов, возрастающее экологическое неблагополучие, усиливающее грибковую контаминацию внешней и внутренней среды, длительное пребывание в сырых помещениях [6]. Среди факторов риска развития кандидозного поражения различных органов выделяют и несбалансированное питание с дефицитом в пищевом рационе белков, витаминов, что сопровождается снижением фагоцитарной и бактериальной активности макрофагального звена иммунной системы, незавершенным фагоцитозом и повышением проницаемости слизистых оболочек для грибов рода *Candida* [12, 24]. Длительная антибактериальная терапия приводит к исчезновению бактерий с поверхности слизистой оболочки ОНП, что открывает грибам рецепторы адгезии [11, 12].

Иммунодефицит является ключевым моментом в патогенезе грибковой инфекции, проявляющийся на любом этапе заболевания — от начальных моментов адгезивных взаимодействий грибов с эпителием до развития гематогенной диссеминации. Поэтому характерные нарушения в иммунной системе при данной патологии являются своего рода диагностическим критерием и отражают глубину поражения [11, 25]. Инвазии грибов в эпителий, их дальнейшему распространению в тканях организма и диссеминации препятствуют клеточные и тканевые реакции. Известно, что основным звеном в иммунодепрессии при грибковой инфекции является несостоятельность клеточного иммунитета и, в первую очередь, нейтрофильных гранулоцитов. Отмечается их

количественная недостаточность, снижение активности миграции в очаги воспаления, имеется дефект фагоцитарной и фунгицидной функции этих клеток [24]. Ослаблению тканевых реакций в условиях иммунодефицита способствует подавление функции интраэпителиальных макрофагов, которые без поддержки лимфоцитарного иммунитета оказываются недостаточно эффективными клетками-санитарами. Инвазия грибов облегчается угнетением механизмов очищения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, их повышенной проницаемостью, истончением эпителиального пласта и сниженной секрецией бактерицидных продуктов (лизозима, лактоферина и интерферона). Секреторные иммуноглобулины, в первую очередь, sIgA, который составляет основу мукозального иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей, принимают непосредственное участие в элиминации инфекционных агентов, в том числе и грибов и представляют первую линию гуморальной защиты. Однако процессы дифференцировки антителпродуцирующих клеток, а следовательно, и активность выработки sIgA угнетаются при иммунодефиците [11, 24]. Таким образом, основная функция, сдерживающая развитие грибковой инвазии, осуществляет клеточное эффекторное звено неспецифической резистентности, в то время как значимость специфического звена иммунитета разные исследователи рассматривают неоднозначно [11, 12, 24]. Микотическая инфекция сопровождается выработкой антител, представленных иммуноглобулинами всех классов. Наиболее часто отмечается повышение уровня IgM. Титр специфических IgM повышается на ранних стадиях грибковой инфекции, снижаясь на фоне антимикотической терапии [11, 26]. Специфические IgG к маннанам выявляются у многих больных кандидозом, а также у кандидоносителей [27]. Исследование параметров иммунной системы не всегда может выявить эти изменения, поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному определенные иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе [24, 25]. Отсутствие изменений в системном иммунитете наблюдается нередко при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, и этот факт дает основание предполагать, что у обследуемого пациента возможен топический (местный) иммунодефицит [25, 28].

При любой из форм грибкового синусита начальным этапом является адгезия гриба к поверхности слизистой оболочки или инородного тела, колонизация грибов. При инвазивных микозах следующим этапом является ин-

вазивный рост, приводящий к разрушению подлежащих тканей. При инвазивных формах микозов наиболее страдает фагоцитарная активность нейтрофилов, макрофагов, а также изменяются показатели клеточного и гуморального иммунитета [11, 29]. Для хронической формы микоза характерно развитие гранулематозного воспалительного процесса. Для острой формы — поражение стенок сосудов и развитие ишемического некроза слизистой оболочки и кости с дальнейшим распространением инфекции в орбиту и полость черепа [29]. Возникновение мицетома часто связано с наличием в ОНП инородного тела, в основном пломбирочного материала, попавшего в пазуху через каналы зубов верхней челюсти. Содержание солей цинка в пломбирочном материале играет каталитическую роль в развитии грибковой биоты [3].

Патогенез аллергического грибкового синусита недостаточно изучен. Гриб, вероятно, является не возбудителем, а аллергеном, вызывающим гиперергическую реакцию I типа [30].

**Клиника.** Клинические проявления грибкового синусита зависят от его формы, представленной в классификации. Тем не менее в некоторых случаях границу между ними провести сложно. В неблагоприятных условиях неинвазивная форма может переходить в инвазивную. Так, аллергический аспергиллезный синусит может сопровождаться медленно прогрессирующим разрушением стенок пораженной пазухи [2, 9]. Часто грибковый синусит мало чем отличается от банального воспаления. Несмотря на это, имеется определенное своеобразие симптомов, характерное для грибковых синуситов: упорное течение, резистентность к антибактериальной терапии; заложенность носа может быть двух- и односторонняя, ринорея (выделения вязкие, желтоватого цвета или плотной консистенции, кашицеобразное темно-серого цвета с коричневым оттенком с черными точками); головная боль, явления невралгии тройничного нерва, отечность мягких тканей лица с одной или двух сторон, ощущение инородного тела в пазухе, зуд в носу [1, 2, 18, 31]. Для более детального описания следует рассмотреть особенности каждой формы грибковых синуситов. **Инвазивная** острая (молниеносная) форма — системное быстро прогрессирующее заболевание, сопровождающееся ринологическими и офтальмологическими осложнениями и распространением на центральную нервную систему. Группа риска — пациенты с декомпенсированным диабетическим кетоацидозом, перенесшие трансплантацию органов, получающие гемодиализ по поводу почечной недостаточности, с ожоговой болезнью, тяжелой нейтропенией и другими иммунодефицитными состояниями [7, 29].

Клинически острая форма является наиболее неблагоприятной, так как проявляет себя как нейроинфекция. Первоначальным очагом инфекции являются нос и ОНП, затем инфекция распространяется по ходу сосудов глазницы внутриглазнично и через ситовидную пластинку — на центральную нервную систему. Начало заболевания характеризуется лихорадкой, сильной головной болью, затруднением носового дыхания, отеком и эритемой мягких тканей лица. При распространении грибковой инфекции на глазницу появляется экзофтальм, отек глазничной области, парез или паралич зрительного и глазодвигательных нервов. Вовлечение в процесс центральной нервной системы ведет к развитию менингита, менингоэнцефалита. Риноскопическая картина включает признаки сухой гангрены: черные некротические корки со зловонным запахом на перегородке носа и носовых раковин, в области мягкого и твердого неба; кровависто-серозные выделения; перфорации перегородки носа и твердого неба. При отсутствии необходимого лечения развиваются осложнения: тромбоз кавернозного синуса и внутренней сонной артерии, абсцессы мозга, сепсис [2, 29].

Ранее считалось, что инвазивная (вялотекущая) хроническая форма встречается в эндемичных районах (Судан и Северная Индия) [6]. В Республике Беларусь описаны случаи риноспоридиоза носа и ОНП [32]. Глубокое поражение с распространением микотического процесса со слизистой оболочки ОНП на надкостницу и кость приводит к развитию некроза. Имеется склонность к распространению с верхнечелюстной пазухи на глазницу и альвеолярный отросток; из лобной пазухи при разрушении мозговой стенки — на мозговые оболочки с развитием менингита. Клинически данная форма может протекать длительно бессимптомно или маскироваться под другие патологические процессы: опухолевые процессы ОНП, верхней челюсти, глазницы с соответствующей симптоматикой (отечность и асимметрия лица, носовые кровотечения, свищи); остеомиелит, абсцесс носовой перегородки [6, 33]. При риноскопии характерны гиперемия или бледность слизистой оболочки носа, в области среднего носового хода — некротические массы серого или коричневого цвета с резким запахом, нередко — деструкция костной стенки пазухи с образованием свища. При диагностической пункции промывная жидкость обычно бывает чистой. Течение хроническое, осложнения при своевременном и адекватном лечении развиваются реже, чем при острой форме.

Мицетома (грибковое тело) наиболее часто поражает верхнечелюстную пазуху [2, 16]. Известно, что ее возникновению способствует как аэрогенное попадание гриба в пазуху на

фоне нарушенного мукоцилиарного клиренса, так и одонтогенный путь. Клинически мицетомы могут протекать бессимптомно и впервые бывает обнаружена на рентгенологическом снимке черепа [5, 17]. Однако типичной является клиника хронического рецидивирующего синусита. Больных беспокоит головная боль, боль в зубах, ощущение давления в подглазничной области, реже — затруднение носового дыхания, характерные выделения из носа. В анамнезе часто — пломбировка зубов верхней челюсти. При повторных пункциях ВЧП содержимое отсутствует. В случае локализации мицетомы в лобной или клиновидной пазухах заболевание проявляется симптомами хронического фронтита и сфеноидита соответственно [4, 21].

Аллергический грибковый синусит по данным J. P. Bent, F. A. Kuhn, в США — самая распространенная форма микоза ОНП [9]. Клинически проявляется как банальный полипозный ринит или синусит в сочетании с бронхиальной астмой. Для анамнеза типично: упорное рецидивирующее течение аллергического риносинусита, многократные полипотомии. В клинике преобладают явления вазомоторного ринита, характеризующегося приступообразностью, часто односторонним поражением, выделениями с примесью гноя. Риноскопически: слизистая оболочка нижних и средних раковин отечна, цианотична, с бледными пятнами. Ги-

перплазированные участки слизистой оболочки носа и ОНП гиперемированы, кровоточащие, имеют вид грануляционной ткани. Часто в средних носовых ходах полипы небольших размеров, вязкое отделяемое желтого, зеленоватого или бурого цвета. При вскрытии пазухи обнаруживают аллергический муцин [25, 34].

**Диагностика.** Заподозрить микоз ОНП можно на основании клинических и рентгенологических признаков. Однако для подтверждения диагноза необходимо более детальное обследование пациента. Основными методами диагностики микозов являются микроскопическое и культуральное, для которых материалом является содержимое ОНП. Посевы патологического отделяемого проводятся на элективные питательные среды с целью выделения культуры грибов и их родовой и видовой идентификации [10]. При инвазивных микозах культивирование затруднено, поэтому важно гистологическое исследование [10, 35]. В качестве дополнительных методов обследования могут быть применены серологические, аллергологические, гистологические, биохимические методы, уточняющие возбудителя заболевания, стадию патологического процесса [10]. Для диагностики мицетомы с успехом используется КТ и МРТ. На компьютерной томограмме в пазухе выявляется образование мягкотканной плотности с коэффициентом абсорбции рентгеновских лучей 40–60 НУ [2, 16] (рисунок 1).



Рисунок 1 — Характерная КТ-картина мицетомы верхнечелюстной пазухи слева

Гиперденсивные включения на КТ обычно имеют плотность свыше 2000 НУ, что отличает их от образований органического происхождения. При проведении МРТ ферромагнитные частицы, находящиеся в друзах грибов, вызывают некоторое снижение волны T1 и значительное снижение волны T2. Для других форм рентгенологические признаки неспецифичны: нерезкое неравномерное затемнение пазухи, деструкция костной ткани.

Лабораторными признаками аллергического грибкового синусита являются: обнаружение в содержимом пазух эозинофилов, кристаллов Шарко-Лейдена, гифов грибов, распо-

ложенных вне тканей; в крови — повышение уровня IgE и наличие специфических антител к антигенам грибов [5, 9, 10].

**Лечение.** Основным условием успешного лечения является устранение провоцирующего фактора микоза ОНП (контроль уровня сахара при сахарном диабете, ограничение иммуносупрессивных препаратов, иммунокорректирующая терапия и т. п.). Иммунодефицитное состояние, сопровождающее микоз, подлежит коррекции назначением иммуномодуляторов (ликопид, иммунофан, полиоксидоний и другие) [24, 36]. Изучение нарушений иммунитета и эффективности иммуностимулирующей терапии проводилось у

пациентов с хроническим синуситом, осложненным только кандидозной инфекцией [37, 38].

К сожалению, в настоящее время не существует четких рекомендаций, клинических протоколов и схем лечения различных форм грибковых и грибково-бактериальных синуситов. Данные научных публикаций носят несистемный характер и основаны на небольшом числе наблюдений. При острых инвазивных формах микозов ОНП необходима комбинация хирургического и медикаментозного методов лечения: максимально возможное удаление некротизированных участков тканей одновременно с применением в постоперационном периоде системного антимикотического препарата (каспофунгин, вориконазол) [2, 29]. Даже при условии комбинированного лечения летальность достигает 82–100%. Лечение хронического инвазивного грибкового синусита основано на оперативном вмешательстве в объеме радикальной операции на пазухе с максимально возможным удалением костных и мягкотканых структур, пораженных мицелием грибов, и назначением системной антимикотической терапии (итраконазол, вориконазол) до 6–12 месяцев в послеоперационном периоде [33]. При мицетоме адекватным является хирургическое удаление грибкового тела с восстановлением нормальной аэрации и дренажа пазухи и несколько ее промываний раствором противогрибкового препарата (хинозол, бетадин, клотримазол). В плане оперативного лечения предпочтительна эндоскопическая гайморотомия [4, 16].

Эффективная терапия аллергического грибкового синусита пока не разработана. Тем не менее определенная схема лечения существует: эрадикация гриба (эндоназальное удаление патологического содержимого, местные фунгицидные препараты) и применение десенсибилизирующих средств (кортикостероидные препараты, в том числе топические аэрозоли, гистаминоблокаторы) [39].

В целом рецидивы грибкового синусита достигают 60%, что связано с наличием устойчивых штаммов грибов, неадекватной антимикотической терапией, тяжелой соматической патологией, поздней коррекцией иммунодефицита [2, 9, 31].

Таким образом, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении грибковых синуситов в последнее десятилетие, остается еще много спорных и нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения, в первую очередь направленных на разработку эффективности лечения каждой из форм синусита грибковой и грибково-бактериальной этиологии в отдельности.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Заболотный, Д. И. Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха / Д. И. Заболотный, И. С. Зарицкая, О. Г. Вольская // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2002. — № 5. — С. 2–15.

2. Лопатин, А. С. Грибковые заболевания околоносовых пазух / А. С. Лопатин // Российская оториноларингология. — 1999. — № 1. — С. 46–48.

3. Saeed, K. Aspergillus of the paranasal sinuses / K. Saeed, G. B. Brookes // Rhinology. — 1995. — Vol. 33, № 1. — P. 46–52.

4. DeShazo, R. D. Fungal Sinusitis / R. D. deShazo, K. Chapin, R. E. Swain // New England J. of Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 254–259.

5. Ponikau, J. P. The Diagnosis and Incidence of Allergic Fungal Sinusitis / J. P. Ponikau, D. A. Sherris, E. U. Kern // Mayo Clinic Proceedings. — September. — 1999. — Vol. 74. — P. 877–884.

6. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: рук-во для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев — М.: Бинопресс, 2004. — 440 с.

7. Кузельская, В. Я. Микозы в оториноларингологии / В. Я. Кузельская. — М.: Медицина, 1989. — С. 44–98.

8. Калимулина, З. Х. Грибковая инфекция при хроническом риносинусите / З. Х. Калимулина // Проблемы медицинской микологии. — 2004. — № 2. — С. 83.

9. Metson, M. D. Fungal sinusitis / M. D. Metson, S. N. Mardon, B. Ralph // The Harvard medical school guide to healing your sinuses. — New York, 2005. — P. 153–157.

10. Аравийский, Р. А. Диагностика микозов / Р. А. Аравийский, Н. Н. Климов, Н. В. Васильев. — СПб.: СПбМАПО, 2004. — 186 с.

11. Шабашова, Н. В. Грибы и иммунитет / Н. В. Шабашова. — СПб.: СПбМАПО, 2008. — 84 с.

12. Сергеев, А. Ю. Факторы резистентности и иммунитет при глубоких микозах / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология. Инфектология. — 2004. — № 1. — С. 15–20.

13. Romani, L. Immunity to fungal infections / L. Romani // Nature Publishing Group. Nature Reviews. Immunology. — 2004. — Vol. 4. — P. 1–13.

14. Сидоренко, Н. М. Популяційна характеристика мікробіоти біотопу верхньощелепних синусів у хворих на хронічний риносинусит / Н. М. Сидоренко // Ринологія. — 2006. — № 1. — С. 17–22.

15. Тастанбекова, Л. К. К вопросу изучения плесневых грибов при микозах ЛОР-органов / Л. К. Тастанбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2004. — № 1(23). — С. 78–80.

16. Stammberger, H. Aspergillus of the paranasal sinuses. X-ray diagnosis, histopathology and clinical aspects / H. Stammberger // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1989. — Vol. 93. — P. 251–256.

17. Aspergilloza zatok przynosowych / J. Siczka [et al.] // Материалы IV международной белорусско-польской конференции оториноларингологов «Актуальные вопросы фармакотерапии в оториноларингологии» 25–26 мая 2007 г., г. Гродно; под ред. О. Г. Хорова [и др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — С. 88–92.

18. Клініка, діагностика і лікування хронічного грибкового верхньощелепного синуситу / П. В. Ковалик [и др.] // Журнал ушних, носових і горлових хвороб. — 2002. — № 5. — С. 140–141.

19. Климов, З. Т. Грибковые и грибково-бактериальные хронические синуситы / З. Т. Климов // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2002. — № 5. — С. 140.

20. Marr, K. A. Aspergillus: pathogenesis, clinical manifestations, and therapy / K. A. Marr, T. Patterson, D. Denning // Infect Dis Clin North Am. — 2002. — № 16. — P. 875–894.

21. Красножен, В. Н. Изолированный аспергиллез клиновидной пазухи, осложненный параличом отводящего нерва / В. Н. Красножен // Российская ринология. — 2001. — № 4. — С. 32–34.

22. Fungal colonization of paranasal sinuses / I. Vennewald [et al.] // Mycoses. — 1999. — № 42, Suppl. 2. — P. 33–36.

23. Mucormycosis — early diagnosis and treatment / N. Guevara [et al.] // Rev Laryngol Otol Rhinol. — 2004. — № 125. — P. 127–131.

24. Новиков, Д. К. Иммунодефицитные болезни ЛОР-органов. Иммунодефициты и аллергия в риноотоларингологии: учеб. пособие / Д. К. Новиков [и др.]; под ред. Д. К. Новикова. — Витебск, 2003. — С. 121–129.

25. Волков, А. Г. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов / А. Г. Волков, С. Л. Трофименко. — М.: Джангар, 2007. — 176 с.

26. Immunologic Defects in Patients with Chronic Recurrent Sinusitis: Diagnosis and Management / D. S. Sethi [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — № 112. — P. 242–247.

27. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillus in cancer patients / R. Herbrecht [et al.] // Clin Oncol. — 2002. — № 20. — P. 1898–1906.

28. Микотическая инфекция и антифунгальный иммунитет при оториноларингологической патологии / Н. А. Арефьева [и др.] // Профлорцентр РМАПО [Электронный ресурс]. 2009. — Режим доступа: <http://www.lorcentr.ru>. — Дата доступа: 05.01.2012.

29. Clancy, C. J. Invasive sinus aspergillosis in apparently immunocompetent hosts / C. J. Clancy, M. H. Nguyen // *Infect.* — 1998. — № 37. — P. 229–240.
30. Chronic rhinosinusitis: an eosinophilic disease targeting extramucosal fungi / J. P. Ponikau [et al.] // *Рос. ринология.* — 2006. — № 2. — С. 35–36.
31. Диагностика и лечение хронических риносинуситов грибковой этиологии / В. Н. Красножен [и др.] // *Российская ринология.* — 2004. — № 4. — С. 30–32.
32. Риноспридиоз полости носа / Д. Д. Редько [и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* — 2009. — № 4. — С. 10–13.
33. Stringer, S. P. Chronic Invasive fungal Rhinosinusitis / S. P. Stringer, M. W. Ryan // *Otolaryngologic Clinics of North America.* — 2000. — № 33. — P. 375–387.
34. Зарицька, І. С. Особливості клінічного перебігу хронічних синуситів при наявності грибкової мікрофлори в навколосинусових синусах / І. С. Зарицька // *Ринологія.* — 2007. — № 1. — С. 3–8.
35. Белоусова, А. О. Патогістологічні особливості хронічного синуситу при наявності грибкової мікрофлори в приносних синусах / А. О. Белоусова, І. С. Зарицька // *Ринологія.* — 2006. — № 3. — С. 33–36.
36. Полиоксидоний — иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Р. В. Петров [и др.] // *Аллергия, астма и клин. иммунология.* — 1999. — № 3. — С. 3–6.
37. Маланичева, Т. Г. Клинико-иммунологические параллели при хронических риносинуситах, ассоциированных с грибами рода *Candida* / Т. Г. Маланичева // *Проблемы медицинской микологии.* — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 83–84.
38. Калимулина, З. Х. Эффективность иммунокорректирующей терапии при осложненных формах хронического риносинусита / З. Х. Калимулина // *Медицинская иммунология.* — 2004. — № 3(5). — С. 449.
39. Rains, M. B. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose intranasal voriconazole / M. B. Rains, C. W. Mineck // *Am. J. Rhinol.* — 2003. — № 17. — P. 1–8.

Поступила 20.03.2012

УДК [612.115+616.13:611.018.74]:616.89 – 008.19

## ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СТРЕССЕ

Ж. А. Чубуков

Гомельский государственный медицинский университет

В статье изложены современные представления о некоторых патогенетических аспектах адаптивных и патологических изменений функций эндотелия при стресс-реакциях. Описана взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, стрессом и содержанием фактора Виллебранда при сосудистой патологии.

Ключевые слова: стресс, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда.

## VON WILLEBRAND FACTOR AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STRESS

Zh. A. Chubukov

Gomel State Medical University

The article illustrates present-day notions about some pathophysiological aspects of the adaptive and pathological changes of endothelial functions in stress-reactions. It also describes the relations of endothelial dysfunction with stress and von Willebrand factor concentration in vascular pathology.

Key words: stress, endothelial dysfunction, von Willebrand factor.

### Введение

В настоящее время известно, что стресс является одним из ведущих факторов возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия [1, 2]. Современная наука обладает достаточной доказательной базой, свидетельствующей, что эндотелий сосудов и его функции являются мишенью для стрессорных воздействий, а дисфункция эндотелия связывает воедино все факторы сердечно-сосудистого риска [3]. Роль фактора Виллебранда в эндотелиальной дисфункции при стрессе обозначена не в полной мере, но имеющейся информации достаточно, чтобы сделать предположение о том, что повышение его содержания взаимосвязано с проявлениями дисфункции эндотелия [4].

### Стресс и адаптация

Стресс представляет собой компонент универсальной неспецифической генерализованной реакции, возникающей в ответ на действие

необычного по качеству, силе, длительности раздражителя (стрессора), который способен (в том числе потенциально) нарушить гомеостаз. В классических трудах под стрессом понимается неспецифический компонент ответа целостного организма на любое предъявленное к нему требование (Г. Селье, 1974). Современные представления о стрессе тесно связаны с учением об адаптации. Адаптация — это эволюционно сложившиеся приспособительные механизмы, которые направлены на сохранение гомеостаза организма. Выявление закономерностей течения адаптивных реакций позволило выделить в патогенезе стресса три стадии: тревоги, резистентности и истощения. Стадия резистентности является совокупностью адекватных физиологических реакций адаптации на действие стрессора — эустрессом. На стадии истощения возникает дистресс, который сопровождается количественными и качественными патологическими изменениями в органах и системах.



Реакции адаптации при стрессе могут быть синтаксическими и кататаксическими. Синтаксические реакции направлены на сосуществование со стрессором, кататаксические — на активное противодействие либо бегство — «fight or flight» (Кеннон, 1932). С точки зрения прогноза для эффективного поддержания гомеостаза важен адекватный баланс между выраженностью синтаксических и кататаксических реакций.

В трудах Г. Селье стресс, успешно дошедший до стадии резистентности (сформированного адаптационного ответа), характеризуется как «общий адаптационный синдром». Он представляет собой неспецифический комплексный ответ трех основных регуляторных контуров: нервной, эндокринной и иммунной систем. Стрессорное воздействие вызывает активацию гипоталамуса и гипофиза: увеличивается синтез кортиколиберина, тиролиберина, адренокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматостатина, меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), вазопрессина, окситоцина, дофамина. Основным эффекторным звеном стресса являются надпочечники, в них происходит активация синтеза глюкокортикоидов, минералкортикоидов и катехоламинов. Со стороны иммунной системы стресс проявляется инволюцией тимуса, гипотрофическими и атрофическими изменениями лимфоузлов. Изменения регуляторных контуров приводят к характерным изменениям в органах-мишенях.

#### **Адаптивная роль эндотелия**

В норме эндотелий представляет собой монослой клеток интимы сосуда, который обладает крайне высокой секреторной и метаболической активностью, непосредственно участвует в обеспечении сосудистого гомеостаза. Набор рецепторов на поверхности эндотелия позволяет ему воспринимать специфические и неспецифические сигналы. В ответ на различные стимулы эндотелий вырабатывает вазоактивные вещества, которые регулируют проницаемость сосудистой стенки, процессы пролиферации, течение воспалительных реакций, тонус сосудов, фибринолиз, коагуляцию, процессы биологического окисления и обеспечивает адаптацию к гемодинамическим изменениям [5].

Эндотелиально-опосредованная вазорелаксация является одним из ключевых адаптивных механизмов регуляции сосудистого тонуса. При воздействии физических (изменение касательного напряжения, увеличение скорости кровотока, повышение вязкости крови) или химических (ацетилхолин, норадреналин, брадикинин, ангиотензин II и др.) сигналов происходит внутриклеточное увеличение содержания ионов  $Ca^{2+}$ , что вызывает, с одной стороны, активацию NO-синтазы (NOS), с другой — активацию фосфолипазы  $A_2$ , увеличение экспрессии циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2).

Существует 3 изоформы NOS: нейрональная (NOS-1), эндотелиальная (NOS-2) и индуцибельная (NOS-3). Экспрессия нейрональной и индуцибельной изоформ находится в прямой взаимосвязи с внутриклеточным содержанием ионов  $Ca^{2+}$ . Под действием NOS-2 в клетке из L-аргинина образуется NO, который диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует в них растворимую гуанилатциклазу. Она катализирует образование цГМФ, снижающего концентрацию  $Ca^{2+}$  в гладкой мускулатуре сосудов, что сопровождается вазорелаксацией.

Активация фосфолипазы  $A_2$  приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Под действием ЦОГ она превращается в эндопероксид PGH-2, который под действием простаглицин-синтазы превращается в простаглицин и тромбоксан  $A_2$ . Простаглицин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. Тромбоксан  $A_2$ , напротив, является мощным вазоконстриктором и способствует агрегации тромбоцитов.

ЦОГ-1 катализирует образование вазоактивных простаглицлинов, которые оказывают воздействие на тонус артериол, экспрессия ее увеличивается в ответ на повышение касательного напряжения. ЦОГ-2 катализирует образование маркеров воспаления. Следует отметить, что ЦОГ-2 является индуцибельной изоформой, экспрессия гена которой повышается в ответ на действие факторов риска артериальной гипертензии.

В норме простаглицин и NO поддерживают состояние вазодилатации и регулируют местные процессы гомеостаза, подавляя агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул факторов адгезии на моноцитах и нейтрофилах. NO ингибирует деятельность эндотелиальных и тромбоцитарных факторов роста, блокирует синтез и экспрессию цитокинов, связывает свободные радикалы.

#### **Физиологическая роль фактора Виллебранда**

Фактор Виллебранда (ФВ) представляет собой высокомолекулярный гликопротеид плазмы крови с массой от 250 до 20 000 кДа и более. Ген, контролирующий синтез ФВ, расположен в коротком плече 12-й хромосомы (регион p13.3). Сходный с оригинальной последовательностью псевдоген обнаружен в 22-й хромосоме [6]. Цепь иРНК предшественника ФВ — пре-про-фактора Виллебранда (ПП-ФВ) состоит из 85–90 тыс. пар нуклеотидов, которые кодируют белковую последовательность длиной 2813 аминокислот [7]. В эндоплазматическом ретикулуме ПП-ФВ подвергается первоначальному гликозилированию и димеризации, отщеплению 22 аминокислот (сигнальный пептид) с образованием про-фактора Виллебранда (П-ФВ) длиной 2791 аминокислот. В аппарате Гольджи П-ФВ проходит дальнейшее гликозилирование, сульфатирование и мультимериза-

цию. От получившегося мультимера отщепляется прополипептид (антиген II), который способствует мультимеризации с образованием зрелой молекулы ФВ, состоящей из 2050 аминокислотных остатков. Зрелый ФВ содержится в плазме (циркулирующая форма), мегакариоцитах и тромбоцитах ( $\alpha$ -гранулы), макрофагах и эндотелиоцитах (тельца Вейбела-Пэлейда), его молекула имеет регион связывания интегринингибиторов, область связывания с ионами металлов, специфические участки связывания с рецепторами гликопротеидов GP1b и GP2b/3a тромбоцитов, фактором VIIIС, коллагеном, сульфатидами и гепарином. Эндотелий является источником 75–80 % всего циркулирующего ФВ, мегакариоциты — 15–25 %, тромбоциты — 1–2 %.

Адгезия тромбоцитов инициируется ФВ при повреждении и (или) раздражении эндотелия сосудистой стенки: из телец Вейбела-Пэлейда путем экзоцитоза высвобождаются 3-селектин и ФВ, которые связывают субэндотелиальный коллаген и рецептор тромбоцитов GP1b, а затем через повышение внутриклеточного кальция и концентрации ФВ происходит активация поверхностных гликопротеидов GP2b/3a тромбоцитов, которые имеют сайты для связывания с фибриногеном, фибронектином и плазменным ФВ. Стимуляция эндотелиоцитов приводит к образованию ультрадлинных гиперреактивных мультимеров ФВ (УГМ-ФВ), которые имеют молекулярную массу 20 000 кДа и более. Данные мультимеры могут спонтанно связываться и захватывать тромбоциты. В норме УГМ-ФВ стремительно разрушаются ферментом ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease with Thrombospondin type-1

repeats, 13) на мультимеры меньшей массы, которые сохраняют гемостатическую активность. Рассечение молекул УГМ-ФВ ферментом ADAMTS13 происходит в доменах A<sub>2</sub> ФВ: разрывается связь между тирозином и метионином в позициях 1605–1606 [8]. В условиях отсутствия ADAMTS13 уже через несколько минут УГМ-ФВ образуют пучки и сети, которые прикрепляются к поверхности эндотелия, связываясь преимущественно с Р-селектином и  $\alpha v\beta 3$ -белком, при этом цепи УГМ-ФВ интенсивно связываются с тромбоцитами: образуются мостики между ними и субэндотелиальным коллагеном. Плазменный ФВ осуществляет транспортировку фактора VIIIС к участку повреждения, увеличивая его локальную концентрацию. Прикрепление плазменного ФВ стабилизирует молекулу фактора VIIIС и защищает ее от протеолитической инактивации [9].

#### Взаимосвязь стресса, дисфункции эндотелия и содержания ФВ

При воздействии стрессоров происходит активация гипоталамо-гипофизарного нейро-секреторного аппарата. Увеличение продукции АКТГ сопровождается повышением продукции и высвобождения из надпочечников глюкокортикоидов, минералокортикоидов и катехоламинов, которые вызывают ряд эффектов в органах-мишенях. Глюкокортикоиды и минералокортикоиды обуславливают преимущественно синтаксические адаптивные реакции, катехоламины — кататаксические. Эффекты катехоламинов в зависимости от наличия соответствующих адренергических рецепторов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Эффекты, обусловленные стимуляцией различных адренергических рецепторов (по данным А. Ш. Зайчика, Л. П. Чурилова, 2008)

$\alpha$ -адренорецепторы	$\beta_1$ -адренорецепторы	$\beta_2$ -адренорецепторы
Вазоконстрикция, кроме коронарных сосудов	Положительный хронотропизм	Вазодилатация, включая коронарный бассейн
Расширение зрачка, расслабление цилиарной мышцы. Аккомодация к зрению вдаль	Положительный инотропизм	Подавление моторики ЖКТ
Подавление моторики ЖКТ	Липолиз в адипоцитах	Гликогенолиз
Пиломоторный рефлекс	Калоригенный эффект	Расслабление мочевого пузыря, матки
Липолиз бурого жира	Стимуляция секреции ряда пептидных гормонов	Бронходилатация, угнетение продукции бронхиальной слизи
Хоуминг лимфоцитов в костный мозг	Положительный дромотропный эффект	Калоригенный эффект
Проагрегантный эффект	Снижение продукции ренина	Стимуляция секреции пептидных гормонов
Обратный захват катехоламинов	Аритмогенный эффект	Активация рениновой системы
Запирание сфинктеров кишечника, мочевого пузыря, эякуляция, сокращение матки		Выход K <sup>+</sup> в кровь из гепатоцитов

Кортизол и его производные стимулируют преимущественно катаболические процессы:

снижение синтеза белка, контринсулярный эффект, перmissive эффект в отношении

липолитических гормонов в адипоцитах, лимфоцитолитиз. Анаболические эффекты кортизола весьма специфичны: стимуляция синтеза соматотропного гормона, липокортина, индукция гликогеносинтеза и процессов синтеза в печени [10].

Общими эффектами для катехоламинов и глюкокортикоидов являются: увеличение внутриклеточного содержания ионов  $Ca^{2+}$ , мобилизация энергетических и структурных ресурсов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение реабсорбции катионов Na, экскреция катионов K. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и электролитного баланса сопровождаются гемодинамической перестройкой, изменениями реологических параметров крови и функционального состояния сосудов.

Сосуды, имеющие  $\alpha$ -адренорецепторы, спазмируются, в сосудах, имеющих  $\beta_2$ -адренорецепторы, происходит вазодилатация. Адренергическая стимуляция приводит к увеличению значений ряда показателей гемодинамики: объема циркулирующей крови, артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов [11, 12, 13]. В настоящее время известно, что выраженность эндотелий-опосредованных гемодинамических изменений у здоровых добровольцев в ответ на стрессорное воздействие (стимуляция электричеством, помещение ступни в холодную воду, вынужденная сосредоточенность, рассказ о собственном негативном опыте) является различной, что обусловлено различиями в реактивности эндотелия сосудов. Так, общее периферическое сопротивление сосудов в группе людей с низкими значениями реактивной эндотелий-опосредованной артериальной дилатации в 2 раза выше, чем значения аналогичного показателя в группе людей с высокими значениями эндотелий-опосредованной артериальной дилатации [14]. Изменения гемодинамики при стрессе обусловлены не только изменениями просвета сосудов, но и повышением концентрации компонентов свертывающей системы крови: у пациентов, перенесших острый стресс (абстиненция, избыточное употребление кофеина, тяжелые физические нагрузки), концентрация норадреналина прямо коррелирует с содержанием D-димеров и фибриногена (P. Wirtz et al., 2009). Повышение содержания антигенов ФВ и D-димеров в крови связано со стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов: концентрация прокагулянтов повышается в ответ на введение агонистов  $\beta$ -адренорецепторов и снижается до нормальных значений при приеме  $\beta$ -блокаторов (R. von Kanel et al., 2002).

Повышение прокагулянтной активности крови приводит к изменению значений ее реологических параметров: вязкости, скорости кровотока, касательного напряжения и др. Ка-

сательное напряжение (напряжение сдвига, shear stress) является одним из реологических параметров, регулирующим состояние эндотелия сосудов. Повышение касательного напряжения выше  $50 \text{ дин/см}^2$  увеличивает экспрессию NOS-1 и NOS-2 в клетках эндотелия, что сопровождается повышением продукции NO, который индуцирует оксидантный стресс и инициирует апоптоз эндотелиоцитов. Выраженность апоптотических изменений в условиях высокого касательного напряжения прямо коррелирует с локальной внутриклеточной концентрацией липопротеидов низкой плотности [15]. Снижение касательного напряжения до  $10 \text{ дин/см}^2$  и менее сопровождается изменением проницаемости эндотелия для отдельных веществ: увеличивается потребление воды, альбуминов, липопротеидов низкой плотности, уменьшается количество митотически делящихся клеток эндотелия (прогениторные эндотелиальные клетки). При культивировании клеток эндотелия в условиях касательного напряжения от  $0,2$  до  $3,6 \text{ дин/см}^2$  количество митозов снижается более чем в 2 раза по сравнению с контрольными образцами (C. Warboys et al., 2010). Снижение касательного напряжения до  $2,5 \text{ дин/см}^2$  вызывает изменения экспрессии генов: активируется синтез факторов гемостаза, интерлейкинов, молекул адгезии, снижается синтез антикоагулянтных факторов, блокируется продукция NO [16, 17]. При отклонениях от нормы (повышении или снижении) касательного напряжения увеличивается продукция ЦОГ-1 (C. Potter et al., 2011).

Все описанные изменения несут в себе как адаптивные, так и повреждающие эффекты. Повреждающими эффектами являются: перегрузка клеток эндотелия ионами  $Ca^{2+}$ , повреждение клеточных мембран, истощение энергетических ресурсов, ишемическое повреждение тканей за счет вазоспазма, избыточная пролиферативная активность на фоне иммунодефицита [18]. Одним из следствий описанных выше повреждающих эффектов является развитие дисфункции эндотелия, который высокочувствителен к воздействию стресса. Так, признаки дисфункции эндотелия можно наблюдать у здоровых людей после стандартного 24-часового дежурства: повышение систолического и диастолического артериального давления, снижение эндотелиально-опосредованной вазодилатации, в том числе после приема нитроглицерина [19].

Влияние хронического стрессорного воздействия на развитие сосудистой патологии еще более выражено: даже у подростков, регулярно испытывающих стресс, выявляются субклинические проявления кардиоваскулярных заболеваний, сопровождающиеся качественными изменениями реактивности сосудов [20].

Стресс-ассоциированные нарушения происходят не изолированно, а параллельно и с взаимным влиянием друг на друга: появляются качественно новые системные связи. Существование данных систем, так называемый «структурный след», обусловлено нейрональной пластичностью и изменениями экспрессии генов [21].

Повреждающие эффекты, возникающие в результате эндотелиальной дисфункции, формируют порочные круги. Так, известно, что локальные нарушения кровообращения сопровождаются изменением экспрессии генов и, как следствие, изменением концентрации и активности конечных пептидов: например, у пациентов, страдающих острым коронарным синдромом, обнаруживается повышение активности (на 36 %) и содержания антигенов ФВ (в 2,4 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами [22]. В изолированных клеточных культурах человеческого эндотелия в буфере с высоким содержанием ионов  $Ca^{2+}$  уже через 15 минут наблюдается экзоцитоз гиперадгезивных УГМ-ФВ из телец Вейбелла-Пеллеяда, причем экспрессия РНК мономеров ФВ в 100 раз превышает таковую у ADAMTS13 [23]. При выходе значений касательного напряжения за пределы физиологической нормы наблюдается повышение экспрессии и усиление высвобождения ФВ, что сопровождается увеличением адгезии тромбоцитов и нейтрофилов [24]. Все упомянутые изменения сопряжены с изменением гидродинамических и реологических свойств крови: повышением вязкости, замедлением регионарного кровотока, вероятностью возникновения локальных турбулентностей.

Сведения о роли ФВ в патологических процессах при эндотелиальной дисфункции стали предпосылками формирования интереса у исследователей для использования данного белка в качестве маркера сосудистых нарушений. По данным современной литературы, повышение концентрации ФВ ассоциировано с риском возникновения сосудистых заболеваний ( $RR \approx 1,5$ ), риском развития неблагоприятного исхода (тромбоз, инфаркт, летальный исход) при наличии сосудистой патологии, а высокая концентрация ФВ сохраняется на протяжении нескольких месяцев после инфаркта миокарда или острых нарушений мозгового кровообращения [26–29].

### Заключение

Таким образом, дисфункция эндотелия является одним из ведущих патогенетических звеньев в формировании стресс-ассоциированных сосудистых заболеваний. При стресс-ассоциированной эндотелиальной дисфункции выявляются гемореологические изменения, повышение внутриклеточного содержания  $Ca^{2+}$ , активация синтеза простагландинов. Данные физи-

ко-химические и молекулярно-генетические нарушения сопровождаются увеличением экспрессии и экзоцитоза ФВ, который может принимать участие в формировании порочных кругов за счет изменения реологических свойств крови и влияния на генетическую регуляцию эндотелий-опосредованной вазодилатации.

Комплексная оценка состояния функций эндотелия сосудов при стрессе до формирования морфологических изменений может являться важным компонентом для профилактики развития сосудистой патологии. Определенная концентрация фактора Виллебранда в сыворотке крови потенциально может быть использовано как диагностический маркер дисфункции эндотелия сосудов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Drapeau, A. Epidemiology of Psychological Distress / A. Drapeau, A. Marchand, D. Beaulieu-Prévost // *Mental Illnesses — Understanding, Prediction and Control* / L. L'Abate [et al.]; edited by L. L'Abate — Rijeca, Croatia: InTech, 2011. — Ch. 6. — P. 105–123.
2. Von Känel, R. Psychosocial stress and cardiovascular risk — current opinion / R. von Känel // *Swiss Med Wkly*. [Electronic resource] — Switzerland. — 2012. — № 142. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.4414/sm.w.2012.13502> — Дата доступа: 25.02.2012.
3. Chronic Stress and the Development of Early Atherosclerosis: Moderating Effect of Endothelial Dysfunction and Impaired Arterial Elasticity / N. Chumaeva [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2009. — № 6. — P. 2934–2949.
4. Lip, Y. H. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? / H. Y. Lip, A. Blann // *Cardiovascular Research*. — 1997. — № 34. — P. 255–265.
5. The evaluation of the endothelium: recent concepts / A. Blann [et al.] // *LI Reunión Nacional de la AEHN y XXV Congreso Nacional de la SEH. Simposios; hematologica/edición española*. — 2009. — № 94 (Extra 1). — P. 147–166.
6. VWF von Willebrand factor [Homo sapiens] // *The National Center for Biotechnology Information. Genome*. [Electronic resource]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7450>. — Дата доступа: 25.02.2012.
7. VWF von Willebrand factor [Homo sapiens] // *The National Center for Biotechnology Information. Protein*. [Electronic resource]. — 2012. — Режим доступа: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_000543.2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_000543.2). — Дата доступа: 25.02.2012.
8. Mechanism of von Willebrand factor scissile bond cleavage by a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) / Y. Xiang [et al.] // *Blood*. — 2011. — № 118. — P. 3212–3221.
9. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. — Минск: Бел. наука, 2009. — С. 48–50.
10. Тепермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: пер. с англ. / Дж. Тепермен, Х. Тепермен. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
11. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease: Pathophysiological Links / C. Noel Bairey Merz [et al.] // *Behav. Med.* — 2002. — № 27(4). — P. 141–147.
12. Effects of nonspecific  $\beta$ -adrenergic stimulation and blockade on blood coagulation in hypertension / R. von Känel [et al.] // *J Appl Physiol*. — 2003. — № 94 — P. 1455–1459.
13. Anticipatory Cognitive Stress Appraisal and the Acute Procoagulant Stress Response in Men / P. H. Wirtz [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 2006. — № 68. — P. 851–858.
14. Endothelial Function and Hemodynamic Responses During Mental Stress / A. Sherwood [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 1999. — № 61. — P. 365–370.
15. Cancel, L. M. The role of apoptosis in LDL transport through cultured endothelial cell monolayers / L.M. Cancel, J.M. Tarbell // *Atherosclerosis*. — 2010. — № 208. — P. 335–341.
16. Tarbell, J. M. Shear stress and the endothelial transport barrier / J. M. Tarbell // *Cardiovascular Research*. — 2010. — № 87. — P. 320–330.
17. Chiu, J. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives / J. Chiu, S. Chien // *Physiol Rev*. — 2011. — № 91. — P. 327–387.

18. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции / Под ред. Б. Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 220–339.
19. Endothelial dysfunction in Cardiologists after 24 hours on call / R. Garcia-Fernandez [et al.] // Rev Esp Cardiol. — 2002. — № 55(11). — P. 1202–1204.
20. Low, C. A. Chronic Life Stress, Cardiovascular Reactivity, and Subclinical Cardiovascular Disease in Adolescents / C. A. Low, K. Salomon, K. A. Matthews // Psychosomatic Medicine. — 2009. — № 71. — P. 927–931.
21. Меерсон, Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон. — М.: Наука, 1981. — 279 с.
22. Von Willebrand Factor and Oxidative Stress Parameters in Acute Coronary Syndromes / Z. Koprivica [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2011. — Vol. 2011. — P. 1–11.
23. Endothelial cell ADAMTS-13 and VWF: production, release, and VWF string cleavage / N. A. Turner [et al.] // Blood. — 2009. — № 114. — P. 5102–5111.
24. Neutrophil granulocyte-dependent proteolysis enhances platelet adhesion to the arterial wall under high-shear flow / N. Wohnner [et al.] // J Thromb Haemost. — 2010. — № 8(7). — P. 1624–1631.
25. Von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation / B. Petri [et al.] // Blood. — 2010. — № 116. — P. 4712–4719.
26. Thompson, S. G. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris / S. G. Thompson // N Engl J Med. — 1995. — № 332. — P. 635–641.
27. Blann, A. Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease / A. Blann // Br J. Biomed Sci. — 1993. — № 50(2). — P. 125–134.
28. High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke: The Rotterdam Study / R. G. Wieberdink [et al.] // Stroke. — 2010. — P. 2151–2156.
29. Nieswandt, B. The smaller, the better: vWF in stroke / B. Nieswandt, G. Stoll // Blood. — 2010. — № 115. — P. 1477–1478.

Поступила 07.03.2012

УДК 616.711-073.48

## СОНОГРАФИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ЗАДНЕГО ОПОРНОГО КОМПЛЕКСА НА УРОВНЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА: ТОПОГРАФО- АНАТОМИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. М. Юрковский<sup>1</sup>, О. И. Аникеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер

*Цель исследования:* определить наиболее удобные для использования при сонографии поясничного отдела позвоночника анатомо-топографические ориентиры, а также выделить варианты анатомического строения поясничного отдела позвоночника, потенциально способные повлиять на эффективность сонографической экспертизы структур заднего стабилизирующего комплекса.

*Материал исследования:* проанализированы публикации, содержащие информацию о вариантной анатомии поясничного отдела позвоночника, размещенные в англоязычных ресурсах PubMed, а также в ряде русскоязычных изданий

*Результаты.* Определены наиболее удобные для сонографической экспертизы поясничного отдела позвоночника анатомо-топографические ориентиры. Выделены варианты анатомического строения, потенциально способные повлиять на эффективность сонографической экспертизы структур заднего стабилизирующего (опорного) комплекса.

*Заключение.* Требуется доработка методики сонографического исследования структур заднего стабилизирующего комплекса с учетом топографо-анатомической вариабельности поясничного отдела позвоночника.

**Ключевые слова:** сонография, поясничный отдел позвоночника.

## SONOGRAPHIC OF THE POSTERIOR LIGAMENTOUS COMPLEX AT LUMBAR: TOPOGRAFO-ANATOMIC AND METHODOLOGICAL ASPECTS

A. M. Yurkovskiy<sup>1</sup>, O. I. Anikeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Oncological Clinic

*Purpose:* to define the most convenient for use at ultrasound of lumbar spin anatomic-topographical reference points, and also to allocate variants of the anatomic structure, potentially capable to affect for efficiency ultrasound examinations of structures of posterior ligamentous complex.

*Materials and methods:* the publications containing the information on alternative anatomy of lumbar spin, found out in English-speaking resources PubMed, and also Russian-speaking editions are analysed

*Results.* The most convenient are defined for ultrasound examinations of lumbar spin anatomic-topographical reference points, potentially capable to affect variants of the anatomic structure are allocated for efficiency ultrasound examinations of a posterior ligamentous complex.

*Conclusion.* Completion methodically ultrasound researches of frames of back stabilising complex taking into account the expressed topografo-anatomic variability of lumbar department of a column is required.

**Key words:** ultrasound imaging, lumbar spin.

### Ведение

Диагностика патологических изменений позвоночника предполагает наличие четких пред-

ставлений относительно анатомо-топографических особенностей структур, составляющих позвоночно-двигательный сегмент (ПДС) и представляю-

шего собой своеобразный анатомо-функциональный комплекс, состоящий из межпозвонкового диска, двух смежных позвонков, соответствующих связок, суставов, сосудов и отходящих от спинного мозга спинномозговых нервов [1]. Стабильность ПДС обеспечивается передними и задними стабилизирующими комплексами. Передний стабилизирующий комплекс образуется фиброзным кольцом межпозвонковых дисков, передней и, в меньшей степени, задней продольными связками. Задний стабилизирующий (опорный) комплекс или иначе — задний комплекс связок (ЗСК) формируется из надостистых, межостистых, желтых связок и суставных сумок дугоотростчатых суставов [2, 3]. ЗСК играет важную роль в обеспечении стабильности поясничного отдела позвоночника [2, 3, 4]. Например, биомеханический вклад межостистой связки в обеспечение стабилизирующего эффекта при сгибании оценивается в 11,3 %, надостистой — в 14 %, желтых — в 24,7 %, дугоотростчатых суставов — в 14,2 % [4]. Помимо этого дугоотростчатые суставы в норме несут от 16 до 25 % осевой (компрессионной) нагрузки [1].

Чаще всего диагностика патологических изменений этих структур осуществляется с использованием рентгеновских методов и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3, 5]. Однако рентгеновские методы не всегда информативны при поражении ЗСК (чувствительность — 52 %, специфичность — 66,7 %) [3], а МРТ — не всегда доступна или же не всегда применима (из-за наличия противопоказаний) [3]. Что же касается сонографии, то метод в некоторых случаях может рассматриваться как альтернатива МРТ (например, при повреждении комплекса надостистая/межостистая связки) [3, 5, 6]. И основания для такого вывода есть: чувствительность сонографии при повреждении комплекса надостистая/межостистая связки по разным данным соответствует уровню от 83,3 [5] до 99 % [6], специфичность — от 75 [6] до 93,8 % [5], положительная прогностическая ценность — от 61 [6] до 83,3 % [5], отрицательная — от 93,8 [5] до 99 % [6].

Но есть проблема. И заключается она в том, что менее выраженные, но тем не менее влияющие на стабилизирующую функцию ЗСК изменения при сонографии могут быть не замечены, если не учитывать вариабельность поясничного отдела позвоночника и использовать упрощенные подходы вроде тех, которые имеют место при проведении перидуральной анестезии, дискографии или же блокады дугоотростчатых суставов (когда требуется лишь визуальное сопровождение диагностических и/или лечебных манипуляций) [7], потому как для адекватной оценки эхо-структуры ЗСК

(при отсутствии грубых повреждений) требуется более качественное отображение зоны интереса. А это в условиях ограниченного доступа к некоторым структурным элементам ЗСК возможно лишь при знании вариантной анатомии поясничного отдела позвоночника [8, 9]. Однако именно этому вопросу в публикациях, где рассматриваются различные аспекты применения сонографии для визуализации ЗСЛ, должного внимания не уделяется.

#### **Цель исследования**

Определить наиболее удобные для использования при сонографии поясничного отдела позвоночника анатомо-топографические ориентиры, а также выделить варианты анатомического строения поясничного отдела позвоночника, потенциально способные повлиять на эффективность сонографической экспертизы структур заднего стабилизирующего (опорного) комплекса.

#### **Материал и методы**

Проанализированы публикации, содержащие информацию о вариантной анатомии элементов позвоночного столба, и в частности, заднего опорного комплекса, размещенные в англоязычных ресурсах PubMed (U. S. National Library of Medicine), а также в ряде рецензируемых русскоязычных изданий.

#### **Результаты и обсуждение**

##### **Топографические ориентиры**

Положение пациента зависит от тех задач, которые необходимо решить при помощи сонографии. При проведении люмбальной пункции пациент либо сидит, либо его укладывают на бок [9]. При исследовании ЗСК пациент лежит либо на животе, либо на боку.

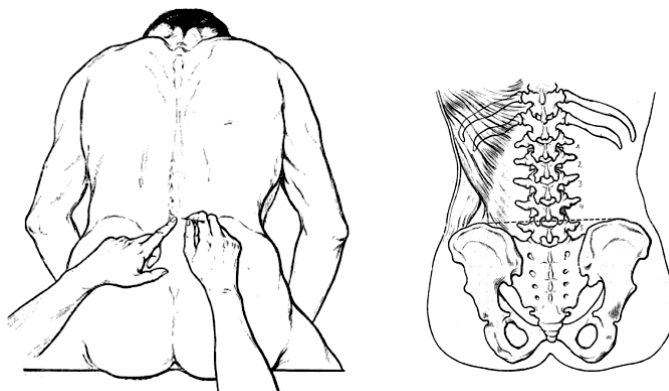
Выпрямление поясничного лордоза создает условия для лучшей визуализации структур ЗСК. Однако необходимость в этом возникает лишь при наличии выраженного лордоза, инцидентность которого имеет тенденцию увеличиваться с возрастом. Так, по данным С. Х. Хаджимуратовой и П. Л. Жаркова (2010), величина поясничного лордоза и у мужчин, и у женщин имеет тенденцию к постепенному увеличению: от 49,50 (17–30 лет) до 65,50 (61–70 лет) — у мужчин и от 59,00 (17–30 лет) до 69,00 (51–70 лет) — у женщин. Причем наибольший вклад в формирование поясничного лордоза вносят сегменты LIV–LV и LV–SI [10].

Выпрямления лордоза можно добиться: 1) подкладывая под живот валик (если это положение — лежа на животе), 2) приводя голову и колени к грудной клетке (если это положение — лежа на боку), 3) сгибаясь вперед (если это положение — сидя). Кстати, последний вариант предпочтителен для тучных пациентов.

Описание выявленных изменений целесообразно «привязывать» к определенному уровню, определить который можно при помощи сле-

дующих ориентиров: горизонтальной линии (рисунк 1), проходящей через наивысшие точки подвздошных гребней (по одним источникам —

линия Jacoby, по другим — Tuffier) [11]; линии, соединяющей верхние задние подвздошные ости; поперечных отростков LIII; позвонка LV.



**Рисунок 1 — Горизонтальная линия, проходящая через наивысшие точки подвздошных гребней (по Т. Tuffier, 1990)**

Относительно надежности каждого отдельно взятого ориентира единого мнения, к сожалению, нет. По секционным данным N. Shiraishi и G. Matsumura (2006), линия Jacoby-Tuffier только в 75 % оказалась в промежутке между верхним краем тела LIV и нижним краем тела LV, в остальных случаях — либо выше (краниальнее нижнего края LIII в 2,1 % по одним данным [12] и в 3,7 % — по другим [13]), либо ниже.

Не противоречат секционным данным и данные рентгенспондилографии. По данным R. Chakraverty с соавт (2007), линия Jacoby-Tuffier в 86,7 % случаев соответствует уровню LIV — LIV-LV [14]. По данным P. Wattanangkorn и K. Lakchayapakorn, эта линия чаще всего проходит между верхней половиной остистого отростка LIV и нижней половиной остистого отростка LV, причем наиболее часто на уровне нижней половины остистого отростка LIV (37,41 %) и межостистого промежутка LIV-LV (27,78 %) [15].

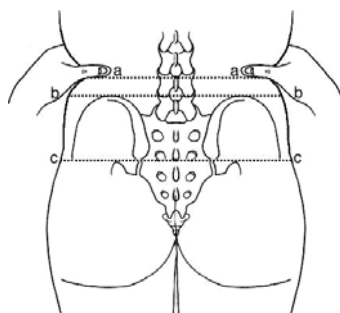
Не отмечено и существенных гендерных различий. Линия Jacoby-Tuffier у мужчин соответствовала уровню средней трети остистого отростка LIV в 32,7 %, межостистому промежутку LIV-LV — в 25 %, нижней трети остистого отростка LIV — в 17,3 %. У женщин эта линия соответствовала уровню LIV-LV в 39,6 %, остистому отростку LV (на уровне верхней трети) — в 20,8 %, средней трети остистого отростка LV — в 18,8 % [16].

Соответствие линии Jacoby-Tuffier определенным позвоночным сегментам может изменяться при разгибании и сгибании. Так, по данным N. Shiraishi, G. Matsumura (2006), линия Jacoby в положении экстензии чаще всего соответствовала средней трети остистого отростка LIV у мужчин и межостистому промежутку LIV-LV у женщин. В нейтральном положе-

нии эта линия также соответствовала средней трети остистого отростка L4 у мужчин и межостистому промежутку LIV-LV у женщин. В положении флексии линия соответствовала межостистому промежутку LIV-LV и у тех, и у других. По отношению к телам позвонков линия Jacoby-Tuffier чаще всего пересекала межпозвоночный промежуток LIV-LV у мужчин и верхнюю треть тела позвонка LV у женщин. В нейтральном положении линия пересекала нижнюю треть тела позвонка LIV у мужчин и верхнюю треть тела позвонка LV у женщин. В положении флексии линия соответствовала верхней трети тела позвонка LV у мужчин и верхней трети тела LV или нижней трети тела LIV у женщин [16].

Кроме влияния положения тела на взаимоотношения Jacoby-Tuffier с определенными ПДС, ошибки могут возникнуть и при физикальном обследовании. По данным С. R. Broadbent с соавт. (2000), правильная идентификация уровня позвоночника на основании пальпаторных данных была отмечена только в 29 % случаев, причем в 51 % идентифицированный уровень был на один промежуток выше реального [17]. С этими результатами согласуются и данные R. Chakraverty с соавт. (2007), в соответствии с которыми пальпаторно идентифицированная линия Jacoby соответствовала более высоко расположенным сегментам (LIII или LIII-LIV) в 77,3 % случаев (рисунк 2), причем это отмечалось чаще у женщин, чем у мужчин (85,7 и 61,5 % соответственно) [14].

Целесообразно использовать помимо линии Jacoby-Tuffier еще и заднюю межкостевую линию (рисунк 2), которая в большинстве случаев соответствует остистым отросткам SI (в 44 %) [14] или же SII (по одним данным в 51 % [14], по другим — в 81 % [18]).



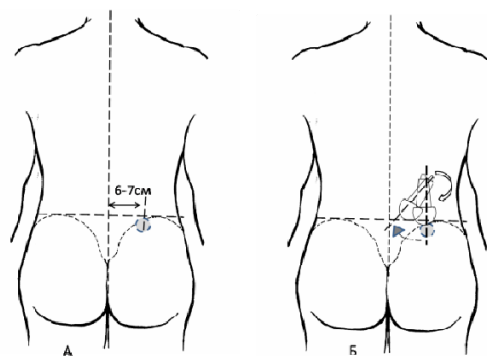
**Рисунок 2 — Дорсальные топографические ориентиры:**  
**a — положение линии Jacoby-Tuffier при пальпаторной идентификации; b — положение линии Jacoby-Tuffier при идентификации лучевыми методами; c — задняя межпозвоночная линия (по R. Chakraverty с соавт., 2007)**

Наличие переходных позвонков также сказывается на точности идентификации линии Jacoby-Tuffier: при сакрализации эта линия соответствует промежутку от LV до межпозвоночного диска LIII–LIV, при люмбализации — от межпозвоночного диска LV–SI до середины LIV [19]. Кроме того, К. Т. Snider и соавт. (2008) отметили и такую особенность: субъекты, у которых линия Jacoby-Tuffier соответствовала LIV, имели более высокий рост, чем те, у кого эта линия была на уровне LV [20].

У беременных линия Jacoby-Tuffier, определенная пальпаторно, также соответствовала более высокому уровню — примерно LII–LIII (диапазон от LI–LII до LIV–LV) по одним данным у всех беременных [21], по

другим — в 54 % случаев уровню LIII или LIII–LIV и в 27 % случаев — LII–LIII и выше [22] (и в том и в другом исследовании в качестве метода верификации использовалась сонография). У детей (по данным S. J. Tame с соавт., 2003) линия Jacoby-Tuffier соответствует уровню LIV–LV [23].

Вероятность ошибки при определении уровня позвоночника можно уменьшить, используя в качестве ориентира подвздошно-поясничную связку. Данная связка отходит от поперечных отростков LV (изредка частью волокон от LIV) и прикрепляется к вентро-краниальной части tuberositas iliaca [24]. Ориентировочно это в 6–7 см от линии, проведенной по остистым отросткам (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Ориентировочное положение места прикрепления ППС в вентро-краниальной части крыла подвздошной кости: А — горизонтальная пунктирная линия, соответствующая уровню LIV–LV, Б — траектория движения датчика**

На сонограмме подвздошно-поясничная связка определяется в виде экзогенной линейной структуры, имеющей фибриллярную текстуру, поперечное сечение до 7 мм и длину 10–20 мм (иногда бывает и больше) [25].

Кроме подвздошно-поясничной связки в качестве ориентира могут быть использованы и поперечные (реберные) отростки поясничных позвонков, точнее — феномен нарастания их длины от ThXII по направлению к LIII и последующим ее уменьшением от LIII по направлению к LV.

Согласно G. D. Cramer с соавт. (2005), расстояние между концами поперечных отростков у LI значительно больше, чем у ThXII, у LII больше, чем у LI, а у LIII больше, чем у LII и у LIV/ LV [26]. Именно эту особенность (то есть наличие у LIII наибольших по длине поперечных отростков) К. J. Chin с соавт. (2011) предлагает использовать для идентификации LIII [27]. Правда, использование данного признака может стать проблематичным в случае наличия рудиментарных или добавочных ребер.



Однако на уровне поясничного отдела позвоночника такая аномалия если и бывает, то, как правило, на уровне LI [26, 28] и крайне редко — на уровне LII–LIII [28]. Проецируются концы поперечных отростков примерно в 5 см от линии остистых отростков [26] и каких-либо проблем с их визуализацией не возникает.

Исследование удобно начинать с уровня, соответствующего задней межпозвонковой линии, то есть с уровня SI–SII. Обычно SII — это наиболее выступающая часть крестца [26]. Что же касается остистого отростка SI, то он может в 10–24 % случаев не определяться. В отличие, кстати, от остистого отростка LV, недоразвитие которого отмечается лишь в 1,2–1,5 % случаев [28]. Правда, это не делает его более подходящим ориентиром, потому как пальпаторная идентификация остистого отростка LV (также как и LIV) часто затруднена [26].

Дальнейшее сканирование проводится в плоскостях, близких к сагиттальной, аксиальной и фронтальной. Выбор плоскости сканирования зависит от цели, с которой применяется сонография. Так, при сонографическом сопровождении пункций предпочтение отдается плоскостям, близким к сагиттальной, потому как их использование в большинстве случаев обеспечивает визуализацию зон, представляющих интерес для пункции [7, 29]. Аксиальные плоскости для таких целей менее пригодны [7, 27]. Обусловлено это чрезвычайной вариабельностью пространственного положения, размеров и формы суставных отростков (обычно это уровень LIV–LV) [7, 30].

#### **Основные анатомо-морфологические особенности связок заднего стабилизирующего комплекса**

Надостистая связка представляет собой непрерывный тяж, идущий по верхушкам остистых отростков позвонков. Состоит из трех слоев: поверхностного, срединного и глубокого. Поверхностный слой является подкожным и состоит из продольно идущих коллагеновых волокон, последовательно соединяющих 3–4 остистых отростка (этот слой не представлен на более низких уровнях поясничного отдела позвоночника). Средний слой имеет толщину около 1 мм и состоит из переплетения сухожильных волокон дорсального листка тораколумбальной фасции и апоневроза *m. longissimusthoracis*. Глубокий слой состоит из сухожильных волокон, идущих от апоневроза *m. longissimusthoracis*. Приблизительно у 22 % людей эта связка заканчивается на уровне остистого отростка LIII, у 73 % — на уровне остистого отростка LIV, у 5 % людей — между остистыми отростками LIV–LIV и полностью отсутствует на уровне остистых отростков LV–SI [8].

Межостистые связки — это связки, соединяющие смежные остистые отростки. Волокна этих связок имеют своеобразное строение и

пространственную ориентацию. Выделяют три части: 1) вентральную, формирующуюся волокнами, идущими от дорсального края желтых связок к передней половине каудальной поверхности вышерасположенного остистого отростка; 2) среднюю, состоящую из волокон, идущих от передней половины краниальной поверхности нижерасположенного остистого отростка к каудальной поверхности задней половины вышерасположенного остистого отростка; 3) дорсальную, состоящую из волокон, отходящих от краниальной поверхности задней половины нижерасположенного остистого отростка, огибающих вышележащий остистый отросток и участвующих в формировании надостистой связки. Вентрально (то есть ближе к желтым связкам) межостистая связка разделена на две половины, промежуток между которыми заполнен жировой клетчаткой (дорсально этого деления нет) [8].

Величина межостистых промежутков зависит от возраста и уровня ПДС. В норме разница в величине межостистого промежутка между смежными уровнями не превышает 7 мм, хотя иногда бывает и больше — до 10 мм [31].

Желтые связки — наиболее отдаленные от поверхности кожи структуры ЗКС (в среднем расстояние от поверхности кожи до желтой связки  $44,6 \pm 7,3$  мм, у беременных женщин —  $49,5 \pm 8,1$  мм) [32]. Имеются поверхностный и глубокий слои, состоящие из эластических (80 %) и коллагеновых (20 %) волокон. Соединяет связка внутренние поверхности и нижний край дуги вышележащего позвонка с наружной поверхностью и верхним краем дуги нижележащего позвонка, образуя вместе с дугами позвонков заднебоковые стенки позвоночного канала [8]. Наибольшей длины и толщины желтые связки достигают в поясничном отделе (LIV–LV и LV–SI) [8, 33, 34]. Согласно относительно того, что считать утолщением связки, а что нормой, пока нет [8, 33]. Впрочем, сонографию для диагностики этой патологии пока не используют.

Дугоотростчатые суставы — наименее удобный для сонографического исследования компонент ЗКС. Суставные сумки этих суставов имеют своеобразную капсульную структуру: в задне-латеральных отделах — типичная фиброзная капсула (толщиной примерно 1 мм), прикрепляющаяся у края суставного хряща и образующая в нижнем и верхнем отделах карманы со свободной складкой; в передне-верхне-медиальном отделе — желтая связка, вплетающаяся в фиброзную капсулу. Кроме того, дорсально капсула укреплена волокнами сухожилия многораздельной мышцы (часть волокон сливаются с фиброзной капсулой, предотвращая развитие импиджмента). Суставная полость содержит 1–2 мл синовиальной жидкости и располага-

ется соответственно положению и направлению суставных поверхностей. В суставе имеется жировая подушка и волокнисто-жировые менискоиды [1, 35]. Внутрисуставная жировая ткань соприкасается с внекапсулярной жировой тканью через маленькие отверстия, находящиеся в области полюсов капсулы [1].

Проецируются дугоотростчатые суставы медиальнее сосцевидных отростков — примерно на один палец (менее 2 см) от линии остистых отростков [26]. Особенностью сонографического паттерна дуготростчатых суставов является то, что он может существенно отличаться не только при сравнении разных уровней, но даже и в пределах одного ПДС [1, 35]. Данный феномен объясняется чрезвычайной вариабельностью размеров, формы и пространственного положения суставных отростков. При этом одной из самых распространенных аномалий (у 33 %) является аномалия тропизма (расположение в разных плоскостях правой и левой пар фасеток). Другие аномалии бывают либо редко — 0,3–0,5 %, (фрагментация нижних суставных отростков), либо крайне редко (отсутствие суставного отростка) [28, 30].

Суставные фасетки у взрослых находятся в большинстве случаев в плоскости, близкой к сагиттальной [35]. У детей таковыми они становятся лишь в препубертатном периоде (при этом плоскость фасеток меняется с изначально коронарной на сагиттальную) [28, 30, 36]. У девочек этот процесс завершается, судя по данным Y. M. Masharawic соавт. (2009), к 12 годам, у мальчиков — позже [36].

Применительно к дуготростчатым суставам сонография используется лишь в качестве метода навигации — при проведении блокад [7]. Об ином, более широком применении сонографии данных пока нет.

### Заключение

Несмотря на топографо-анатомическую вариабельность поясничного отдела позвоночника, возможность точной идентификации уровня ПДС все же существует, правда, при условии использования нескольких взаимодополняющих топографических ориентиров. При этом качественная визуализация структур заднего стабилизирующего комплекса возможна лишь при знании их вариантной анатомии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Giles, G. F.* Clinical anatomy and management of low back pain / G. F. Giles, K. P. Singer. — Oxford.: Butterworth-Heinemann, 1997. — Vol. 1. — P. 49–172.
2. A new classification of thoraco-lumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex and neurologic status / A. R. Vaccaro [et al.] // *Spine*. — 2005. — Vol. 30. — P. 2325–2333.
3. *Gallardo-Guzman, M.* Correlacion ecografica-quirurgica de las lesiones de los ligamentos supraespinosos e interespinosos / M. Gallardo-Guzman, R. Rios-Tellez, S. Anaya-Vallejo // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.* — 2007. — Vol. 45, № 1. — P. 75–81.

4. *Gillespie, K. A.* Biomechanical role of lumbar spine ligaments in flexion and extension: determination using a parallel linkage robot and a porcine model / K. A. Gillespie, J. P. Dickey // *Spine*. — 2004. — Vol. 29, № 11. — P. 1208–1216.
5. Ultraschall zur Beurteilung des posterioren Ligamentkomplexes bei thorakolumbalen Wirbelsaenlenfrakturen / F. Scotti [et al.] // *Der Radiologe*. — Vol. 50, № 12. — P. 1132–1140.
6. Is there a way to diagnose spinal instability in acute burst fractures by performing ultrasound? / T. Vordemvenne [et al.] // *Eur. Spine J.* — 2009. — Vol. 18. — P. 964–971.
7. *Narouze, S. N.* Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management / S. N. Narouze. — New York: Springer, 2011. — P. 99–102.
8. *Юрковский, А. М.* Связки, соединяющие дуги и остистые отростки позвонков: анатомический базис для лучевого диагноста / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 2. — С. 13–24.
9. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill / J. M. Boon [et al.] // *Clinical anatomy*. — 2004. — Vol. 17. — P. 544–553.
10. *Хаджимуратова, С. Х.* Нормальная форма поясничного отдела позвоночника у мужчин и женщин по данным рентгенограмметрии / С. Х. Хаджимуратова, П. Л. Жарков // *Мед. визуализация*. — 2010. — № 1. — С. 66–69.
11. *Tuffier, T.* Anesthésie médullaire chirurgicale par injection sous-arachnoïdienne lombaire de cocaine; technique et results / T. Tuffier // *Sem. Med.* — 1900. — Vol. 20. — P. 167–169.
12. *Shiraishi, N.* What is the true location of Jacoby's line? / N. Shiraishi, G. Matsumura // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* — 2006. — Vol. 82, № 4. — P. 111–116.
13. *Render, C. E.* The reproducibility of the iliac crest as a marker of lumbar spine level / C. E. Render // *Anaesthesia*. — 1996. — Vol. 51. — P. 1070–1071.
14. *Chakraverty, R.* Which spinal levels are identified by palpation of the iliac crests and the posterior superior iliac spines? / R. Chakraverty, P. Pynsent, K. Isaacs // *J. Anat.* — 2007. — Vol. 210. — P. 232–236.
15. *Wattanaruangkwit, P.* The position of the lumbar vertebrae in relation to the intercrestal line / P. Wattanaruangkwit, K. Lakchayapakom // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2010. — Vol. 93, № 11. — P. 1294–300.
16. *Shiraishi, N.* Establishing intercrestal line by posture: a radiographic evaluation / N. Shiraishi, G. Matsumura // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* — 2006. — Vol. 82, № 4 — P. 139–146.
17. Ability of anaesthetists to identify a marked lumbar interspace / C. R. Broadbent [et al.] // *Anaesthesia*. — 2000. — Vol. 55. — P. 1122–1126.
18. Comparing the anatomical consistency of the posterior superior iliac spine to the iliac crest as reference landmarks for the lumbopelvic spine: a retrospective radiological study / J. M. McGaugh [et al.] // *Clin. Anat.* — 2007. — Vol. 20, № 7. — P. 819–825.
19. Evaluating the reliability of anatomic landmarks in safe lumbar puncture using magnetic resonance imaging: does sex matter? / M. Rahmani [et al.] // *International Biomed. Imaging*. — 2011. — Vol. 2011. — [Electronic resource]. — Mode of access: www.hindawi.com/journals/ijbi/2011/868632. — Date of access: 26.12.2011.
20. Reliability of Tuffier's line as an anatomic landmark / K. T. Snider [et al.] // *Spine*. — 2008. — Vol. 33, № 6. — P. 161–165.
21. The intercrestal line determined by palpation is not a reliable anatomical landmark for neuraxial anesthesia / C. B. Margarido [et al.] // *Can. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 58, № 3. — P. 262–266.
22. Ultrasound assessment of the vertebral level of the intercrestal line in pregnancy / A. J. Lee [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2011. — Vol. 113, № 3. — P. 559–564.
23. *Tame, S. J.* Investigation of the radiological relationship between iliac crests, conus medullaris and vertebral level in children / S. J. Tame, R. Birstal // *Paediatr. Anaesth.* — 2003. — Vol. 13, № 8. — P. 676–680.
24. *Юрковский, А. М.* Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2010. — № 4. — С. 84–89.
25. *Maigne, J-Y.* Trigger point of the posterior iliac crest: painful iliolumbar ligament insertion or cutaneous dorsal ramus pain? / J-Y. Maigne, R. Maigne // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1991. — Vol. 72. — P. 734–737.
26. *Cramer, G. D.* The lumbar region, basic and clinical anatomy of the spine, spinal cord and ANS, 2-nd edition / G. D. Cramer, S. A. Darby. — St. Louis: Mosby, 2005. — С. 242–307.
27. *Chin, K. J.* Ultrasonography of the adult thoracic and lumbar spine for central neuraxial blockade / K. J. Chin, M. K. Karmakar, P. Peng // *Anesthesiology*. — 2011. — Vol. 114, Issue 6. — P. 1459–1485.
28. *Дьяченко, В. А.* Аномалии развития позвоночника в рентгено-анатомическом освещении / В. А. Дьяченко. — М.: Медгиз, 1949. — С. 99–109.

29. Sonoanatomy of the lumbar spine of pregnant women at term / B. C. Borges [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. — 2009. — Vol. 34, № 6. — P. 581–585.

30. Юрковский, А. М. Некоторые аспекты рентгенодиагностики диспластических изменений элементов позвоночного столба у детей / А. М. Юрковский, Л. П. Галкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2004. — № 2. — С. 110–113.

31. Determination of inter-spinous process distance in the lumbar spine evaluation of reference population to facilitate detection of severe trauma / P. Neumann [et al.] // Eur. Spine. J. — 1999. — Vol. 8. — P. 272–278.

32. The lumbar epidural space in pregnancy: visualization by ultrasonography / T. Grau [et al.] // Br. J. Anaesthesia. — 2001. — Vol. 86, № 6. — P. 798–804.

33. Ligamentum flavum thickness in normal and stenotic lumbar spines / A. Janan [et al.] // Spine. — 2010. — Vol. 35, Issue 12. — P. 1225–1230.

34. Chokshi, F. H. The «Thickened» Ligamentum Flavum: Is It Buckling or Enlargement? / F. H. Chokshi, R. M. Quencer, W.R.K. Smoker // Am. J. Neuroradiol. — 2010. — Vol. 31. — P. 1813–1816.

35. Cohen, S. P. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain / S. P. Cohen, S. N. Raja // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106. — P. 591–614.

36. Lumbar facet and interfacet shape variation during growth in children from the general population: a three-year follow-up MRI study / Y. M. Masharawi [et al.] // Spine. — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 408–412.

Поступила 12.01.2012

УДК 502+614.7]:613.94

**ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧВЫ  
В СТАТУСЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ  
(лекция)**

**Н. В. Карташева, Л. П. Мамчиц, С. В. Климович**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Литосфера, почва — составляющая часть биосферы, замыкает на себе атмосферу, гидросферу и по пищевой цепочке завершает круговорот веществ в природе через живые организмы, в том числе человека. Актуальность проблемы обозначена взаимосвязанностью состояния здоровья населения с биогеохимическими естественными и антропогенными провинциями, качеством сельскохозяйственной продукции и воды. Донозологическая гигиеническая диагностика важна на этапе знаний физико-химических и биологических свойств литосферы, почвы, воды при проведении мероприятий первичной профилактики экологически обусловленных и экологически зависимых заболеваний.

Ключевые слова: литосфера, здоровье, население, профилактика, экологически зависимые и обусловленные заболевания.

**ECOHYGIENIC VALUE OF SOIL FOR POPULATION HEALTH STATUS  
(lecture)**

**N. V. Kartashiova, L. P. Mamchits, S. V. Klimovich**

**Gomel State Medical University**

Lithosphere, soils are a constituent part of biosphere, which enclose atmosphere, hydrosphere and by the food chain round off the cycle of matter in nature in all organisms including man. The topicality of the problem is emphasized by the interrelation of population health condition and biogeochemical natural and anthropogenic provinces, quality of agricultural productions and water. The prenosological hygienic diagnostics is important at the stage of knowledge about physicochemical and biological properties of lithosphere, soils and water in the conduction of primary prophylactic measures against ecologic associated and endemic diseases.

Key words: health, population, lithosphere (soils), water, prophylactic measures, endemic, related and associated diseases.

Экология — интегративная наука, изучающая взаимодействие всех живых организмов, их сообществ как между собой, так и с окружающей средой, объединяющая биотические факторы с абиотическими [1].

Экологическая медицина — область научной и практической деятельности врача любого профиля, так как объект изучения — организм человека, а предмет изучения — окружающая среда. Экологическая медицина выделяет из этого сообщества организм человека с его разумной деятельностью, использованием природных ресурсов, постепенным накоплением

отходов производства и бытовых, разрушающего действия на биосферу.

Для своего удобства и благополучия человек создает искусственные экосистемы: города, мегаполисы, агроэкосистемы, водохранилища, нарушая естественные процессы биогеоценоза. Наряду с эндемичными заболеваниями появляются экологически обусловленные, неинфекционные, неспецифические патологии как новый раздел медицины XXI в. [2, 3].

Гигиена как область научной и практической профилактической деятельности в медицине занимается нормированием факторов окружающей

среды на уровне: предельно-допустимых концентраций химических факторов; предельно-допустимых уровней физических факторов; предельно-допустимых выбросов в атмосферу; предельно-допустимых сбросов в почву, воду. Основная цель гигиены — сохранить здоровье человека через нормирование любых факторов окружающей среды на уровне первичной профилактики, не допустить повреждающего воздействия вредных и опасных факторов, так называемых контаминантов (загрязнителей) и ксенобиотиков (чужеродных соединений). Донозологическая, эколого-гигиеническая диагностика состояния здоровья проводится врачом при медицинских осмотрах с последующей ранней коррекцией, реабилитацией нарушенных функций [4].

### Роль почвы в круговороте веществ в природе

Геомедицина объединяет и изучает проблемы медицинской экологии, здоровья населения и профилактический аспект в практической гигиене.

Литосфера — верхняя твердая оболочка Земли является кладовой минеральных веществ, топливно-энергетических ресурсов, драгоценных и редких металлов. Почва — поверхностный рыхлый слой земной коры с

группой минералов под общим названием глинистые или алюмосиликаты.

Литосфера является частью биосферы, объединяет атмосферу, гидросферу и по пищевой цепочке замыкает круговорот веществ в природе через живые организмы, в том числе человека. Из литосферы добывают минералы, топливно-энергетические ресурсы, металлы с нарушением ее структуры, складированием отходов и пустых пород на почве, загрязняя чистый слой земли, гидросферу [5].

Почва и ее состав определяется динамическим процессом взаимодействия атмосферных осадков, растительного и животного мира, солнечного спектра излучений. Верхний слой земли содержит кислород, кремний, алюминий, железо, кальций, натрий, калий, магний и является естественной биогеохимической лабораторией. В нем разрушаются органические и неорганические вещества, происходят фотохимические реакции с участием живых организмов, идут процессы минерализации и нитрификации. Формирование почвы сложный процесс образования биогенных и литогенных элементов, синтезированных глин, суглинков, песков, гравия, органического материала — торфа, гумуса, сосредоточения их на определенных территориях (рисунок 1).

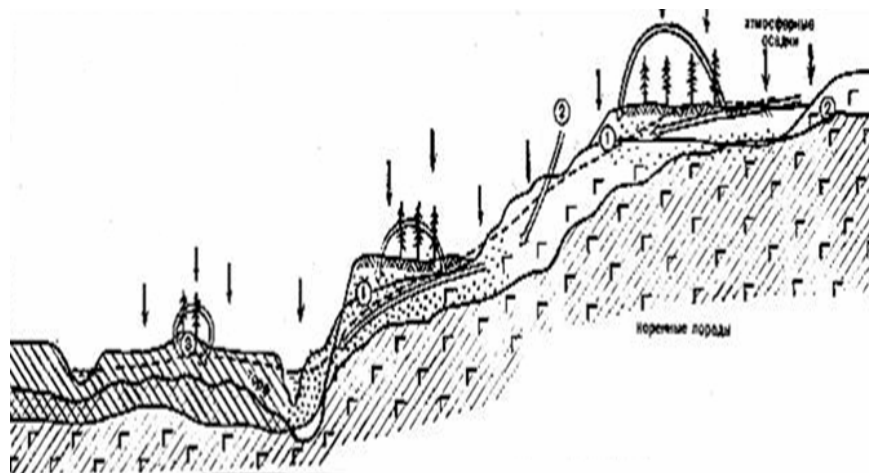


Рисунок 1 — Формирование почв: 1 — выше уровня моря (преобладают твердые породы); 2 — на уровне моря (твердые породы и биогенные элементы); 3 — ниже уровня моря (преобладают биогенные элементы)

Вопросами биогеохимии и здоровья населения занимались И. М. Сеченов, Д. И. Менделеев, В. В. Докучаев, К. Э. Циолковский. Основоположником учения о ноогенезе и ноосфере являлся В. И. Вернадский.

В биогеохимическом круговороте веществ в биоценозе (трофическая и энергетическая структура) участвуют продуценты, консументы и редуценты как единая динамичная система. Продуценты синтезируют органические соединения, используя свет, углекислоту, воду, минеральные вещества. Консументы преобразуют органические соединения в специфические формы белков

и другие вещества. Редуценты окисляют органические остатки до углекислоты и воды. Совершается круговорот веществ и энергии, углерода, кислорода, азота, фосфора, серы [6].

Основные запасы углерода находятся в минералах и горных породах — известняки, доломиты, ракушечники. Запасы углерода в гидросфере находятся в виде гидрокарбонатов, карбонатов. Зеленые растения как продуценты превращают углерод в углеводы, протеиды через фотосинтез. Почва обогащается минералами, образуется гумус. Зеленый массив в Беларуси составляет не менее 40 % от всей территории, что является благоприятным

фактором для чистоты воздуха и обогащения почвы органическими элементами. Взрослое дерево за сутки производит до 180 л кислорода, человек же потребляет 360 литров в состоянии относительного покоя. Азот — особый биогенный элемент для синтеза белков, нуклеиновых кислот и других соединений. В больших количествах азот находится в топливно-энергетических ресурсах. Азот в почве образуется благодаря клубеньковым, азотфиксирующим бактериям и цианобактериям. Азот почвы при процессах нитрификации переходит в азот гумуса.

Фосфор участвует в круговороте веществ в природе совместно с углеродом, кислородом, азотом. Фосфор необходим в синтезе белка, для формирования скелета, тканей мозга. Основные запасы фосфора в литосфере, горных породах, донных отложениях. Лесные массивы также удерживают огромное количество фосфора. Круговорот фосфора происходит при процессах минерализации органического фосфора.

Сера участвует в биохимических процессах живой клетки. В почве сера находится в виде сульфидов, сульфатов, в воде в виде ионов. Морские организмы поглощают серу. Круговорот серы совершается благодаря деятельности сульфатредуцирующих бактерий. Сульфаты в морской воде восстанавливаются до сероводорода.

#### Виды почв Беларуси, эндемичные заболевания

Почва в вертикальном разрезе неоднородна. Различные ее слои отличаются по структуре, физико-химическим и биологическим про-

цессам, зависят: от климата; погоды; северной широты и восточной долготы данной местности; количества осадков и коэффициента испаряемости; ландшафта; гидрологического режима; высоты стояния местности над уровнем моря. Почва состоит из твердой части (минеральная, органическая), жидкой (вода, почвенные растворы) и газообразной (почвенный воздух). Минеральная часть — это камни, гравий, песок, глина, известь. Органическая часть состоит из продуктов разложения растительных и животных организмов (ил, торф, гумус). В ней содержится много микроорганизмов, паразитов. Различают почвы: глинистые-суглинистые; песчаные-супесчаные; лессовидные; солончаковые; черноземы; дерново-подзолистые; торфяные; известково-меловые. Особенности структуры и состава почв определяют физико-химические свойства водоносных горизонтов. Почвенная округа Беларуси располагается в зоне дерново-подзолистых почв. Различают Витебско-Полоцкий округ — почвы суглинистые, увлажненные, плохо пропускают воду, малая миграция химических элементов. Оршанско-Могилевский округ составляют лессовидные почвы, известняки, хорошо пропускают воду и идет миграция химических элементов. Минско-Гродненский округ представляют почвы песчаные, глинистые, лессовидные, дерново-перегнойные. Полесский округ — почвы торфяно-болотистые, песчаные. На песчаных почвах большой коэффициент испаряемости [6] (рисунок 2).

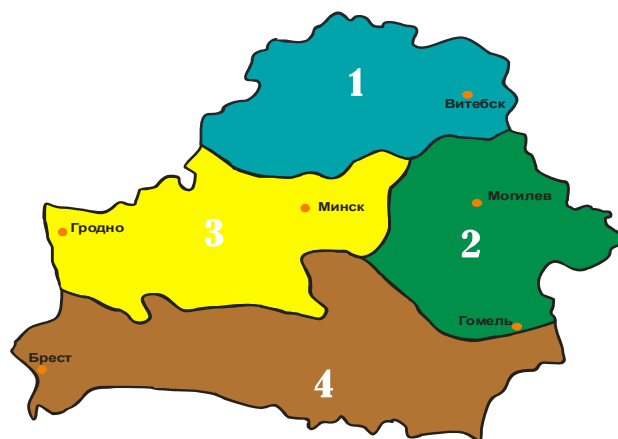


Рисунок 2 — Почвенные округа Беларуси:

1 — Витебско-Полоцкий; 2 — Оршанско-Могилевский; 3 — Минско-Гродненский; 4 — Полесский

Химический состав почвы многообразен. Практически все известные химические элементы входят в том или ином количестве в состав почвы. В составе почвы выделяют:

1) эссенциальные (жизненно необходимые) микроэлементы — железо, йод, медь, хром, кобальт, молибден, марганец, цинк, селен;

2) условно эссенциальные микроэлементы — фтор, никель, ванадий, бор, бром, кремний, мышьяк;

3) токсичные микроэлементы — алюминий, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, барий и др.

4) инертные микроэлементы — платина, серебро, золото и др.

В настоящее время хорошо изучены такие эндемические заболевания, встречающиеся в

Беларуси, как кариес, эндемический зоб. При избытке кальция, магния в почве, воде увеличивается риск развития мочекаменной болезни, рассеянного склероза. При дефиците йода с кобальтом в сочетании с высоким содержанием кремния возможно развитие опухолей желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, эндемического зоба. Дефицит фтора способствует разрушению зубной эмали и кариесу. Железо входит в состав гемоглобина, ферментов, клеточных ядер, участвует в тканевом дыхании. При дефиците марганца наблюдается задержка развития костного аппарата, гипохромазия волос, возможно развитие умственной отсталости. Медь стимулирует созревание эритроцитов, гормональную активность передней доли гипофиза. При дефиците меди возникает анемия, остеопороз, атаксия, слабоумие, снижение эластичности сосудов. Цинк входит в состав ферментов, гормонов, усиливает сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям, усвоение белков. При дефиците цинка возникает потеря обоняния, вкуса, замедляется имплантация зародышей, замедляются процессы роста. Полезно также для организма наличие в почве, а соответственно, и в воде сульфатов, карбонатов, гидрокарбонатов, ионов кальция, магния, натрия, калия, свободной углекислоты [7, 8].

Для гигиенической оценки степени загрязнения почвы в качестве контроля важно знать ее естественный состав, так как практически любое отклонение от естественного состояния данного типа почвы или появление дополнительных чужеродных составляющих может рассматриваться как та или иная степень загрязнения.

Дефицит или избыток в почве, воде эссенциальных и условно-эссенциальных элементов способствует развитию эндемических заболеваний, хронической неинфекционной патологии [9].

Проблема дефицита микроэлементов в почве и, соответственно, микронутриентов в продуктах питания является актуальной и для Республики Беларусь. Исследования последних лет показывают наличие дефицита железа, цинка, меди, селена, кальция. Железодефицитная анемия является одной из ведущих патологий беременности [10, 11, 12].

На государственном уровне эти вопросы решаются через просвещение населения и обогащение продуктов питания, напитков, молочнокислых продуктов, хлебо-булочных изделий, масел, муки, соли, яиц эссенциальными элементами.

#### **Антропогенные источники загрязнения почвы, воды. Роль загрязнителей, ксенобиотиков в развитии экологически обусловленной заболеваемости**

К антропогенным источникам загрязнения почвы, воды относятся:

— промышленность: легкая, пищевая, машиностроительная, перерабатывающая, добы-

вающая, металлургическая, приборостроения, целлюлозно-бумажная, лакокрасочная, нефтедобывающая и перерабатывающая, строительная, химическая, соледобывающая, торфодобывающая, цементная, гальваническая, цветная металлургия, коксохимическая, производство полимеров и другие.

— сельское хозяйство: полеводство, животноводство, птицеводство, сельскохозяйственные машины, использование минеральных удобрений, пестицидов, тепличные хозяйства, хранилища ядохимикатов, навоза, другие виды сельскохозяйственной деятельности;

— автотранспорт, речной, авиатранспорт, железнодорожный, вся хозяйственно-бытовая деятельность, теплоцентрали, автозаправочные и моечные станции, автостоянки, шиномонтажные работы, полигоны бытовых и промышленных отходов и другие [13, 14].

Город как экосистема интенсивно расходует топливно-энергетические ресурсы, изменяя температурные параметры, химические компоненты атмосферы, почвы, гидросферы. Плотная застройка территории городов с преимуществом высотных зданий снижает аэрацию, подвижность воздуха, рассеивание загрязнителей, прозрачность атмосферы с появлением туманов, смогов, инверсий. Промышленные выбросы и сбросы, полигоны хранения отходов закрывают и загрязняют почву, воду, сельскохозяйственную продукцию токсическими веществами, опасными микроорганизмами, паразитами. Весьма губительны для почвы, воды отходы металлургических, химических предприятий, целлюлозно-бумажной, нефтяной и нефтеперерабатывающей промышленности.

Жизнедеятельность человека способствует изменению физико-химических свойств почвы, воды. В них появляются новые химические и физические элементы, изотопы. Человек активно привлекает и вовлекает в круговорот веществ миллионы тонн кремния, углерода, железа, ртути, меди, калия, титана, цинка, алюминия, никеля, урана, золота, серебра, свинца и другие элементы.

Уменьшение плодородия почвы способствует увеличению потребления азотных, фосфорных, калийных удобрений, азотсодержащих органических соединений. Интенсивное проведение агротехнических и агрохимических мероприятий приводит к загрязнению почвы и воды аммиачными соединениями, нитритами, нитрозосоединениями, фосфор- и хлорсодержащими элементами. Использование пестицидов, химических средств борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур способствует накоплению в почве, воде ксенобиотиков и переходу их в выращиваемую продукцию. К пестицидам относятся особо ядовитые соединения: гербициды, инсектициды, зооциды, фунгициды, дефолианты, репелленты и другие.

Создаются искусственные биогеохимические провинции города, мегаполиса, агроэкосистемы.

Антропогенная нагрузка на литосферу, почву, воду подавляет биологическую естественную активность процессов самоочищения, уничтожает микрофлору почвы, снижает степень чистоты почвы и воды, выращиваемой продукции. Контаминирование почвы и воды происходит токсичными веществами: кадмием, свинцом, ртутью, бериллием, барием, висмутом, таллием, изотопами, нитрозосоединениями, пестицидами. Создаются искусственные антропогенные геохимические провинции. Контаминанты, ксенобиотики, попадая в организм человека, как эффекторы эндокринной системы запускают нейрогуморальные, биохимические и физиологические процессы. Опасность химических веществ определяется классом их опасности, степенью токсичности. Ксенобиотики, проходя путь по схеме токсикокинетики, определяют функциональную и материальную кумуляцию с отдаленными последствиями в виде обусловленной, неинфекционной патологии, онкологии. Повреждающий эффект происходит на подпороговом уровне с последующей суммацией функциональных изменений и нарушений на клеточном уровне. Из тяжелых металлов основными загрязняющими веществами выступают кадмий, цинк и свинец. Загрязнение почв кадмием характерно для 72 % обследованных городов страны, цинком — 77 %, свинцом — для 61 % городов. Превышение допустимого уровня кадмия в 2 раза и более отмечено в 8 городах, цинка — в 14, свинца — в 9 городах [15, 16, 17].

Дефицит в почве эссенциальных элементов способствует потенцированию, усилению токсического эффекта ксенобиотиков: свинца, кадмия, никеля, ртути, алюминия, бериллия и других химических соединений. Превышение предельно-допустимой концентрации нитратов приводит к росту сердечно-сосудистой патологии, вызывает тяжелое заболевание — метгемоглобинемию, снижает иммунозащитные силы организма. Хлорорганические соединения липотропны проникают во все органы и ткани, кумулируются в жировой ткани, блокируют ферменты дыхательной системы. Отдаленные последствия проявляются в тератогенном, канцерогенном действии. Нитрозамины, бензапирены, полихлорбифенилы чрезвычайно токсичны, канцерогенны. При воздействии кадмия повреждается мышечная и костная ткань, развивается заболевание под названием «итай-итай». Соединения метилртути имеют высокую биологическую кумуляцию, способствуют заболеванию по типу церебрального паралича под названием болезнь Минамата. Растительные масла, контаминированные полихлорбифенилами, вызывают болезнь под названием Юшо, болезнь рисового масла, с кожными высыпаниями, блефароконъюнктивитами [18, 19].

### **Почва как фактор передачи инфекционных заболеваний**

Через почву могут передаваться возбудители многих инфекционных и паразитарных заболеваний и вызывать:

- 1) бактериальные кишечные инфекции (дизентерия, эшерихиозы, брюшной тиф и др.);
- 2) вирусные кишечные инфекции (энтеровирусные инфекции, вирусный гепатит, полиомиелит);
- 3) зоонозы (сибирская язва, бруцеллез, иерсиниозы);
- 4) сапронозы (ботулизм, столбняк, газовая гангрена);
- 5) воздушно-пылевые инфекции (туберкулез);
- 6) протозоозы (амебиаз, лямблиоз, балантидиаз);
- 7) гельминтозы (аскаридоз, трихоцефалез).

Так, например, аскаридоз является распространенным гельминтозом в Республике Беларусь, на его долю приходится до 13,4 % в общей структуре кишечных гельминтозов. Средне-многолетний показатель заболеваемости аскаридозом населения Республики Беларусь составляет 200–220 на 100 тыс. населения. Наиболее значимым фактором распространения аскаридоза является почва. Загрязненность почвы яйцами аскарид составляет в среднем 1,3–1,5 % исследованных проб; имеются положительные пробы почвы из парниковых и тепличных хозяйств — 0,8 %. Интенсивность обсеменения почвы яйцами аскарид во многом определяется санитарным благоустройством, уровнем санитарной культуры населения, применения для удобрения почвы не обезвреженных нечистот, сточных вод и их осадков. Благодаря проведению профилактических мероприятий, заболеваемость аскаридозом в Республике Беларусь ежегодно снижается, однако все еще остается на высоком уровне, и результаты исследования естественных маркеров (почвы, песка, плодоовощной продукции, воды сточной) свидетельствуют о нестабильности обстановки практически во всех регионах республики [20].

Бактериологическим показателем загрязнения почвы считается титр кишечной палочки. К показателям органического загрязнения почвы относится спороносная палочка *B. perfringens*, паразитологическими показателями являются число яиц гельминтов в 1 кг почвы и число личинок и куколок мух на 25 м<sup>2</sup>. Для комплексной оценки санитарного состояния почвы используется такой показатель, как санитарное число Хлебникова (отношение азота гумуса к общему органическому азоту почвы).

### **Почва как естественная среда обезвреживания отходов**

Почва является тем элементом биосферы, в котором происходит обезвреживание основной массы поступающих в нее экзогенных органических и неорганических веществ.

Попавшие в почву органические вещества в виде белков, жиров, углеводов и продуктов

их обмена подвергаются распаду вплоть до образования неорганических веществ (процесс минерализации). Параллельно этому процессу в почве происходит процесс синтеза из органических веществ отбросов нового сложного органического вещества почвы, получившего название гумуса. Процесс синтеза почвенного органического вещества называют гумификацией, а оба биохимических процесса (минерализация и гумификация), направленные на восстановление первоначального состояния почвы, получили название процессов самоочищения почвы. Этим термином обозначается и процесс освобождения почвы от биологических загрязнений, естественного процесса ее обеззараживания. Одновременно с окислительными в почве происходят и восстановительные процессы, то есть денитрификация. Под этим термином в широком смысле слова понимается восстановление бактериями нитратов независимо от того, образуются ли при этом нитриты, низшие окислы азота, аммиак или свободный азот.

Гигиеническое значение денитрификации весьма важно в связи с тем, что этот процесс при работе сооружений по почвенной очистке может стать преобладающим, когда нарушается воздухопроницаемость почвы, например, в начальный период эксплуатации полей орошения. Положительная сторона этого процесса состоит в том, что при дефиците кислорода воздуха может использоваться кислород нитратов, и этот процесс предотвращает загрязнение ими подземных вод. Судьба нитратов, образовавшихся при биохимическом окислении органических веществ, сводится к тому, что часть из них усваивается корнями растений, часть подвергается денитрификации, и, наконец, азот нитратов может быть использован для синтетических процессов микроорганизмами.

### **Заключение**

Гигиена занимается не только нормированием факторов окружающей среды, но и вопросами просвещения, гигиенического воспитания в таком аспекте образа жизни, как навыки личной гигиены, правильное питание, водопотребление. Иметь информацию о значимости физико-химических и биологических свойствах литосферы, почвы, воды необходимо для понимания причинно-следственных связей здоровья человека и факторов риска развития экологически зависимых, экологически обусловленных и инфекционно-паразитарных заболеваний. Знания врача о физико-химических, биологических свойствах почвы, воды, естественных и антропогенных биогеохимических провинциях помогут квалифицированно провести гигиеническую, донозологическую диагностику состояния здоровья населения на этапе первичной профилактики [21, 22].

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Белоруссия / Большая Советская энциклопедия. — 1982. — Т. 1. — С. 895–910.
2. Ключенович, В. И. К необходимости разработки концепции первичной профилактики хронических неинфекционных болезней в Республике Беларусь / В. И. Ключенович // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2009. — Вып. 13. — С. 81–86.
3. Позин, С. Г. Разработка гигиенических требований к санитарному содержанию территорий в зеркале нормативно-правовых актов / С. Г. Позин // Медицинские новости. — 2004. — № 4. — С. 49–52.
4. Худницкий, С. С. Основные проблемы и перспективы научных исследований по экологии человека и гигиене окружающей среды / С. С. Худницкий // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2007. — Вып. 9. — С. 95–103.
5. Стахов, Н. М. Естественные этапы эволюции оболочки Земли / Н. М. Стахов // Природа. — 1988. — № 4. — С. 69–75.
6. Добровольский, Г. В. Важнейшее звено в биосфере — живой микромир почвы / Г. В. Добровольский // Природа. — 1981. — № 5. — С. 97–102.
7. Крылова, О. В. Воздействие экологических и погодноклиматических факторов на состояние здоровья населения Гомеля / О. В. Крылова // Региональные проблемы экологии и пути решения. — II Международный экологический симпозиум. — 2005. — С. 113–114.
8. Парахневич, А. В. К вопросу об изучении факторов окружающей среды, влияющих на здоровье населения юго-востока Беларуси / А. В. Парахневич // III Международный экологический симпозиум. — Полоцк, 2006. — С. 34–36.
9. Ровбуць, Т. И. Влияние социальных и экологических факторов на функцию внешнего дыхания у детей / Т. И. Ровбуць, П. Гутковский, Н. В. Томчик // Медико-экологические проблемы жизнедеятельности. — 2012. — № 1 (7). — С. 62–69.
10. Каплиева, М. П. Профилактика заболеваемости детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях / М. П. Каплиева // Актуальные проблемы медицины, 14 научная сессия ГомГМУ, посвященная 18-летию катастрофы на ЧАЭС. — Гомель — Амарелло, 2004. — С. 34–38.
11. Коломейцева, О. В. Глобальные проблемы экологии и теоретический поиск методов их решения / О. В. Коломейцева // Экологические проблемы природно-технических комплексов. — I Международный экологический симпозиум. — Полоцк, 2004. — С. 20–22.
12. Бацуква, Н. Л. Гигиеническая оценка содержания микронутриентов в овощных культурах, выращенных в различных областях Республики Беларусь / Н. Л. Бацуква // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2008. — Вып. 12. — С. 3–8.
13. Боровский, Е. Э. Проблемы экологии. Отходы, мусор, отбросы / Е. Э. Боровский. — М.: Медицина, 2005. — 320 с.
14. Косарев, В. В. Загрязняющие факторы окружающей среды крупного промышленного центра // В. В. Косарев / Гигиена и санитария. — 2002. — № 1. — С. 6–8.
15. Русаков, Н. В. Эколого-гигиенические проблемы утилизации производственных и бытовых отходов // Вестник РАМН. — 2002. — № 39. — С. 38–40.
16. Ильюкова, И. И. Обоснование предельно-допустимой концентрации подвижных форм хрома, цинка, кадмия в почвах различных функциональных зон населенных пунктов / И. И. Ильюкова // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2008. — Вып. 11. — С. 113–119.
17. Состояние окружающей среды Республики Беларусь : нац. доклад / М-во природ. ресур. и окружающей среды Республики Беларусь, Гос. науч. учр-е «Инс-т природопользования Нац. академ. наук Беларуси». — Минск : Белтаможсервис, 2010. — С. 91–99.
18. Гриценко, Т. Д. Медико-демографические процессы и заболеваемость населения / Т. Д. Гриценко // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2007. — Вып. 9. — С. 255–262.
19. Мельникова, Л. А. Проблемы йодной недостаточности в Республике Беларусь / Л. А. Мельникова // Сб. науч. тр. «Здоровье и окружающая среда». — Минск, 2009. — Вып. 14. — С. 168–172.
20. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозы и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: информ.-анал. бюл. За 2007 год / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья; сост.: А. Л. Веденков и др. — Минск, 2008. — 36 с.
21. Казачев, В. П. Нам нужна превентивная медицина / В. П. Казачев // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 2 (16). — С. 7–10.
22. Закон Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» / Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь — 2012.



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.98:578.82НIV-053.2-071-074

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Е. В. Анищенко<sup>1</sup>, Е. Л. Красавцев<sup>1</sup>, В. В. Кармазин<sup>2</sup>, Е. П. Казначеева<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая инфекционная больница

*Цель:* изучение клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей в Гомельской области.

*Материалы и методы.* Нами были изучены данные 50 медицинских карт детей (в возрасте до 14 лет) областного консультативно-диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Все дети были обследованы согласно протоколам. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica», 6.0.

*Результаты.* Наиболее часто у обследованных детей выявляли ДНК вируса Эпштейн-Барра (28 %). Грибы рода *Candida* у обследованных детей выявлялись в 26 % случаев (в мазке из слизистой ротоглотки в диагностически значимых показателях — 10<sup>4</sup> КОЕ/мл и выше). У 7 (14 %) детей из кала высевались представители условно-патогенной флоры, которые в 43 % случаев были представлены грибами рода *Candida* в диагностически значимых величинах.

ДНК цитомегаловируса обнаруживалась в 4 % случаев одинаково часто в возрастной группе детей до одного года и в группе от одного года до трех лет. Дети находились в категории В и С.

Наиболее частыми клиническими проявлениями врожденной ВИЧ-инфекции у обследованных детей являлась генерализованная лимфаденопатия (100 %). Клинические проявления кандидоза встречались у 68 % обследованных детей. Поражения кожи в виде неспецифического дерматита обнаруживались у 14 % детей. В 2 % случаев была выявлена инфекция кожного покрова, обусловленная вирусом *Varicella-Zoster*.

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей встречались в 24 % случаев. Пневмониями болели 32 % детей.

Одна из наиболее опасных оппортунистических инфекций — пневмоцистная пневмония наблюдалась у 26 % детей. У 26 % обследованных детей наблюдалось отставание в психомоторном и физическом развитии. У троих детей наблюдалась прогрессирующая энцефалопатия.

*Заключение.* Наиболее частыми признаками врожденной ВИЧ-инфекции у детей являлись генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и рецидивирующие респираторные инфекции, которые были самыми ранними признаками ВИЧ-инфекции. Поражение респираторного тракта в виде пневмонии наиболее часто встречалось в В стадии. Задержка психофизического развития и энцефалопатия чаще наблюдались в С стадии.

Лабораторные маркеры оппортунистических инфекций (ДНК EBV, ДНК CMV, IgG, TOX, JgG HSV) определялись в основном у детей, находящихся в 3 иммунологической категории. При лабораторном обследовании наиболее часто выявлялась ДНК вируса Эпштейн-Барра (28 %).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, дети, оппортунистические инфекции, пневмоцистная пневмония, энцефалопатия.

CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES  
OF HIV INFECTION IN CHILDRENE. V. Anischenko<sup>1</sup>, E. L. Krasavtsev<sup>1</sup>, V. V. Karmazin<sup>2</sup>, E. P. Kaznacheeva<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

*Purpose:* to study clinical and laboratory features of HIV infection in children in Gomel region.

*Materials and methods.* We have analyzed the data obtained from 50 medical histories of children (younger than 14) examined according to the protocols in the Regional Consultative HIV / AIDS Department in Gomel Regional Clinical Hospital. The statistical analysis of the data was performed using statistical software «Statistica», 6.0.

*Results.* DNA of the Epstein-Barr virus was the most prevalent in the surveyed children (28 %). *Candida* fungi were detected in 26 % cases (in material swabs from oropharyngeal mucosa in diagnostically important values — 10<sup>4</sup> CFU/ml and above). 7 (14 %) children detected opportunistic pathogenic cultures in their feces samples, 43 % of which had *Candida* species in diagnostically significant quantities.

CMV DNA was detected in 4 % cases with equal prevalence in the age group of children under one, and in the group from one to three. The children had HIV of the clinical categories B and C.

Generalized lymphadenopathy was the most frequent clinical manifestation of congenital HIV infection in the examined children (100 %). Candidiasis was observed in 68 % children. Skin lesions in the form of non-specific dermatitis were found in 14 % children. 2 % of the skin infection cases were caused by *Varicella-Zoster* virus. Recurrent infections of upper respiratory tract had occurred in 24 % cases, 32 % of the patients had suffered with pneumonia. Pneumocystis pneumonia, one of the most dangerous opportunistic infections, was observed in 26 % of

the children. 26 % of the surveyed children detected psychomotor and physical developmental lag. Three children observed progressive encephalopathy.

*Conclusions.* The most common signs of congenital HIV infection in children were generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and recurrent respiratory infections, which were the earliest HIV manifestations. The lesion of the respiratory tract in the form of pneumonia was more common for the B clinical stage. Mental and physical developmental lag, as well as encephalopathy was more prevalent in the C clinical stage.

The most common laboratory markers of opportunistic infections (EBV DNA, CMV DNA, IgG against Toxo, IgG against HSV) were detected in the children of the third immunological category. DNA Epstein-Barr virus was the most frequent (28 %) in the laboratory examination.

**Key words:** HIV-infection, children, opportunistic infections, pneumocystis pneumonia, encephalopathy.

В настоящее время ВИЧ-инфекция у детей является одной из актуальнейших проблем во всем мире. В последние годы она обусловлена рождением детей ВИЧ-инфицированными женщинами. В 80–90 % случаев заражение ребенка связано с перинатальной трансмиссией, инфицированием в родах или при грудном вскармливании [1, 2, 6]. По данным многих авторов, риск передачи вируса ребенку ВИЧ-инфицированной женщиной при отсутствии профилактических мер составляет 15–30 % в развитых странах, а в развивающихся — от 40–50 % при первой и до 50–60 % при последующих беременностях [1, 2]. При проведении антиретровирусной профилактики процент рождающихся ВИЧ-инфицированными детей сокращается до 2 % [4].

Течение ВИЧ-инфекции у детей отличается от такового у взрослых, также существуют различия в клинических проявлениях в зависимости от возраста [2, 5]. У младших детей, которые составляют группу инфицированных перинатально, ВИЧ-инфекция протекает тяжелее и стремительнее. По данным литературных источников, у детей, инфицированных перинатально, при отсутствии профилактического лечения в 14 % диагностируется СПИД в течение 1 года их жизни, в 11–12 % — в каждый последующий год, а к 4 году жизни у половины инфицированных детей устанавливается диагноз конечной фазы болезни — СПИД [1, 3, 6]. Среди ВИЧ-инфицированных в результате вертикальной передачи детей большая их часть умирает, не дожив до 5 лет [1, 2]. По мнению других авторов, у 72–80 % детей отмечается медленно прогрессирующее течение заболевания, средний возраст развития СПИДа — 6,7 лет. Быстро прогрессирующее течение развивается у 20–28 % детей. Они умирают в течение 1 года жизни, средний возраст возникновения СПИДа — 4 месяца [4].

Течение ВИЧ-инфекции приводит к ослаблению иммунной системы организма, что связано с уменьшением количества CD-4 клеток и сроков их жизни. Наступает момент, когда снижение иммунитета делает возможным развитие клинической манифестации заболеваний, вызываемых оппортунистическими возбудителями. Развитие и течение оппортунистических инфекций определяют клиническую

картину и тяжесть заболевания. В различных регионах мира структура оппортунистических заболеваний различна [1, 2, 3]. Их изучение позволяет целенаправленно проводить дифференцированные профилактические и лечебные мероприятия. Самый эффективный способ профилактики оппортунистических инфекций — это активное лечение ВИЧ-инфекции с целью поддержания нормального числа лимфоцитов CD4. Даже в тех случаях, когда полностью подавить репликацию ВИЧ и поддержать нормальное число лимфоцитов CD4 не удается, внимательное отношение к профилактике оппортунистических инфекций способно значительно сократить заболеваемость и смертность у ВИЧ-инфицированных детей. Определение уровня CD-4 клеток является стандартным исследованием, проводимым для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или смерти, для составления перечня наиболее вероятных осложнений и принятия решений относительно антиретровирусной терапии. Это самый надежный прогностический показатель темпа прогрессирования заболевания. Снижение иммунорегуляторного индекса (CD-4/ CD-8) до значения меньше 1 позволяет предсказать медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции [6].

Первыми признаками T-клеточного иммунодефицита у детей являются нарушение развития ребенка (физического, моторного и/или психического); пролиферация лимфоидной ткани (полилимфаденопатия, спленомегалия и спленогепатомегалия); поражения барьерных органов (инфекции дыхательной системы и ЛОР-органов, поражения кожи и мочевого тракта); поражения костного мозга (гематологические проявления в виде цитопений); рецидивирующий вирусный паротит. Первые проявления T-клеточного иммунодефицита неспецифичны. Однако они протекают необычно, не так как у «здоровых» детей: длительно не разрешаются, плохо поддаются традиционной терапии, часто и быстро рецидивируют [6].

#### **Цель исследования**

Изучение клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей в Гомельской области.

### Материалы и методы исследования

Нами были изучены данные 50 медицинских карт детей (в возрасте до 14 лет), состоящих на учете в областном консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы.

На момент установления ВИЧ-статуса распределение пациентов по возрасту было следующим: до 1 года — только 10 (20 %) детей, от 1 до 3 лет — 19 (38 %), старше 3 лет — 21 (42 %) человек. В группе детей старше 3 лет такой диагноз был установлен у 6 (28 %) в возрасте старше 7 лет. В этой же группе одному ребенку диагноз был установлен в возрасте 9 лет, но причина инфицирования осталась невыясненной. Средний возраст детей ко времени установления диагноза составил  $3,02 \pm 0,34$  года. Девочек в обследованной группе было 52 %, мальчиков — 48 %.

Все дети были обследованы согласно протоколам «Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению)» и регламентирующими документами Министерства здравоохранения (приказы МЗ РБ №147 от 05.09.03 г., №61-А от 06.02.04 г., №132 от 17.03.04 г. и другие).

Наборами реагентов «АмплиСенс CMV-FL, EBV-FL, TOX-FL, HSV 1, 2-FL» выявляли ДНК CMV, ДНК EBV, ДНК TOX, ДНК HSV 1, 2 путем амплификации специфического фрагмента ДНК данных вирусов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Методом ИФА выявляли JgG, M TOX и JgG, M HSV 1,2.

Количество CD4-лимфоцитов исследовали методом проточной цитофлюорометрии (FacsScan, «Becton Dickinson») с использованием моноклональных антител. Уровень РНК ВИЧ-1 в плазме определяли методом ПЦР с помощью наборов «АмплиСенс ВИЧ-Монитор» (Россия). Линейный диапазон измерения тест-системы: 500-800000 копий РНК/мл.

Антиретровирусную профилактику после родов получали только 42 % детей. Для оценки стадий ВИЧ-инфекции использовалась классификация ВИЧ-инфекции у детей CDC 1994 г., которая наряду с клиническими категориями включает иммунологические критерии степени тяжести процесса.

По клинико-иммунологическим категориям (по классификации CDC, 1994) распределение детей было следующим: в категории А находилось 9 (18 %) детей, в категории В — 26 (52 %), в категории С — 12 (24 %) человек. Согласно классификации ВОЗ 2006 г., 2 ребенка отнесены ко 2 клинической стадии, и 1 — к 1 клинической категории.

Количество детей, находящихся в стадии СПИДа в основных возрастных группах (до 1

года, от 1 до 3 лет, старше 3 лет), было одинаковым (по 33,3 %).

Согласно протоколам по наблюдению и ведению детей с ВИЧ-инфекцией, всем детям определялись ДНК или РНК в биоматериалах методом полимеразной цепной реакции, возбудители группы оппортунистических инфекций (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, Эпштейн-Барра, токсоплазмоз). Также пациенты обследовались на маркеры вирусных гепатитов (ИФА), у них определялись грибы рода *Candida* в мазке из слизистой полости рта методом бактериологического посева и скопически.

На момент начала лечения антиретровирусными препаратами в состоянии умеренной иммуносупрессии (2 иммунологическая категория) находилось 17 (23,3 %) человек, в состоянии выраженной иммуносупрессии (3 иммунологическая категория) — 32 (20 %) ребенка и 1 ребенок был отнесен к 1 иммунологической категории.

Вирусная нагрузка более 80 тыс. копий РНК в 1 мл была у 28 % обследованных детей (14 человек), из них по 28,57 % составили дети в возрасте старше 3 лет и в возрасте от 1 года до 3, в возрасте до 1 года их было 42,85 %. Все дети получали антиретровирусную терапию.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica», 6.0.

### Результаты и обсуждение

Наиболее часто у обследованных детей выявляли ДНК вируса Эпштейн-Барра (28 %). В возрастной группе от 1 года до 3 лет и в группе старше 3 лет ДНК вируса обнаруживалась одинаково часто (по 35,71 %) и в большинстве случаев эти дети находились в стадии В (35,71 %).

Грибы рода *Candida* у обследованных детей выявлялись в 26 % случаев (в мазке из слизистой ротоглотки в диагностически значимых величинах —  $10^4$  КОЕ/мл и выше). В группе детей от 1 года до 3 лет грибы рода *Candida* обнаруживались в 46,1 % случаев, в 38,5 % случаев — в группе детей старше 3 лет и в группе детей до 1 года — в 15,4 % случаев. Из всех детей, у которых выявлялись грибы рода *Candida*, 6 (46,1 %) человек находились в стадии СПИДа.

У 7 (14 %) детей из кала высевались представители условно-патогенной флоры, которые в 43 % случаев были представлены грибами рода *Candida* в диагностически значимых величинах.

ДНК цитомегаловируса обнаруживалась в 4 % случаев одинаково часто в возрастной группе детей до 1 года и в группе от 1 года до 3 лет. Дети находились в категории В и С.

Результаты выявления маркеров оппортунистических инфекций у детей с различным иммунологическим статусом представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Выявление маркеров оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей с различными иммунологическими категориями

Иммунологическая категория	Маркеры оппортунистических инфекций				
	ДНК CMV	ДНК EBV	JgG TOX	JgG HSV	Candida albicans
1 (n = 1)	0	1	0	0	0
2 (n = 17)	0	4 (23,5 %)	0	0	4 (23,5 %)
3 (n = 32)	2 (6,2 %)	9 (28,1 %)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	9 (28,1 %)

У детей, находящихся в 3 иммунологической категории, чаще ( $p > 0,05$ ), чем в других иммунологических категориях выявлялись маркеры EBV-инфекции (28,1 %) и грибы рода *Candida albicans* (28,1 %). У детей во 2 иммунологической категории выявлялись только ДНК EBV-инфекции (23,5 %) и грибы рода *Candida albicans* (23,5 %). Лишь у 1 ребенка в первой иммунологической категории обнаруживалась ДНК EBV.

Среди находящихся в клинической категории А детей лабораторно определялись маркеры EBV-инфекции у 1 (11 %) ребенка и у 2 (22 %) — определялись грибы рода *Candida albicans* (в диагностически значимых титрах). Среди детей, находящихся в категории В, маркеры EBV-инфекции определялись у 8 (30 %) человек, ДНК CMV — у 1 (3 %) ребенка, грибы рода *Candida albicans* — у 7 (26 %) человек. У 1 (8 %) ребенка в С категории определялась ДНК CMV-инфекции, маркеры EBV-инфекции обнаруживались у 4 (33 %) человек, *Candida albicans* — у 8 (66 %) человек.

Наиболее частыми клиническими проявлениями врожденной ВИЧ-инфекции у обследованных детей являлась генерализованная лимфаденопатия (100 %). Гепатоспленомегалия или гепатомегалия (по данным ультразвукового исследования) наблюдалась в 82 % случаев, сочетание обоих синдромов — у 42 детей.

Самая частая форма кандидоза кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных детей — кандидоз полости рта. Клинические проявления кандидоза встречались у 68 % пациентов. Чаще всего у обследованных детей наблюдалось кандидозное поражение слизистой полости рта (79 %). Распространенный кандидоз (орофарингеальный и кишечника) наблюдался у 20,6 % детей (в 71 % случаев эти дети находились в стадии СПИДа).

Хронические и рецидивирующие инфекции кожи и слизистых — частое проявление ВИЧ-инфекции у детей. Поражения кожи в виде неспецифического дерматита обнаруживались у 14 % детей. В 2 % случаев была выявлена инфекция кожного покрова, обусловленная вирусом *Varicella-Zoster*.

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей встречались в 24 % случаев. Пневмониями болели 32 % детей.

Одна из наиболее опасных оппортунистических инфекций — пневмоцистная пневмония на-

блюдалась у 26 % детей. Пневмоцистная пневмония — наиболее частая СПИД-индикаторная патология у детей. Первичное инфицирование возбудителем пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jiroveci*) обычно происходит в раннем детстве; 2/3 здоровых детей имеют антитела к *Pneumocystis jiroveci* к 2–4 годам. У наблюдавшихся нами больных это заболевание развивалось в первые 6 месяцев жизни. Оба ребенка находились в стадии СПИДа. В обоих случаях пневмоцистная пневмония сочеталась с гепатоспленомегалией, орофарингеальным кандидозом, задержкой у детей психического и физического развития. Вирусная нагрузка до начала лечения у детей составляла более 800 тыс. коп/мл. Иммунорегуляторный индекс (CD-4/ CD-8) у одного ребенка был больше 1, что позволяет говорить о быстром прогрессировании у него ВИЧ-инфекции.

Клинические признаки пневмоцистной пневмонии неспецифичны. В наблюдавшихся нами случаях заболевание начиналось постепенно с непродуктивного кашля, фебрильной температуры, прогрессирующей одышки. При осмотре отмечалась бледность кожных покровов, цианоз губ и носогубного треугольника. Заболевание быстро прогрессировало с развитием симптомов дыхательной недостаточности в течение нескольких дней. При аускультации в легких выслушивались сухие и влажные хрипы. Диагноз пневмоцистной пневмонии у детей подтверждался рентгенологическим исследованием. На рентгенограмме грудной клетки выявлялась диффузная инфильтрация легочных полей, усиление легочного рисунка. В прикорневых отделах легких определялось облаковидное понижение прозрачности, мелкоочаговые тени, располагающиеся симметрично в обоих легочных полях в виде крыльев бабочки. Такие изменения получили название облаковидных, пушистых инфильтратов, создающих вид «ватного» легкого (рисунок 1).

В биологическом материале у одного ребенка (цитологическое исследование мокроты) обнаруживалась клетка, морфологически сходная с пневмоцистной.

На рисунке 1 приведены рентгенологические изменения легких у больных пневмоцистной пневмонией.



**Рисунок 1 — Рентгенограмма грудной клетки ребенка с пневмоцистной пневмонией (передняя прямая проекция): очаговые тени в периферических отделах легких**

У 1 ребенка наряду с пневмоцистной пневмонией ВИЧ-инфекция протекала в сочетании с врожденным токсоплазмозом (с поражением головного мозга и глаз). При обследовании головного мозга методом компьютерной томографии у него были выявлены признаки гипотрофии лобных и височных долей (которые были причиной приступов слабого мышечного тонуса, проблем с кормлением, потери слуха, умственной отсталости). Также у него был хориоретинит.

Поражения нервной системы у детей при ВИЧ-инфекции первичные, обусловлены размножением вируса и экспрессией генома вируса в самих клетках мозга. У 26 % обследованных детей наблюдалось отставание в психомоторном и физическом развитии. У 3 детей наблюдалась

прогрессирующая энцефалопатия. При подострой прогрессирующей энцефалопатии утрачиваются ранее приобретенные умения и навыки. У этих детей вялотекущая прогрессирующая энцефалопатия замедляла и прекращала формирование новых навыков, не затрагивая при этом старых.

Функциональная кардиомиопатия выявлялась у 4 детей в категориях В и С на амбулаторном этапе обследования и клинически не проявлялась.

У 1 ребенка была выявлена ВИЧ-ассоциированная лимфома в области нижней челюсти и еще у 1 — диагностировали туберкулез легких (первичный туберкулезный комплекс).

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Клинические проявления ВИЧ-инфекции у обследованных детей

Синдромы заболевания	Категория А, n = 9	Категория В, n = 26	Категория С, n = 12
	частота встречаемости, %		
Генерализованная лимфаденопатия	100	100	100
Гепатоспленомегалия	33	53	50
Гепатомегалия	22	11	33
Орофарингеальный кандидоз	0	69	58
Распространенный кандидоз	0	3	41
Задержка психического и физического развития	0	15	50
Прогрессирующая энцефалопатия	0	3	16
Рецидивирующие респираторные инфекции	33	11	25
Пневмония	0	23	33
Пневмоцистная пневмония	0	0	16
ВИЧ-паротит	0	7	16
Туберкулез легких	0	0	8
Лимфома	0	0	8
Кардиомиопатия	0	7	16
Герпес зостер	0	3	0
Неспецифический дерматит	11	27	16
Врожденная ЦМВ-инфекция	0	3	0
Врожденный токсоплазмоз	0	0	8

### Выводы

Наиболее частыми признаками врожденной ВИЧ-инфекции у детей являлись генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и рецидивирующие респираторные инфекции, которые были самыми ранними признаками ВИЧ-инфекции. Поражение респираторного тракта в виде пневмонии наиболее часто встречалась в В стадии. Задержка психофизического развития и энцефалопатия чаще наблюдались в С стадии.

Лабораторные маркеры оппортунистических инфекций (ДНК EBV, ДНК CMV, IgG, ТОХ, JgG HSV) определялись в основном у детей, находящихся в 3 иммунологической категории. При лабораторном обследовании наиболее часто выявлялась ДНК вируса Эпштейн-Барра (28 %).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд. — СПб., 2003. — 368 с.
2. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб., 2003. — 448 с.
3. Петрович, И. В. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: пособие для практик. врачей / И. В. Петрович, Н. В. Голобородько. — Минск, 2004. — 24 с.
4. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей. Оппортунистические инфекции и заболевания: пособие для студ. и врачей / Н. В. Матиевская [и др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 400 с.
5. Total lymphocyte count a strong predictor of HIV progression in children: reuters // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1831–1832, 1868–1874.
6. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2005–2006 / Дж. Бартлетт, Дж. Галант // Медицинская служба университета Дж. Хопкинса. — 2006. — 464 с.
7. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский [и др.]. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
8. Каражас, Н. В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты / Н. В. Каражас, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т. 1, № 1.

Поступила 09.04.2012

УДК 616.441–092:618.19-007.61

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ СОЧЕТАННОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ

И. А. Васюхина<sup>1</sup>, Л. И. Данилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

*Цель:* оценить частоту встречаемости сочетанной доброкачественной патологии щитовидной и молочной желез у женщин с сохраненным менструальным циклом.

*Материалы и методы:* обследовано 265 женщин с сохраненным менструальным циклом (МЦ) методом сплошной выборки. Обследование включало ультразвуковое исследование щитовидной и молочной желез с частотой излучения датчика 7,5 МГц. Проведена оценка тироидного статуса и клинико-лабораторных показателей состояния репродуктивной системы.

*Результаты.* С возрастом увеличивается частота встречаемости сочетанной патологии щитовидной и молочной желез, которая значимо выше в группе женщин 45 лет и старше по сравнению с женщинами в возрасте от 18 до 35 лет ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ). Медианы уровней прогестерона, пролактина и фолликулостимулирующего гормона значимо различались у обследуемых пациенток.

*Заключение.* Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие тироидной патологии может рассматриваться как один из факторов риска развития мастопатии, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: щитовидная железа, молочная железа, половые гормоны.

## THE ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF ASSOCIATED BENIGN PATHOLOGY OF THYROID AND MAMMARY GLANDS

I. A. Vasiukhina<sup>1</sup>, L. I. Danilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

*Objective:* to assess the prevalence of associated benign pathology of thyroid and mammary glands in women with unsuppressed menstrual cycle.

*Materials and methods:* 265 women with unsuppressed menstrual cycle (MC) were examined by the sample method. The examination of the women included ultrasonography of thyroid and mammary glands with the detector-frequency of 7.5 MHz. The thyroid status and clinicolaboratory indicators of the reproductive system were estimated.

*Results.* The prevalence of the associated pathology of thyroid and mammary glands increases with age, which is significantly higher in 45 year or older women group compared to the 18–35 year group ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ). The progesterone, prolactin and follicle-stimulating hormone levels were significantly different in the groups.

*Conclusion.* The received results indicate that the thyroid pathology can be considered as a risk factor for mastopathy development, which requires further studies to be conducted.

Key words: thyroid gland, mammary gland, sex hormones.

### **Введение**

Взаимоотношения между щитовидной и молочной железами в разные возрастные периоды, уровень связи, на котором они осуществляются, привлекают внимание многих исследователей. В последние годы отмечен рост как тиреоидной патологии, так и сочетанной с ней патологии органов репродуктивной системы [1, 2]. Молочные железы как составляющая часть репродуктивной системы женского организма являются своего рода мишенью для активного воздействия половых стероидных гормонов яичников, тропных гормонов гипофиза и опосредованно — гормонов других эндокринных желез. Среди различных гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной сферы доброкачественное поражение молочных желез встречается наиболее часто. Его частота составляет от 20 до 60 % случаев [3]. Частота регистрируемой мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте [4, 5]. Единой терминологии и точной статистики распространенности доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор нет. В отечественной литературе для определения данной патологии обычно применяют термин «мастопатия» [4], в зарубежной — «benign breast diseases» [5].

Одним из патогенетических механизмов развития мастопатии является гормональный дисбаланс. На его фоне происходит стимуляция пролиферации эпителиального и соединительнотканного компонентов молочной железы. Однако до настоящего времени не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку данная патология — мультифакториальна, возрастзависима, связана как с генетическими особенностями, так и с влиянием факторов окружающей среды [6–9].

Актуальность проблемы дисгормональных заболеваний молочной железы обусловлена как высокой частотой их в популяции, так и тем, что некоторые пролиферативные формы с гиперплазией эпителия рассматриваются в качестве факторов повышенного риска развития рака молочной железы, который на фоне мастопатии увеличивается в 4–9 раз, а согласно данным Dupont W. (1997), даже в 37 раз. И частота малигнизации возрастает при кистозных изменениях, кальцификации, а также при пролиферативных процессах в эпителии, выстилающем протоки и стенки кист. M. Birkhauser (1997), L. Jardines (1999), S. Asbell (1999) отмечают, что рак молочной железы при пролиферативной форме мастопатии развивается в 7–14, а при локализованной с явлениями пролиферации — в 25–30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочных желез [6, 8–11].

Недостаточное изучение механизма прямой взаимосвязи сочетанной патологии и то, что большинство исследователей, изучающих сочетанную патологию щитовидной и молочной желез, акцентируют внимание только на проблеме рака молочной железы и не касаются доброкачественных заболеваний молочной железы, указывает на высокий научный интерес к данной проблеме [12–15].

### **Цель исследования**

Оценить частоту встречаемости сочетанной патологии щитовидной и молочной желез у женщин с сохраненным менструальным циклом.

### **Материалы и методы исследования**

Методом сплошной выборки обследовано 265 женщин с нормальным менструальным циклом (МЦ) в возрасте от 18 до 56 лет. Обследование включало ультразвуковое исследование щитовидной и молочной желез с частотой излучения датчика 7,5 МГц, сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр.

Для оценки тиреоидного статуса определены уровни тиротропного гормона (ТШГ), диапазон референсных значений 0,17–4,05 ММЕ/л. Определены уровни половых гормонов, их метаболитов и гонадотропинов в первую фазу менструального цикла. Диапазон референсных значений для эстрадиола составил менее 0,5 нмоль/л, прогестерона — менее 5 нмоль/л, тестостерона — менее 5 нмоль/л, фолликулостимулирующего (ФСГ) — 2–10 мМЕ/мл и лютеинизирующего гормона (ЛГ) — 1–10,0 мМЕ/мл, пролактина — 4,42–25,42 нг/мл, 17-гидроксипрогестерона (17 НОР) — 0,15–1,1 нг/мл; дигидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) — 30,0–333,0 мкг/100 мл в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа, который проводился на аппарате STRATEC FR-300.

В группах изучалась частота встречаемости патологии щитовидной и молочной желез. При статистической обработке данных для сравнения групп использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0. Применялись методы непараметрической статистики, так как распределение данных внутри групп не носило характер нормального. Результаты представлены в формате Me [Q25%; Q75%]. Для определения статистической значимости использован критерий Манна-Уитни. Частоту встречаемости анализировали с помощью критерия  $\chi^2$ .

### **Результаты и их обсуждение**

Все обследуемые женщины были распределены по группам: в 1 (ранний репродуктивный период) были включены пациентки в возрасте от 18 до 35 лет (126 человек), во 2 (поздний репродуктивный период) — от 36 до 44 лет (96 человек), в 3 (пременопаузальный период) — 45 лет и старше (43 человека).

Сочетанная патология щитовидной и молочной желез была выявлена у 149 (56,2 %) обследованных. Поскольку процент сочетан-

ной патологии оказался высоким, был проведен анализ возрастной структуры полученных данных (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение обследованных женщин по возрастным группам

Группа	Число наблюдений, n	Патология щитовидной железы		Патология молочной железы		Сочетанная патология щитовидной и молочной желез	
		n	P, %	n	P, %	n	P, %
18–35 лет (1)	126	29	23,0	36	28,6	49	38,9
36–44 года (2)	96	14	14,9	13	13,8	63	67,0
45 лет и старше (3)	43	5	11,1	1	2,2	37	82,2

Примечание. \* n — количество случаев встречаемости изучаемого параметра; P — относительная частота встречаемости изучаемого параметра

Изолированная патология щитовидной железы в группе от 18 до 35 лет диагностирована у 29 (23,0 %) человек; изолированная патология молочной железы — у 36 (28,6 %); сочетанная патология щитовидной и молочной желез — у 49 (38,9 %) женщин.

В возрастной группе 36–44 лет изолированная патология щитовидной железы диагностирована у 14 (14,9 %) женщин; изолированная патология молочной железы — у 13 (13,8 %); сочетанная патология щитовидной и молочной желез — у 63 (67 %) женщин.

В возрастной группе 45 лет и старше изолированная патология щитовидной железы диагностирована у 5 (11,1 %) человек; изолированная патология молочной железы — у 1 (2,2 %); сочетанная патология щитовидной и молочной желез — у 37 (82,2 %) женщин.

Сравнивалась частота изолированной патологии и сочетанной патологии щитовидной и молочной желез внутри самих возрастных групп. Частота сочетанной патологии во всех возрастных группах была выше, чем изолированная патология щитовидной железы (1 группа —  $\chi^2 = 7,43$ ;  $p < 0,05$ ; 2 группа —  $\chi^2 = 52,06$ ;  $p < 0,001$ ; 3 группа —  $\chi^2 = 44,72$ ;  $p < 0,001$ ). Частота сочетанной патологии в группах от 36 до 44 лет и 45 лет и старше была выше, чем изолированная патология молочной железы (2 группа —  $\chi^2 = 54,45$ ;  $p < 0,001$ ; 3 группа —  $\chi^2 = 57,76$ ;  $p < 0,001$ ).

Далее проведено сравнение частоты встречаемости сочетанной патологии щитовидной и молочной желез во 2 и 3 группах по отношению к аналогичному показателю 1 группы. Оказалось, что с возрастом она увеличивается. Так, в 3 группе (45 лет и старше) сочетанная патология встречается чаще, чем в 1 группы (от 18 до 35 лет) ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ).

Известно, что немаловажную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы играют гормоны щитовидной железы [6, 16–18]. Патогенетические механизмы влияния гормо-

нов щитовидной железы на процесс пролиферации в тканях молочных желез различны. Накоплено достаточно большое количество клинических данных, подтвержденных результатами лабораторных исследований, свидетельствующих о сочетании нарушения тироидного статуса с патологией молочных желез. Действие тироидных гормонов — основных регуляторов метаболических процессов на уровне ядра клеток наиболее активно проявляется в формировании железистого аппарата и стромы молочных желез. Под их влиянием в молочной железе регулируется уровень рецепторов эпидермального ростового фактора, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку. Однако окончательно непосредственное их влияние на морфофункциональное состояние молочных желез не изучено [18, 19].

Большинство авторов сходятся в определении опосредованного влияния измененного тироидного статуса на различные уровни регуляции функционального и морфологического состояния молочных желез. На первое место в осуществлении этого влияния выходит функциональное взаимодействие систем «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» и «гипоталамус – гипофиз – гонады». Высшими звеньями многоступенчатой системы эндокринной регуляции являются надгипоталамические структуры (действующие посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов) и гипоталамус (влияющий на нижележащие структуры посредством выработки релизинг-гормонов) [9, 16].

Дальнейшее исследование заключалось в анализе функционального состояния щитовидной железы и определения уровня половых гормонов, их метаболитов и гонадотропинов в 1 фазу менструального цикла. Все обследуемые пациенты были распределены на 3 группы по уровню тиротропного гормона: ТТГ до 2,0 ММЕ/л, ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л, ТТГ более 4,05 ММЕ/л. Медианы уровней половых гормонов и их метаболитов в 1 фазе МЦ представлены в таблице 2.



Таблица 2 — Клинико-лабораторные показатели состояния репродуктивной системы у обследованных женщин

Анализируемый показатель	ТТГ до 2,0 ММЕ/л (1)			ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л (2)			1–2	
	Me	25	75 %	Me	25 %	75 %	U	p
Возраст, лет	35,00	27,00	41,00	36,00	27,00	43,00	5298,00	0,82
Эстрадиол, нмоль/л	0,20	0,12	0,32	0,20	0,14	0,41	4708,00	0,11
Прогестерон, нмоль/л	3,80*	1,40	9,20	2,50	1,40	4,40	4536,50	0,047
Тестостерон, нмоль/л	0,80	0,40	1,40	1,00	0,46	1,40	5002,50	0,36
ФСГ ММЕ/мл	4,30	3,20	6,60	4,90	3,70	7,00	4727,00	0,12
ЛГ, ММЕ/мл	5,10	3,00	8,50	5,50	3,10	9,60	4999,00	0,36
Пролактин, нг/мл	10,30*	8,00	14,70	14,00	9,70	18,60	4059,50	0,002
17НОР, нг/мл	0,50	0,40	0,82	0,50	0,32	0,70	4587,00	0,06
ДНЕАС, мкг/100мл	171,00	113,00	284,00	171,00	109,00	235,00	5070,00	0,45
Длительность МЦ, дней	28,00	27,00	30,00	28,00	28,00	30,00	5283,50	0,78
Менархе, лет	14,00	13,00	14,00	13,00	12,00	14,00	4671,00	0,08
Анализируемый показатель	ТТГ до 2,0 ММЕ/л (1)			ТТГ более 4,05 ММЕ/л (3)			1–3	
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	U	p
Возраст, лет	35,00	27,00	41,00	36,00	30,00	43,00	2552,50	0,32
Эстрадиол, нмоль/л	0,20	0,12	0,32	0,20	0,13	0,37	2726,50	0,72
Прогестерон, нмоль/л	3,80	1,40	9,20	4,30	1,80	6,70	2741,50	0,76
Тестостерон, нмоль/л	0,80	0,40	1,40	0,70	0,30	1,50	2681,50	0,60
ФСГ ММЕ/мл	4,30*	3,20	6,60	6,00	4,20	8,00	2156,50	0,014
ЛГ, ММЕ/мл	5,10	3,00	8,50	5,20	2,80	10,20	2774,50	0,86
Пролактин, нг/мл	10,30*	8,00	14,70	12,30	8,10	22,20	2257,50	0,037
17НОР, нг/мл	0,50	0,40	0,82	0,50	0,33	0,98	2714,00	0,69
ДНЕАС, мкг/100мл	171,00	113,00	284,00	203,00	125,00	279,00	2679,50	0,60
Длительность МЦ, дней	28,00	27,00	30,00	28,00	28,00	30,00	2776,00	0,86
Менархе, лет	14,00	13,00	14,00	14,00	13,00	15,00	2761,00	0,81
Анализируемый показатель	ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л (2)			ТТГ более 4,05 ММЕ/л (3)			2–3	
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	U	p
Возраст, лет	36,00	27,00	43,00	36,00	30,00	43,00	2852,00	0,38
Эстрадиол, нмоль/л	0,20	0,14	0,41	0,20	0,13	0,37	2832,50	0,35
Прогестерон, нмоль/л	2,50*	1,40	4,40	4,30	1,80	6,70	2444,50	0,024
Тестостерон, нмоль/л	1,00	0,46	1,40	0,70	0,30	1,50	2861,00	0,40
ФСГ ММЕ/мл	4,90	3,70	7,00	6,00	4,20	8,00	2735,00	0,20
ЛГ, ММЕ/мл	5,50	3,10	9,60	5,20	2,80	10,20	2926,00	0,53
Пролактин, нг/мл	14,00	9,70	18,60	12,30	8,10	22,20	3074,00	0,91
17НОР, нг/мл	0,50	0,32	0,70	0,50	0,33	0,98	2770,00	0,25
ДНЕАС, мкг/100мл	171,00	109,00	235,00	203,00	125,00	279,00	2668,00	0,13
Длительность МЦ, дней	28,00	28,00	30,00	28,00	28,00	30,00	3012,00	0,73
Менархе, лет	13,00	12,00	14,00	14,00	13,00	15,00	2664,50	0,12

\* p &lt; 0,05

Из данных таблицы 2 следует, что уровни половых гормонов и гонадотропинов имели статистически значимые различия. Уровень прогестерона был значимо выше у женщин с уровнем ТТГ до 2,0 ММЕ/л по сравнению с женщинами с уровнем ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л ( $U = 4536,50$ ;  $p = 0,047$ ). Уровень прогестерона был значимо выше у женщин с уровнем ТТГ 4,05 ММЕ/л и более по сравнению с женщинами с уровнем ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л ( $U = 2444,50$ ;  $p = 0,024$ ). Медиана уровня ФСГ у женщин с уровнем ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л была значимо ниже, чем медиана у женщин с уровнем ТТГ 4,05 ММЕ/л и более ( $U = 2156,50$ ;

$p = 0,014$ ). Медиана уровня пролактина у женщин с уровнем ТТГ до 2,0 ММЕ/л была значимо ниже, чем медиана у женщин с уровнем ТТГ от 2,0 до 4,05 ММЕ/л и с ТТГ 4,05 ММЕ/л и более ( $U = 4059,50$ ;  $p = 0,002$ ,  $U = 2257,50$ ;  $p = 0,037$  соответственно).

Согласно мнению большинства ученых (R. Sitruk-Ware, 1986; Л. М. Бурдина, 1996; I. H. Russo, 1996; M. Birkhauser, 1997; W. Dupont, 1998), решающая роль в развитии мастопатии отводится нарушениям со стороны репродуктивной системы, которые проявляются прогестерон-дефицитными состояниями на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Од-

нако очевидно, что как и для многих тканей — мишеней половых гормонов решающую роль играет не только и не столько абсолютная величина содержания гормонов в крови даже в свободной форме, сколько состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы, а также особенности локального гормоногенеза [6, 9, 18–22].

#### Выводы

1. С увеличением возраста у женщин растет частота сочетанной патологии щитовидной и молочной желез. При этом частота встречаемости сочетанной патологии в группе женщин 45 лет и старше значимо выше по сравнению с женщинами в возрасте от 18 до 35 лет ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,001$ ).

2. Частота сочетанной патологии щитовидной и молочной желез в группе от 18 до 36 лет ( $\chi^2 = 7,43$ ;  $p < 0,05$ ), от 36 до 44 лет ( $\chi^2 = 52,06$ ;  $p < 0,001$ ) и 45 лет и старше ( $\chi^2 = 44,72$ ;  $p < 0,001$ ) выше, чем изолированная патология щитовидной железы.

3. Частота сочетанной патологии щитовидной и молочной желез в возрастных группах от 36 до 44 лет ( $\chi^2 = 54,45$ ;  $p < 0,001$ ) и 45 лет и старше ( $\chi^2 = 57,76$ ;  $p < 0,001$ ) выше, чем изолированная патология молочной железы.

4. Медианы уровней прогестерона, пролактина, ФСГ значимо различались у обследованных женщин.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / Под ред. Л. И. Браверманна. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
2. Татарчук, Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Эндокрин. гинекология. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 200–216.
3. Стариков, В. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения дисгормональной гиперплазии молочных желез / В. И. Стариков // Врачебная практика. — 2006. — № 6. — С. 53–59.
4. Ильин, А. Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин: метод. рек. / А. Б. Ильин, Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин. — СПб., 2005. — 46 с.
5. Guray, M. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management / M. Guray, A. A. Sahin // Oncologist. — 2006. — Vol. 11. — P. 435–449.

6. Гилязутдинов, И. А. Дисгормональные заболевания молочных желез / И. А. Гилязутдинов, Г. В. Хамитова // Маммология. — 1998. — № 4. — С. 15–19.

7. Летагин, В. П. Мастопатия / В. П. Летагин // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 11. — С. 32–38.

8. Репродуктивная эндокринология: в 2 т.; пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.

9. Татарчук, Т. Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Н. В. Рось // Эндокрин. гинекология. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 147–180.

10. Макаренко, Н. П. Мастопатия: лекция / Н. П. Макаренко // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 37–43.

11. Омьянская, А. И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональной гиперплазии молочной железы / А. И. Омьянская // Маммология. — 1993. — № 2. — С. 22–23.

12. Ахмедова, Ш. А. Мастопатия у женщин с тиреотоксикозом: Материалы III Всерос. тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узловых зобов» / Ш. А. Ахмедова, Т. Х.-М. Хашаева, С. А. Абусуев. — М., 2004. — С. 83.

13. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатии / Е. Б. Кравец [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2004. — № 1. — С. 110–115.

14. Garcia-Solis, P. 5'Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids / P. Garcia-Solis, C. Aceves // Mol. Cell. Endocrinol. — 2003. — Mar. 28, 201 (1–2). — P. 25–31.

15. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies / D. Parmeggiani [et al.] // Tumori. — 2003. — Jul-Aug. 89 (Suppl. 4). — P. 215–219.

16. Smyth, P. P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease / P. P. Smyth // Biofactors. — 2003. — № 19 (3–4). — P. 121–130.

17. Серов, В. Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, В. Н. Пшеничникова. — М.: Русфармамед, 1995. — 457 с.

18. Гилязутдинов, И. А. Доброкачественные опухоли молочных желез / И. А. Гилязутдинов // Маммология. — 1999. — № 2. — С. 4–7.

19. Гилязутдинов, И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 464 с.

20. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей / В. М. Дильман. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.

21. Серов, В. Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, В. Н. Пшеничникова. — М.: Русфармамед, 1995. — 457 с.

22. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. — Минск — Нагасаки, 2005. — 470 с.

Поступила 28.05.2012

УДК 617.7-007.681+617.753.2]-073.55:615.849.19

## СРАВНЕНИЕ ВЕЛИЧИН СТАНДАРТНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ СРЕДНЕЙ ТОЛЩИНЫ СЛОЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ НА ФОНЕ МИОПИЧЕСКОЙ РЕФРАКЦИИ И ПАЦИЕНТОВ С БЛИЗОРУКОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ

Л. В. Дравица, Е. В. Конопляник

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** проанализировать изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и их стандартные отклонения в расчетной окружности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне миопической рефракции и у пациентов с миопией.

**Материалы и методы.** Обследованы две группы пациентов (контрольная и исследуемая), сопоставимых по возрасту и полу. Контрольная группа включала пациентов с миопией разных степеней — 21 человек (39 глаз). Исследуемую группу составили пациенты с первичной открытоугольной глаукомой на фоне миопической рефракции — 79 человек (112 глаз). Пациентам проведена сканирующая лазерная поляриметрия на аппарате «GDx VCC» (Carl Zeiss, Германия). Были изучены значения средней толщины СНВС в пределах расчетной окружности (TSNIT Average), а также стандартное отклонение значений в расчетной окружности (TSNIT Standard Deviation). Для статистической обработки применены непараметрические критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Заключение.** Обнаружено статистически достоверное снижение показателя TSNIT Standard Deviation при увеличении степени близорукости. Выявлено наличие умеренной отрицательной корреляции между стадией ПОУГ на фоне миопии и показателем TSNIT Standard Deviation, а также между степенью близорукости и показателем TSNIT Standard Deviation. Обнаружены достоверно более высокие значения показателя TSNIT Standard Deviation в группе пациентов с близорукостью по сравнению с пациентами, страдающими ПОУГ на фоне миопической рефракции во всех случаях, кроме сравнений между пациентами с ПОУГ I и II стадий на фоне миопической рефракции и пациентами с миопией высокой степени. Проведенные исследования позволяют рассматривать показатель TSNIT Standard Deviation как чувствительную величину, которая дает возможность выявить патологические отклонения в толщине СНВС даже при малозаметных различиях в значениях TSNIT Average в сравниваемых группах. Это делает перспективным использование показателя TSNIT Standard Deviation в оценке динамики как глаукомного, так и миопического процессов, а также в дифференциальной диагностике указанных заболеваний.

**Ключевые слова:** лазерная поляриметрия, стандартное отклонение значений в расчетной окружности, слой нервных волокон сетчатки, глаукома, миопия.

## THE COMPARISON OF TSNIT STANDARD DEVIATION VALUES IN GLAUCOMATOUS PATIENTS WITH MYOPIA AND MYOPIC PATIENTS MEASURED WITH GDx VCC

L. V. Dravitsa, E. V. Konoplyanik

Gomel State Medical University

**Introduction.** The objective thickness measurement of retinal nerve fiber layer (RNFL) is now possible with scanning laser polarimetry (GDx VCC). The TSNIT (temporal-superior-nasal-inferior-temporal) parameters are: TSNIT Average, Superior Average, Inferior Average, TSNIT Standard Deviation, Inter-eye-Symmetry and nerve fiber indicator (NFI). TSNIT Standard Deviation captures the modulation (peak to trough difference) of the double-hump pattern. A normal eye will have high modulation in the double-hump RNFL pattern, while a glaucoma eye will typically have low modulation in the double-hump pattern. As a result, high modulation will have a high TSNIT Standard Deviation value while low modulation will have low TSNIT Standard Deviation value.

**Objective.** Our research aim was to evaluate and to compare the TSNIT Average and TSNIT Standard Deviation in glaucomatous patients with myopic refraction and patients with myopia.

**Materials and methods.** We examined two matched patient groups: basic — myopic patients with open-angle glaucoma 79 subjects (112 eyes) and control group 21 patients with myopia (39 eyes). All patients underwent imaging with the scanning laser polarimeter with variable corneal compensation GDx VCC. GDx parameters were TSNIT Average and TSNIT Standard Deviation. The Kruskal-Wallis test, the Mann-Whitney U-test and Spearman's rank correlation coefficient was applied for comparing groups and assessing the correlation. P values of  $P < 0,05$  were considered.

**Conclusion.** We discover the statistically significant reduce of TSNIT Standard Deviation depending on the increase of myopia degree ( $P = 0,01$ ) and the reduction of this measure depending on the stage of open-angle glaucoma but it was not significant ( $P = 0,1$ ). Our study determined the higher values of TSNIT Standard Deviation in myopia relative to the open-angle glaucoma patients with myopia. The difference was statistically significant ( $P < 0,05$ ) in most cases except the comparison between myopic patients with open-angle glaucoma in stages I and II and high myopes ( $P > 0,05$ ). The study demonstrated also a significant negative correlation of myopia grade and TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $P = 0,002$ ) and a significant inverse correlation between the open-angle glaucoma stage and TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $P = 0,03$ ).

**Key words:** scanning laser polarimetry, TSNIT Standard Deviation, retinal nerve fiber layer, glaucoma, myopia.

### Введение

Для оценки анатомо-морфологических изменений на глазном дне, обусловленных развитием заболеваний, связанных с потерей нервных волокон, в частности, глаукомы, в настоящее время используется целый ряд высокотехнологичных методик. Одной из них является лазерная поляриметрия, выполняемая на аппарате GDx VCC (Carl Zeiss, Германия). Методика позволяет получить качественные и количественные сведения о состоянии слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне. Основными количественными результатами поляриметрического лазерного сканирования являются средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в пределах расчетной окружности (TSNIT Average); среднее значение в

области верхнего (Superior Average) и нижнего (Inferior Average) секторов в пределах  $120^\circ$ ; стандартное отклонение от средней в расчетной окружности (TSNIT Standard Deviation); корреляция значений симметричных точек для правого и левого глаз (Inter-Eye-Symmetry) и индикатор состояния нервного волокна (NFI). Показатель TSNIT Standard Deviation представляет собой величину, указывающую на амплитуду колебаний графика толщины СНВС (бимодального шаблона) в пределах расчетной окружности (по секторам TSNIT — temporal-superior-nasal-inferior-temporal). Чем выше эта амплитуда и, следовательно, отклонение, тем больше модуляция бимодального шаблона. Уплотнение модуляции бимодального шаблона (низкая модуляция) характерно для глаукомы и указывает

на снижение толщины СНВС. Нормальный глаз имеет высокую модуляцию [1, 2].

**Цель исследования**

Сравнить значения толщины СНВС и их стандартные отклонения в расчетной окружности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне миопической рефракции с соответствующими показателями миопических пациентов, а также изучить изменения толщины СНВС и стандартные отклонения значений в расчетной окружности у пациентов с ПОУГ на фоне миопической рефракции в зависимости от стадии глаукомного процесса и пациентов с миопией в зависимости от степени близорукости.

**Материалы и методы**

Обследованы две группы пациентов, сопоставимых по возрасту и полу. Контрольная группа включала пациентов с миопией разных степеней — 21 чел. (39 глаз): миопия слабой степени — 7 чел. (13 глаз), миопия средней степени — 7 чел. (13 глаз), миопия высокой степени — 7 чел. (13 глаз). Исследуемую группу составили пациенты с ПОУГ на фоне миопической рефракции — 79 чел. (112 глаз), которая была разделена на подгруппы согласно стадии глаукомы: I — 55 чел. (85 глаз), II — 12 чел.

(13 глаз), III — 12 чел. (14 глаз). Пациентам проведена сканирующая лазерная поляриметрия на аппарате GDx VCC (Carl Zeiss, Германия). Были изучены значения средней толщины СНВС в пределах расчетной окружности (TSNIT Average), а также стандартное отклонение значений в расчетной окружности (TSNIT Standard Deviation). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ («Statistica», 6.0, StatSoft, USA). Результаты проанализированы с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса для нескольких независимых групп и непараметрического критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Результаты исследований представлены в таблицах, где для величин TSNIT Average и TSNIT Standard Deviation отображены медианы с интерквартильным размахом (верхняя и нижняя квартиль) и статистический уровень значимости для соответствующих сравнений между контрольной и исследуемой группами.

Таблица 1 — Сравнение показателей TSNIT Average и TSNIT Standard Deviation у пациентов с ПОУГ I стадии на фоне миопической рефракции (исследуемая группа) с пациентами, имеющими миопию слабой, средней и высокой степени (контрольная группа)

Показатель	Заболевание						
	ПОУГ I стадии в сочетании с миопией (N = 85)	миопия слабой степени		миопия средней степени		миопия высокой степени	
		(N = 13)	p1	(N = 13)	p2	(N = 13)	p3
TSNIT Average	62,9 (55,8; 69,8)	61,6 (56,9; 64,7)	> 0,05	63,0 (58,1; 64,8)	> 0,05	66,8 (60,7; 81,3)	> 0,05
TSNIT Standard Deviation	22,6 (18,7; 27,1)	29,4 (24,9; 29,8)	0,008**	28,4 (24,6; 29,3)	0,02*	23,4 (20,3; 25,4)	> 0,05

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

При сравнении значений TSNIT Average между контрольной и исследуемой группами не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), при анализе различий между указанными группами по показателю TSNIT Standard Deviation обнаружены более высокие

показатели в контрольной группе по сравнению с исследуемой, причем при сравнении пациентов с ПОУГ I стадии с пациентами, страдающими близорукостью слабой и средней степени, эти различия были статистически достоверными ( $p_1 = 0,008$  и  $p_2 = 0,02$  соответственно).

Таблица 2 — Сравнение показателей TSNIT Average и TSNIT Standard Deviation у пациентов с ПОУГ II стадии на фоне миопической рефракции (исследуемая группа) с пациентами, имеющими миопию слабой, средней и высокой степени (контрольная группа)

Показатель	Заболевание						
	ПОУГ II стадии в сочетании с миопией (N = 13)	миопия слабой степени		миопия средней степени		миопия высокой степени	
		(N = 13)	p1	(N = 13)	p2	(N = 13)	p3
TSNIT Average	62,8 (50,2; 70,8)	61,6 (56,9; 64,7)	> 0,05	63,0 (58,1; 64,8)	> 0,05	66,8 (60,7; 81,3)	> 0,05
TSNIT Standard Deviation	19,0 (14,5; 24,2)	29,4 (24,9; 29,8)	0,0004**	28,4 (24,6; 29,3)	0,0006**	23,4 (20,3; 25,4)	0,07

\*  $p < 0,001$

Сравнение значений TSNIT Average между пациентами, страдающими ПОУГ II стадии на фоне миопической рефракции, и пациентами с разными степенями близорукости не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), анализ различий между контрольной и исследуемой группами пациентов по показателю TSNIT

Standard Deviation обнаружил более высокие показатели в контрольной группе по сравнению с исследуемой, причем при сравнении пациентов с ПОУГ II стадии с пациентами, страдающими близорукостью слабой и средней степени, эти различия были статистически достоверными ( $p_1 = 0,0004$  и  $p_2 = 0,0006$  соответственно).

Таблица 3 — Сравнение показателей TSNIT Average и TSNIT Standard Deviation у пациентов с ПОУГ III стадии на фоне миопической рефракции (исследуемая группа) с пациентами, имеющими миопию слабой, средней и высокой степени (контрольная группа)

Показатель	Заболевание						
	ПОУГ III стадии в сочетании с миопией (N = 14)	миопия слабой степени		миопия средней степени		миопия высокой степени	
		(N = 13)	$p_1$	(N = 13)	$p_2$	(N = 13)	$p_3$
TSNIT Average	62,25 (44,7; 70,5)	61,6 (56,9; 64,7)	$> 0,05$	63,0 (58,1; 64,8)	$> 0,05$	66,8 (60,7; 81,3)	$> 0,05$
TSNIT Standard Deviation	17,15 (13,1; 23,0)	29,4 (24,9; 29,8)	0,0004**	28,4 (24,6; 29,3)	0,004**	23,4 (20,3; 25,4)	0,019*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Сравнение значений показателя TSNIT Average между контрольной и исследуемой группами пациентов не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), анализ различий между пациентами, страдающими ПОУГ III стадии на фоне миопической рефракции, и пациентами со слабой, средней и высокой степенями близорукости по показателю TSNIT Standard Deviation обнаружил достоверно более высокие значения показателя у пациентов с близорукостью по сравнению с пациентами, страдающими ПОУГ III стадии на фоне миопической рефракции во всех случаях ( $p_1 = 0,0004$ ,  $p_2 = 0,0006$ ,  $p_3 = 0,019$  соответственно).

Таким образом, при сравнении значений TSNIT Average между контрольной и исследуемой группами не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), однако при анализе различий между указанными группами по показателю TSNIT Standard Deviation обнаружены достоверно более высокие показатели в контрольной группе по сравнению с исследуемой ( $p < 0,05$ ) во всех случаях, кроме сравнений между пациентами с ПОУГ I и II стадий на фоне миопической рефракции и пациентами, страдающими миопией высокой степени ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты могут свидетельствовать, с одной стороны, о значительных изменениях СНВС при миопии высокой степени, с другой — позволяют рассматривать показатель TSNIT Standard Deviation как чувствительную величину, дающую возможность выявить патологические отклонения в толщине СНВС даже при малозаметных различиях в значениях TSNIT Average между сравниваемыми группами.

Статистическая обработка данных выявила достоверное снижение показателя TSNIT Standard Deviation при увеличении степени близорукости ( $p = 0,01$ ), а также снижение данного показателя при увеличении стадии ПОУГ на фоне миопической рефракции, однако различия в данном случае не оказались статистически значимыми ( $p = 0,1$ ).

Данные корреляционного анализа указывают на наличие умеренной отрицательной связи между стадией ПОУГ на фоне миопической рефракции и показателем TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,002$ ), а также между степенью близорукости и показателем TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,03$ ).

#### Выводы

1. Обнаружено статистически достоверное снижение показателя TSNIT Standard Deviation при увеличении степени близорукости, что свидетельствует о постепенном уменьшении модуляции бимодального шаблона (снижении толщины СНВС в верхнем и нижнем отделах) при миопии ( $p = 0,01$ ).

2. Выявлено наличие умеренной отрицательной корреляции между стадией ПОУГ на фоне миопии и показателем TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,002$ ), а также между степенью близорукости и показателем TSNIT Standard Deviation ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,03$ ).

3. Обнаружены достоверно более высокие значения показателя TSNIT Standard Deviation в группе пациентов с близорукостью по сравнению с пациентами, страдающими ПОУГ на фоне миопической рефракции ( $p < 0,05$ ), во всех случаях, кроме сравнений между пациентами с ПОУГ I и II стадий на фоне миопической рефракции и пациентами с миопией высокой степени.

4. Отсутствие достоверных отличий в средней толщине СНВС в пределах расчетной окружности (TSNIT Average) в сравниваемых группах и вместе с тем наличие четких статистически значимых различий в показателе TSNIT Standard Deviation позволяет рассматривать этот показатель как чувствительную величину, которая дает возможность выявить патологические отклонения в толщине СНВС даже при малозаметных различиях в значениях TSNIT Average в сравниваемых группах. Это делает перспективным использова-

ние показателя TSNIT Standard Deviation при оценке динамики как глаукомного, так и миопического процессов, а также в дифференциальной диагностике указанных заболеваний.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Курышева, Н. И.* Роль методов визуализации диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки в ранней диагностике глаукомы / Н. И. Курышева // Глаукома. — 2007. — № 1. — С. 16–21.
2. *Remo, S. Jr.* The Optic Nerve in Glaucoma / S. Jr. Remo. — Rio de Janeiro. «Cultura Medica», 2006. — 404 p.

Поступила 20.04.2012

УДК 616.9-053.1-037

## СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И. А. Корбут

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель:* разработать шкалу риска реализации ВУИ и алгоритм для снижения перинатальных инфекционных осложнений.

*Материалы и методы.* Обследована 51 родильница (рандомизированное исследование) согласно клиническим протоколам. Факторы перинатального риска оценены в баллах. Методом ИФА в сыворотке периферической крови беременных определен уровень лактоферрина,  $\alpha$ -IF и  $\gamma$ -IF IL-1 $\beta$ , RA-IL-1 $\beta$  (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Был подсчитан уровень ЛИИ и ГПИ. Статистический анализ: метод А. Вальда, А.А. Генкина, формула Кульбаха.

*Результаты.* Разработана шкала прогноза реализации перинатальных инфекций и алгоритм для её предотвращения.

*Заключение.* Использование алгоритма прогнозирования реализации ВУИ и раннее начало комплексных мероприятий будут способствовать улучшению исходов для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, перинатальный риск, инфекция, алгоритм.

## STRATEGY TO DECREASE THE RISK OF PERYNATAL INFECTIONS

I. A. Korbut

Gomel State Medical University

Objective to develop a risk scale for development of intrauterine infections and algorithm to decrease perynatal infectious complications.

*Materials and methods.* 51 puerperants (randomised research) were examined according to clinical reports. The factors of perynatal risk were evaluated in points. The levels of lactoferrin,  $\alpha$ -IF and  $\gamma$ -IF IL-1 $\beta$ , RA-IL-1 $\beta$  (tests-systems «Vector-Best», Novosibirsk) were determined by ELISA method in the peripheral blood whey of the pregnant women. For the statistical analysis the methods of A.Vald, A. A.Genkin's and Coulbach formula were used.

*Results.* The scale aimed at the forecast of perynatal infections realization and algorithm for its prevention was developed.

*Conclusion.* The application of the forecast algorithm for perynatal infection realization and the early beginning of complex actions will improve the outcomes for a mother and the fetus.

Key words: pregnancy, perynatal risk, infection, algorithm

### Введение

В Республике Беларусь наблюдается тенденция к увеличению уровня инфекций, специфичных для перинатального периода (Т. В. Гнедько, 2010 г). Роль врожденных инфекций (ВУИ) в структуре ранней неонатальной смертности возрастает. Так, за период с 1997 г. до 2001 г. она увеличилась с 17,4 до 24,6 %, а в группе доношенных новорожденных — с 23,0 до 33,6 % соответственно. В целом вклад этой патологии в струк-

туру перинатальной смертности за 4 года возрос в 1,4 раза, а в перинатальной смертности доношенных новорожденных — в 1,9 раза. Инфекции плода и новорожденного, специфичные для перинатального периода, делят второй ранговый уровень среди причин ранней неонатальной смертности с врожденными аномалиями развития.

Факторами риска развития инфекций перинатального периода являются мертворождение и невынашивание в анамнезе, рождение

детей с множественными пороками развития, патология во время настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, приращение, преждевременная отслойка плаценты); заболевания мочеполовой системы у матери, острые инфекции во время беременности [1, 2]. К факторам риска развития инфекции в родах относят отягощенный акушерский анамнез, хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери, длительный, безводный период, многоводие, наличие околоплодных вод с запахом, лихорадка у матери до родов, в родах или сразу после родов, недоношенность, акушерские пособия в родах, рождение ребенка в асфиксии [15]. Сочетание перенесенных инфекционных заболеваний, осложненное течение гестационного периода способствуют реализации ВУИ и обуславливают высокую частоту оперативного родоразрешения и воспалительных осложнений [7, 8, 15].

Возбудителями инфекций перинатального периода являются хламидии, стафилококки, стрептококки, листерии, трепонемы, токсоплазмы, грибы рода *Candida*, вирусы краснухи, простого герпеса, цитомегаловирус [10, 12]. В настоящее время спектр и характер инфекционных заболеваний изменился в сторону существенного увеличения доли оппортунистических возбудителей [1, 4], среди которых важное место принадлежит герпес-вирусам, заболеваемость которыми возрастает из года в год.

Синдрому «инфекции околоплодных вод» отводится важная роль в патогенезе инфекций перинатального периода. Интенсивное размножение микроорганизмов во влагалище и в цервикальном канале приводит к их проникновению в полость матки и колонизации в базальном слое децидуальной оболочки [3]. Далее возбудитель может попасть в кровеносные сосуды (развивается васкулит) или в амниотическую полость. Установлено, что околоплодные воды также могут быть патогенетическим звеном в механизме заражения плода. Амниотическая жидкость (АЖ) обладает антимикробным действием, но против условно-патогенных микроорганизмов местные антибактериальные механизмы неэффективны, а при накоплении условно-патогенных микроорганизмов становится инфекционной средой для плода, заражающегося при заглатывании или аспирации вод, а также при прохождении по родовым путям. Это восходящий путь инфицирования, характерный для условно-патогенных бактерий, хламидий, микоплазм, вируса простого герпеса, грибов рода *Candida*. Гематогенный путь инфицирования, когда очаги инфекции локализуются экстрагенитально или в миометрии, характерен для сифилиса, токсоплазмоза и всех врожденных вирусных инфекций [9, 13, 18, 19].

Риск инфицирования плода может быть высоким даже при невысокой частоте встречаемости отдельных возбудителей у беременных. Для плода особенно опасны возбудители инфекцион-

ных заболеваний, с которыми мать впервые встретилась во время беременности, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный — нормален. Обострение инфекции в I–II триместрах гестации сочетается с дизадаптацией новорожденного к внеутробному существованию, более поздним проявлением инфекции, с длительным вялотекущим ее течением и иммунодефицитным состоянием организма, а при рецидиве инфекционного заболевания в III триместре беременности проявления врожденной инфекции реализуются в первые три дня раннего неонатального периода и характеризуются яркой клиникой [6]. В настоящее время установлены коэффициенты перинатальной контагиозности (КПК) [11]. Наибольшие уровни КПК определены при хронических воспалительных заболеваниях половых органов и связаны с отягощенным анамнезом и патологическим течением беременности и родов.

Клиническая или субклиническая внутриматочная инфекция (Riegel, 1982) является причиной преждевременного разрыва плодных оболочек (с излитием околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности), происходящего в 4–12 % всех родов (Toth et al., 1988; Creasy, 1991). Под действием самого возбудителя (обычно  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы В, анаэробов, *E. coli*, коагулазанегативных стафилококков) или медиаторов воспаления в макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах активизируется синтез и высвобождение цитокинов [20]. Эти молекулы действуют по пара- или аутокринному типу и индуцируют синтез простагландинов, участвующих в активации родовой деятельности.

Исследованиями Л. С. Лозовской (1995 г.) и З. А. Мухитдинова (1991 г.) установлена связь внутриутробной инфекции, вызванной энтеровирусами, вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом гриппа, с наличием в анамнезе матери хронических заболеваний (74,3 %), самопроизвольных аборт и мертворождений (62,2 %) [15]. Такие осложнения беременности, как угроза прерывания (75,0 %), гестоз (80,2 %), обострение хронической патологии (88,9%) также ассоциированы с инфекционной патологией.

В исследованиях Н. В. Мишиной (1992) отмечается, что при наличии в материнском анамнезе ОРЗ частота обнаружения у детей различных вирусных антигенов была достоверно выше, чем в контрольной группе. Э. А. Хелленов (1991, 1994) в своих работах также подтверждает, что к показателям высокого риска развития врожденных вирусных инфекций относятся наличие в анамнезе у матери самопроизвольных выкидышей, мертворождений, хронических заболеваний с обострением их во время беременности, а также осложненное течение беременности на фоне угрозы ее прерывания, гестоза, инфекции мочевыводящих путей, ОРВИ.

У пациенток, родивших детей с признаками бактериальных инфекций, более чем в 60–65 % случаев диагностируется бактериальный вагиноз или кандидозный вульвовагинит, так как при нарушении биоценоза влагалища облегчается инфицирование плодного яйца.

Одно из клинических проявлений врожденной инфекции — многоводие, т. е. избыточное накопление в амниотической полости околоплодных вод [24]. В норме количество ОВ в конце беременности составляет 0,5–1,5 л [27]. Острое многоводие, развивающееся во II триместре беременности, часто наблюдается при инфекции, вызванной вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, энтеровирусы) [12]. В III триместре беременности хроническое многоводие сопровождается изменением гуморального звена иммунитета у беременных, что выражается в снижении содержания иммуноглобулинов класса А и G, лизоцима в сыворотке крови, увеличении содержания циркулирующих иммунных комплексов [22]. Фактором риска развития многоводия является отягощенный анамнез, но сам повышенный объем околоплодных вод еще больше осложняет течение беременности. Это формирует порочный круг, ухудшающий прогноз для плода.

Воспалительный ответ организма реализуется через интегративный иммуно-нейро-эндокринный механизм, сопровождается изменением иммунологического статуса и гормонального профиля и опосредован цитокинами, включающими каскад активации и синтеза острофазовых белков и других медиаторов воспаления, молекул адгезии, стимуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. Эндогенная интоксикация может быть обусловлена инфекционными агентами. В начальной фазе инфекционного процесса происходит накопление токсических продуктов в тканях первичного очага, и мишенями для эндотоксинов являются клетки соединительной ткани, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты.

Интегративные показатели эндогенной интоксикации (ЛИИ и ГПИ) являются проверенным временем и не утратившим своей актуальности методом оценки степени тяжести воспалительного процесса. По данным Я. Я. Кальф-Калиф (1941 г.), нормативные значения ЛИИ — от 0,3 до 1,5. Уровень ЛИИ у здоровых людей, по данным В. С. Васильева и В. И. Комара (1994 г.), составляет  $0,62 \pm 0,09$ , ГПИ —  $0,62 \pm 0,09$ . Э. К. Айламазян (1996 г.) считал нормальным показателем ЛИИ у здоровых небеременных женщин  $0,82 \pm 0,09$ . В научной литературе описаны интегративные показатели интоксикации для людей вне беременности, однако при физиологически протекающей гестации происходят изменения, обусловленные адаптацией организма к этому состоянию [16].

Иммунный ответ организма на воздействие инфекционного фактора реализуется посредством медиаторов воспаления, к которым относятся цито-

кины, и неспецифических факторов защиты, то есть белков острой фазы воспаления. Макрофаги хориона и децидуальной оболочки активируются микроорганизмами или их метаболитами [31, 32]. Это приводит к секреции широкого спектра биологически активных молекул в полость амниона, что обуславливает многие биохимические, физиологические и иммунологические изменения в организме плода, включая стимуляцию синтеза ряда белков острой фазы, а также тканевые повреждения [35, 38].

Лактоферрин — железосвязывающий гликопротеин, участвующий в воспалении, неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных агентов [26, 28]. Концентрация указанного протеина в норме очень низка и повышается при воспалении, что позволяет относить его к доклиническим маркерам инфекционной патологии [37]. Антибактериальная активность лактоферрина определяется его способностью связывать железо и удерживать его связанным в кислой среде, истощая среду обитания патогенов, а также за счет прямого взаимодействия с липополисахаридами мембран клеток, приводящего к нарушению мембранного транспорта. Этот белок обладает также противовирусной, противогрибковой, противопаразитарной активностью, что основывается как на связывании лактоферрина с инфекционным агентом, так и на модулировании иммунных реакций и влиянии на метаболизм патогенов [28].

Уровень лактоферрина в сыворотке крови возрастает к III триместру, затем держится на этом уровне [37]. Инфекция в полости амниона, приводящая к развитию воспаления последа, сопровождается повышением уровня лактоферрина, что может свидетельствовать об острой фазе инфекционного процесса в организме и стимуляции каскада иммунных реакций в системе «мать — плацента — плод» (Е. Ю. Божин, 1992) [15, 37].

Цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий, продуцируемыми Т-хелперами (Th): Th-1 вырабатывают цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет (IL-2, TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -IF), а Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, способствующие синтезу антител и тормозящие реакции клеточного иммунитета [30, 31]. При неосложненной беременности наблюдается сниженная продукция провоспалительных цитокинов и повышенная — противовоспалительных. При умеренном действии факторов агрессии иммунный ответ регулируется синтезом цитокинов. При прогрессировании воздействия происходит аутоактивация продукции медиаторов воспаления, что приводит к истощению функциональных резервов иммунокомпетентных клеток. Переход от Th-1 к Th-2 типу ответа контролируется большим количеством факторов и приводит к функциональной недостаточности клеточного звена иммунитета [20, 31]. При системной реакции на воспаление происходит повыше-



ние синтеза противовоспалительных цитокинов, антагонистов рецепторов и плазменных (растворимых) рецепторов цитокинов [21, 30]. К модуляторам воспалительного ответа, так называемым «ранним цитокинам», относится IL-1 $\beta$  [38].

Он синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами в ответ на воспалительный стимул и представлен двумя видами — IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , которые являются продуктами разных генов, но взаимодействуют с одним рецептором и выполняют практически одинаковые функции [13, 34]. IL-1 $\beta$  опосредует развитие системного ответа на воспаление, вызывает развитие лихорадки, анорексии, болей в мышцах и суставах, активирует лейкоциты и клетки эндотелия, синтез белков острой фазы воспаления, экспрессию IL-6, IL-8, IL-2 и участвует в активации воспалительного каскада. Молекула IL-1 $\beta$  вступает во взаимодействие с экстрацеллюлярным доменом рецептора IL-1, трансмембранно передавая сигнал внутриклеточному домену. Ограничивает провоспалительную активность IL-1 $\beta$  антагонист рецептора RA-IL-1 $\beta$ , представляющий собой рецептор к IL-1 $\beta$  с коротким внутриклеточным доменом. Экспрессия макрофаг-ассоциированных цитокинов (IL-1 $\beta$ ) является важным фактором, определяющим жизнеспособность плода. Исследования Naguse доказали, что продукция IL-1 $\beta$  клетками цитотрофобласта увеличивается со сроком беременности [18]. Хламидийная инфекция активирует синтез провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1 $\beta$ ) моноцитами, макрофагами и дендритическими клетками. Изолированные клетки амниона, хориона и особенно децидуальной оболочки способны к продукции рецепторного антагониста IL-1 $\beta$  [20, 21]. Липополисахариды клеточной стенки бактерий и IL-1 $\beta$  способствуют увеличению продукции указанного цитокина.

Эффекты IL-1 $\beta$  реализуются через развитие активации эндотелиальных клеток, комплемента, синтез белков острой фазы воспаления. Концентрация IL-1 $\beta$  может отражать тяжесть септических осложнений [19, 35]. Содержание рецепторного антагониста IL-1 $\beta$  при воспалении превышает уровень IL-1 $\beta$  в 10–100 раз и коррелирует с тяжестью заболевания и летальностью, отражая таким образом тяжесть воспалительного ответа [22, 29]. Выживаемость мышей с гранулоцитопенией, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* в летальной дозе, при назначении им IL-1 $\beta$  повышалась до 98 % в течение 24 часов ( $p < 0,001$ ), что связано с повышением неспецифической резистентности под влиянием указанного цитокина [38]. По данным научных публикаций (Тетрашвили, 2000), уровень IL-1 $\beta$  в крови в начале III триместра в 6 раз выше у пациенток с привычным невынашиванием по сравнению с родившими в срок ( $72,5 \pm 3,6$  и  $12,5 \pm 1,2$  нг/мл соответственно) [18]. В эксперименте на мышях при моделирова-

нии преждевременных родов инокуляцией убитых бактерий *E. coli* изучали продукцию провоспалительных цитокинов материнскими и плодовыми клетками [29]. Наблюдалось дозозависимое повышение концентрации IL-1 (в 15 раз выше в материнских тканях по сравнению с плодовыми), а уровень RA-IL-1 повышался преимущественно в тканях плода и не зависел от концентрации вводимых бактерий. Это подтверждает предположение о том, что инфекция вызывает преждевременные роды, воздействуя через запуск каскада реакций синтеза цитокинов.

В эксперименте показано, что плацента человека обладает способностью к двустороннему переносу IL-6 и IL-1, а Romero (1989) установил, что активность IL-1 в препаратах плаценты, активированной эндотоксинами бактерий, значимо выше, чем в интактной плаценте [38].

В амниотической жидкости при инфекции аккумулируются провоспалительные цитокины, что приводит к активации синтеза простагландинов клетками амниона и к развитию родовой деятельности. По данным R. Romero (1992), среди пациенток с преждевременными родами и выявленной *Mycoplasma* в амниотической жидкости выявлено повышение уровня IL-1 $\beta$  и у 92,8 % из них выявлены воспалительные изменения в последе [20, 35]. Уровень IL-1 значимо выше у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и микробной инвазией околоплодных вод по сравнению с обследованными из других групп. В эксперименте Fidel (1994 г) показано, что клетки амниона и хориона могут высвободить/секретировать RA-IL-1 $\beta$ , а под действием IL-1 $\beta$  клетки децидуальной оболочки могут продуцировать повышенное количество RA-IL-1 $\beta$  [29, 32]. В амниотической жидкости пациенток с преждевременными родами повышен уровень цитокинов IL-6 ( $p < 0,001$ ), IL-1 $\alpha$  ( $p = 0,004$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,002$ ) [25, 33].

Система интерферона универсальнее системы иммунитета, так как воздействует на чужеродные нуклеиновые кислоты [32, 36]. Этот противовирусный барьер существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации, то есть вирусной нуклеиновой кислоты. Интерфероны не спасают зараженную клетку, но защищают соседние от вирусной инфекции за счет передачи информации в наборе регуляторных цитокинов [23]. Неспецифическая защита от вируса системой интерферона может существенно опережать специфические способы защиты.

Альфа- и гамма-интерфероны ( $\alpha$ -IF и  $\gamma$ -IF) представляют собой первый рубеж противовирусной защиты, являясь наряду с этим и иммуномодуляторами, объединяя врожденный и приобретенный иммунный ответ. Уровень  $\alpha$ -IF повышен в основном при одиночных и остро про-

текающих инфекциях, а повышение концентрации  $\gamma$ -IF более выражено при сочетанных и хронических процессах [36]. В 80 % последов при ее инфекционном поражении обнаружены  $\alpha$ -IF и  $\gamma$ -IF [32], которые оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффект. В периферической крови женщин с хориоамнионитом выявлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 $\beta$  [30, 31]. В первой половине беременности интерферогенез активируется (Lin H., 1993), снижаясь к окончанию беременности, что является молекулярной основой антитело/T-хелперного сдвига материнского иммунного ответа. Уровень  $\alpha$ -IF повышается при патологическом характере системы интерферона при вирусно-бактериальных инфекциях. Уровень  $\gamma$ -IF, который изменяется при инфицировании организма, обеспечивает иммунологическую безопасность плода (K. Oláh et al., 1996) [36]. При вирусно-бактериальных инфекциях у матери отмечается патологический характер интерферогенеза, что приводит к недостаточной выработке интерферона у новорожденных, и как следствие — к возникновению и тяжелому течению перинатальных инфекций. Для ограничения инвазии трофобласта необходим  $\gamma$ -IF [32]. В исследованиях K. Chwalisz (1994) и El. Maradny (1996) показано, что цитокины, продуцируемые T-хелперами 2 типа ( $\gamma$ -IF) в первом триместре беременности, в хориальной ткани не выявляются, что может быть связано с локальной продукцией IL-10. Транзиторное выделение в первом триместре гестации  $\gamma$ -IF может являться молекулярной основой антитело/T-хелперного сдвига материнского иммунного ответа при беременности. В экспериментах на беременных мышках H. Lin (1993 г.) установлено, что при нормальном течении беременности плацентарно-плодовой поверхностью экспрессируются цитокины, продуцируемые T-хелперами 2 типа. В исследованиях M. Hampl (1995), при преждевременном разрыве плодных оболочек в околоплодных водах высоки концентрации  $\gamma$ -интерферона, при этом в амниотической жидкости выявляли бактерии.

Определение цитокинов не может быть использовано как скрининговые/рутинные тесты, однако возможно их применение для ранней диагностики неблагоприятного течения раннего неонатального периода.

#### **Цель работы**

Разработать шкалу риска реализации ВУИ и алгоритм для снижения перинатальных инфекционных осложнений.

#### **Материалы и методы**

Согласно клиническим протоколам, нами обследована 51 родильница (рандомизированное исследование). Для оценки пренатальных факторов риска изучены социально-биологические факторы, акушерско-гинекологический анамнез,

экстрагенитальные заболевания матери, осложнения беременности, оценено состояние плода. Вышеперечисленные факторы риска оценены в баллах, женщины с суммой баллов выше 10 отнесены в группу высокого риска перинатальных потерь. Методом твердофазного ИФА в сыворотке периферической крови беременных определена концентрация лактоферрина, альфа-интерферона, гамма-интерферона, интерлейкина-1-бета, рецепторного антагониста интерлейкина-1-бета (диагностические тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Был подсчитан уровень интегративных показателей интоксикации (В. С. Васильев). Статистический анализ: метод А. Вальда, А. А. Генкина и формула Кульбаха.

Нами выделены 3 пациентки с клиническими проявлениями инфекции у детей (врожденная пневмония, врожденный ринит и конъюнктивит) и 48 обследованных со здоровыми новорожденными. Перинатальный риск у пациенток, чьи дети родились с клиническими проявлениями инфекции, был 17, 24 и 25 баллов, у обследованных со здоровыми детьми — 13 (11; 16) баллов, пренатальный риск — 12, 12, 21 балл и 11 (8; 13) баллов соответственно. Интранатальный риск у обследованных с реализацией ВУИ у детей был 2, 5 и 12 баллов, а в группе без таковой — 2 (0; 2) балла,  $Z_t=2,1$ ;  $p=0,04$ , преимущественно, за счет вклада плодовых факторов (преждевременные роды и оперативные вмешательства),  $Z_t=2,0$ ;  $p=0,003$ .

#### **Результаты и обсуждение**

При анализе перинатальных данных было отмечено, что разные факторы риска оказывают интегративное влияние на уровень перинатальной заболеваемости и смертности, что привело к выявлению и изучению их комплексного действия с помощью количественной оценки факторов математическими системами расчета. Это дало возможность оценивать и вероятность неблагоприятного исхода родов для плода при каждом факторе риска и получать суммарное выражение их действия.

С помощью метода А. Вальда, А. А. Генкина и формулы Кульбаха путем суммирования условных величин, характеризующих информативность отдельных показателей, мы вычислили факторы для получения индивидуального прогноза, наиболее значимые из которых приведены в таблице 1. Значения величины ПК могут иметь как положительный, так и отрицательный знак. По достижению в результате последовательного алгебраического суммирования значений ПК пороговой суммы  $\pm 13$  баллов процедура завершается, и с уровнем надежности 95,5 % прогнозируется низкий риск реализации врожденной инфекции ( $-13$  баллов) или высокий ( $+13$  баллов). Если суммарный показатель ПК составляет  $+20$  или  $+30$  баллов, то вероятность точного прогноза достигает, соответственно, 99 и 99,9 %.

Таблица 1 — Балльная оценка реализации внутриутробной инфекции у пациенток повышенного перинатального риска

Факторы	ПК
Возраст матери до 18 лет	+9
Масса тела $\geq 25$ % нормы у матери	+6
Цервицит	+1
Беременность — первая по счету	-1
Многоводие: возникшее во II триместре	+12
возникшее в III триместре	+3
ОРЗ во II триместре	+12
Вагинит в III триместре	+2
Преждевременный разрыв плодных оболочек	+2
Преждевременные роды	+7
Длительность безводного интервала более 12 часов	+15
Асфиксия у новорожденного	+7
Уровень ЛИИ до родов более 75 перцентиля	+2
Значение ГПИ до родов более 75 перцентиля	+3
Содержание лактоферрина: менее 25 перцентиля	+9
25–75 перцентиль	-3
Концентрация $\alpha$ -IF более 75 перцентиля	+5
Уровень $\gamma$ -IF более 75 перцентиля	+5
Содержание IL-1 $\beta$ менее 25 перцентиля	+5
Концентрация RA-IL-1 $\beta$ более 75 перцентиля	+7

Рассчитанные прогностические таблицы следует использовать у пациенток повышенного перинатального риска как критерий отбора женщин в группы с угрозой реализации ин-

фекций перинатального периода, и как следствие, для проведения более углубленных диагностических исследований и лечебных процедур (рисунок 1).



Рисунок 1 — Алгоритм для предотвращения перинатальных инфекционных осложнений

Таким образом, резервами снижения перинатальных потерь инфекционного генеза являются:

— организационные мероприятия — тщательная оценка факторов перинатального риска, факторов риска в родах и величины их прироста с целью выработки оптимальной тактики родоразрешения;

— оценка клинических проявлений врожденных инфекций, из которых выявление многоводия является наиболее доступным на всех этапах оказания акушерской помощи;

— углубленное изучение патогенеза инфекций перинатального периода (уровня и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления в материнской и пуповинной крови, амниотической жидкости) для прогнозирования реализации врожденной инфекции.

#### **Заключение**

Наличие в организме беременной очага инфекции не свидетельствует о ВУИ, но, в свою очередь, является фактором риска возникновения патологических состояний плода и новорожденного. Риск рождения ребенка с клиническими признаками ВУИ во многом определяется путем инфицирования и степенью выраженности воспалительных реакций в последе. Ранняя диагностика и лечение перинатальных инфекционных осложнений у новорожденных важны для предотвращения тяжелых осложнений, для чего необходимо использовать максимально быстрые и специфичные тесты. Это предполагает сопоставление клинических данных, которые стерты и неспецифичны, с результатами гематологических и серологических тестов.

К факторам повышенного риска развития ВУИ относят острую или рецидив хронической инфекции во время настоящей беременности у пациенток, воспалительные заболевания женских половых органов, признаки хориоамнионита, многоводие. Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных ученых по проблеме перинатальных инфекций, дискуссионными остаются вопросы перехода инфицирования в инфекционный процесс, механизмы повышения проницаемости гистогематических барьеров для инфекционных агентов и последующего развития ВУИ у плода и новорожденного. В патогенезе перинатальных инфекций важное значение имеет реакция цитокиновой и интерфероновой системы, особенно «ранних» цитокинов, что определяет запуск каскада иммунных реакций и дальнейшее развитие патологического процесса [13, 18].

Амниотическая жидкость представляет собой не только систему защиты плода от механических и химических, но и от инфекционных воздействий, обладая асептическими и бактерицидными свойствами [24]. Продукция и состав ОВ изменяется в течение беременности и зависит от

функции фетальной, плацентарной и амниотической составляющих [27]. При инфекционном поражении ФПК количество околоплодных вод может как увеличиваться, так и уменьшаться. В норме в АЖ содержится организованный пул белков с антимикробной и антигрибковой активностью (лизозим, лактоферрин и др.), а также цитокины и иммуноглобулины [22]. Механизмы взаимосвязи биохимических изменений в организме беременной и плода с характеристикой ОВ и плаценты при беременности высокого инфекционного риска, осложнившейся многоводием, остаются малоизученными. В экспериментах было показано, что изучение белкового и цитокинового спектра АЖ служит показателем активности внутриматочной инфекции [37].

Недоучет степени перинатального риска и его неадекватная интранатальная оценка особенно в сочетании с элементами «акушерской агрессии» также являются одной из основных причин тяжелого состояния при рождении у доношенных детей.

Для своевременной диагностики и прогнозирования инфекционного процесса у плода и новорожденного в алгоритм клинико-лабораторного обследования целесообразно включать кроме оценки перинатального риска за счет его интранатального прироста определение цитокинов (уровня провоспалительных, соотношения про- и противовоспалительных) и биохимических маркеров воспаления (лактоферрина).

Таким образом, нами были сделаны следующие **выводы:**

1. Инфекции перинатального периода вносят значительный вклад в развитие патологического течения беременности и родов, что приводит к увеличению перинатальной заболеваемости и смертности.

2. В патогенезе перинатальных инфекций важную роль играют цитокины как основные регуляторы межклеточных взаимодействий и острофазовые белки (лактоферрин) как факторы неспецифической резистентности.

3. Увеличение объема ОВ может быть следствием возрастания их продукции плодными оболочками под воздействием инфекционных агентов, что приводит к изменению их защитных свойств и осложняет течение беременности, повышая, в свою очередь, перинатальный риск.

4. Углубленные исследования в выявлении механизмов развития многоводия у беременных с высоким перинатальным риском, их комплексная клинико-лабораторная оценка, позволит отойти от эмпирической терапии и оптимизировать методы лечения и профилактики этих состояний. Это будет способствовать решению проблемы прогнозирования инфекционных и неинфекционных осложнений у новорожденных детей и приведет к снижению перинатальной заболеваемости и

смертности. Использование алгоритма прогнозирования реализации ВУИ и раннее начало комплексных мероприятий будут способствовать улучшению исходов для матери и плода.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арестова, И. М. Генитальные инфекции и беременность / И. М. Арестова, С. Н. Занько, П. С. Русакевич. — Минск: Медицинская литература, 2007. — 176 с.
2. Барановская, Е. И. Герпесвирусная инфекция и беременность / Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок. — Мозырь: Белый ветер, 2001. — 116 с.
3. Башмакова, М. А. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка / М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, Е. П. Калашникова // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 1. — С. 15–18.
4. Безнощенко, Г. Б. Внутриутробные инфекции: Вопросы диагностики и врачебной тактики / Г. Б. Безнощенко, Т. И. Долгих, Г. В. Кривчик. — М.: Мед. книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. — 88 с.
5. Влияние вирусной инфекции на течение и исход беременности / С. В. Жаворонок [и др.] // Здравоохранение. — 2004. — № 8. — С. 13–17.
6. Особенности течения периода новорожденности при инфекции у беременной / В. В. Зубков [и др.] // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 02 окт. 2008 г. / ФГУ «Научн. центр акуш-ва, гинекол. и перинатол.»; редкол.: Г. Т. Сухих. — М., 2008. — С. 545–546.
7. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В. В. Иванова [и др.] // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. — 2008. — № 1. — С. 10–18.
8. Инфекции репродуктивного тракта женщин / М. В. Кажина [и др.]; под общ. ред. М. В. Кажинной. — Гродно: ГрГМУ, 2005. — 251 с.
9. Кан, Н. Е. Акушерские аспекты внутриутробной инфекции. / Н. Е. Кан / Материалы VI съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 02 окт. 2008 г. / ФГУ «Научн. центр акуш-ва, гинекол. и перинатол.»; редкол.: Г. Т. Сухих. — М., 2008. — С. 106–107.
10. Козлова, В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: рук-во для врачей / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. — 6-е изд. — М.: Триада-Х, 2003. — 440 с.
11. Кулага, О. К. Коэффициент перинатальной контагиозности урогенитальных инфекций / О. К. Кулага, С. А. Костюк // Медицинские новости. — 2007. — № 14. — С. 92–94.
12. Макаров, О. В. Современные представления о диагностике ВУИ / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, Л. В. Ганковская // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 6. — С. 11–15.
13. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 448 с.
14. Михалевич, С. И. Репродуктивное здоровье женщины при ИППП / С. И. Михалевич, С. А. Костюк, М. Н. Исмаил. — Минск: Змицер Колас, 2008. — 360 с.
15. Сенчук, А. Я. Перинатальные инфекции: прак. пособие / под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубосарской. — М.: МИА, 2005. — 318 с.
16. Серов, В. Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. Н. Серов // РМЖ: Мать и дитя. — 2008. — № 1. — С. 2–5.
17. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. — М.: Гэотар-медиа, 2006. — 448 с.
18. Сидорова, И. С. Внутриутробные инфекции: учеб. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 176 с.
19. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 423 с.
20. Local inflammatory response in choriodecidual induced by Ureaplasma urealyticum / R. Aaltonen [et al.] // BJOG. — 2007. — Vol. 114. — P. 1432–1435.
21. Chlamydial infection of monocytes stimulates IL-1 $\beta$  secretion through activation of the NLRP3 inflammasome / A. A. Abdul-Sater [et al.] // Microb. and Infect. — 2010. — Vol. 12, Is. 8–9. — P. 652–661.
22. Host defense proteins in vernix caseosa and amniotic fluid / H. Akinbi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology — 2004. — Vol. 191. — P. 2090–2096.
23. Interferon-gamma and synthesis of surfactant components by cultured human fetal lung / P. L. Ballard [et al.] // Am J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1990. — № 2. — P. 137–143.
24. Brace, R. Regulation of amniotic fluid volume: Intramembranous solute and volume fluxes in late gestation fetal sheep / R. Brace, M. Vermin, E. Huijssoon // American J. of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — Vol. 191. — P. 837–846.
25. Bry, K. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth / K. Bry, U. Lappalainen, M. Hallman // J Clin. Invest. — 1997. — № 99. — P. 2992–2999.
26. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application / Caccavo [et al.] // Journal of Endotoxin Reseach. — 2002. — Vol. 8, № 6. — P. 403–417.
27. Dutta, D. C. Text Book of obstetrics / D. C. Dutta // Calcutta, 2004. — P. 37–40, 213–218.
28. Farnaud, S. Lactoferrin-a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. Evans // Molecular Immunology. — 2003. — Vol. 40. — P. 395–405.
29. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) production by human amnion, chorion, and deciduas / Jr. Fidel [et al.] // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1994. — Vol. 32. — P. 1–7.
30. The role of T-helper cytokines in human reproduction / K. J. Lim [et al.] // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 136–142.
31. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface / H. Lin [et al.] // J. Immunol. — 1993. — Vol. 151. — P. 4562–4573.
32. Evaluation of nonspecific immunity and plasma levels of interferon-gamma, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in preeclampsia / I. Munno [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1999. — Vol. 21. — P. 551–564.
33. Inflammatory Cytokines in a Murine Model of Infection-Induced Preterm Labor: Cause or Effect? / G. M. Mussalli [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — № 103. — P. 546–550.
34. Narahara, T. Y. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy / T. Y. Narahara, T. N. Yoshimatsu, A. T. Miyakawa // Amer. J. Obst. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 644–649.
35. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes / K. J. Oh [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 203. — P. 211–218.
36. Interleukin-6, interferon- $\gamma$ , interleukin-8, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in human amniotic fluid at term / K. Oláh [et al.] // J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 32, Is. 1. — P. 89–98.
37. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes / P. Pacora [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183, Is. 4. — P. 904–910.
38. The role of inflammation and infection in preterm birth / R. Romero [et al.] // Semin Reprod. Med. — 2007. — Vol. 25(1). — P. 21–39.

Поступила 07.05.2012

## УДК 618.3:616.988-006.52]:616.98:578.828НIV ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЕНИТАЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ И ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ СТАТУСОМ

М. А. Кустова

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель:* изучить особенности папилломавирусной инфекции в сочетании с сопутствующими инфекциями урогенитального тракта у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных беременных.

*Материал и методы.* Объект исследования — 144 беременные, обследованные на присутствие ДНК вируса папилломы человека и герпесвирусов в соскобах шейки матки. Обследование на хламидийную ин-

фекцию проведено иммуноферментным анализом, на уреоплазменную инфекцию гениталий — культуральным методом, диагностика генитального кандидоза осуществлялась методом микроскопии.

**Результаты.** Изучены особенности папилломавирусной инфекции в сочетании с урогенитальным хламидиозом, уреоплазмозом, кандидозом, инфицированием герпесвирусами у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных беременных.

**Заключение.** Наиболее частой сопутствующей инфекцией гениталий при ПВИ у беременных является вульвовагинальный кандидоз, встречающийся в  $37,5 \pm 4,9$  % случаев. ВИЧ-позитивные беременные имеют сопутствующие генитальные инфекции в  $79,1 \pm 6,2$  % случаев, что значимо чаще в сравнении с ВИЧ-негативными беременными ( $56,4 \pm 4,9$  %). У ВПЧ-инфицированных беременных при отсутствии маркеров хламидийной инфекции и генитального кандидоза значимо реже наблюдается наличие дисплазии шейки матки в сочетании с генитальным папилломатозом ( $7,5 \pm 4,2$  и  $4,7 \pm 3,2$  % соответственно), обратная тенденция отмечается при инфицировании *U. urealyticum* — дисплазия шейки матки с папилломами гениталий встречается в  $43,8 \pm 12,8$  % случаев.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, беременность, генитальные инфекции.

## **PAPILLOMAVIRUS AND GENITAL CO-INFECTIONS IN PREGNANT HIV-NEGATIVE AND HIV-POSITIVE WOMEN**

**M. A. Kustova**

**Gomel State Medical University**

**Objective:** to study the features of human papillomavirus (HPV) infection, combined with the co-infections of the urogenital tract in HIV-positive and HIV-negative pregnant women.

**Material and methods.** The object of the study was 144 pregnant women examined for the presence of HPV DNA and herpes viruses in cervical scrapes. The screening for chlamydial infection was conducted by ELISA method, the culture method was used to detect genital ureaplasma infection, the diagnosis of genital candidiasis was carried out by microscopy.

**Results.** The features of HPV infection were studied in the combination with urogenital chlamydiosis, ureaplasmosis, candidiasis, herpes infection in the HIV-positive and HIV-negative pregnant women.

**Conclusion.** Vulvovaginal candidiasis is the most prevalent concomitant genital infection in the HPV-positive pregnant women ( $37,5 \pm 4,9$  % of cases). The HIV-positive pregnant women have concomitant genital infections ( $79,1 \pm 6,2$  %) oftener then the HIV-negative pregnant women ( $56,4 \pm 4,9$  %). The HPV-infected pregnant women with no markers of chlamydial infection and genital candidiasis reveal cervical dysplasia in combination with genital papillomatosis less often ( $7,5 \pm 4,2$  and  $4,7 \pm 3,2$  %, respectively). Thus, there is a reverse tendency in case of *U. urealyticum* infection, as  $43,8 \pm 12,8$  % of the pregnant women with ureaplasma injection observe cervical dysplasia with genital papillomas.

**Key words:** human papillomavirus, pregnancy, genital infections.

### **Введение**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) играет центральную роль в цервикальном канцерогенезе. Проведенные исследования доказали, что ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) являются основным причинным фактором цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. Такие факторы, как конкретный генотип ВПЧ, вирусная нагрузка и ко-инфекции, обусловленные несколькими типами ВПЧ, ассоциация вируса с другими микроорганизмами могут приводить к прогрессированию предраковых поражений шейки матки [1].

ПВИ, как правило, является компонентом сложного воспалительного процесса, обусловленного бактериально-вирусными ассоциациями [2]. Генитальная патогенная микрофлора является одним из ведущих факторов, препятствующих спонтанной элиминации ВПЧ, и способствует длительной персистенции вируса, что, в свою очередь, является фактором риска развития предраковых и онкологических заболеваний [3].

Ряд зарубежных исследований показал высокую частоту обнаружения ВПЧ у пациенток с хламидийной инфекцией [4–9]. Международное агентство по изучению рака установило связь присутствия хламидий в генитальном тракте с плоскоклеточным раком шейки матки, те же данные получили и другие исследователи [1, 10–14]. Однако существуют данные, которые отрицают роль хламидийной инфекции в генезе предрака и рака шейки матки, их авторы высказывают предположение лишь о ее опосредованном влиянии (изменение иммунитета, повреждающее воздействие на эпителий, хронический воспалительный процесс) [4, 15, 16]. Возможно также, что инфицирование *Chl. trachomatis* связывают с развитием рака шейки матки лишь потому, что данная инфекция имеет общие факторы риска передачи с ВПЧ, приобретение которого и инициирует канцерогенез [17].

Роль герпесвирусов (вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ)) в развитии неоплазии шейки матки яв-

ляется предметом обширных исследований. Существует несколько гипотез их влияния на данный процесс. Наиболее убедительной в настоящее время является теория, согласно которой герпесвирусы могут стимулировать репликацию ВПЧ и способствовать интеграции его генома в геном клетки хозяина, а это важное условие опухолевой трансформации [1, 14, 18, 19, 20].

Риск инфицирования ВПЧ возрастает при обнаружении в генитальном тракте *U. urealyticum* в количестве  $> 10^4$  КОЕ/мл, также по некоторым данным среди женщин с диагнозом: «Рак шейки матки» установлено увеличение доли инфицированных *U. urealyticum* [4, 21, 22]. В другом исследовании не обнаружена взаимо-

связь уреоплазменной инфекции и степени тяжести патологии шейки матки [23]. Роль кандидозной инфекции гениталий в повышении частоты инфицирования ВПЧ также остается спорной [5,24].

#### Цель исследования

Изучить особенности ПВИ в сочетании с сопутствующими инфекциями урогенитального тракта у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных беременных.

#### Материалы и методы

Объектом исследования стали 144 беременные при условии их информированного письменного согласия. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии формирования групп беременных

Группа	Количество пациентов	Критерии включения		Критерии исключения
		ВИЧ-статус	клиника ПВИ/ДПШМ*	
Клиника ПВИ+/ВИЧ-	66	«-»	«+»	Патологические иммунодефицитные состояния
2. Клиника ПВИ±/ВИЧ+	43	«+»	«-»/ «+»	Терминальные состояния при ВИЧ-инфекции
3. Клиника ПВИ-/ВИЧ-	35	«-»	«-»	— патология шейки матки, генитальный папилломадоз в т.ч. в анамнезе; — патологические иммунодефицитные состояния

*Примечание.* \* К клиническим проявлениям ПВИ относили генитальные кондиломы и дисплазию шейки матки; ДПШМ — доброкачественная патология шейки матки

Все пациентки во время беременности обследованы на присутствие ДНК ВПЧ в соскобах поверхностного слоя эпителия шейки матки, использовали качественное и количественное определение вируса. Для выявления ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 генотипов использовали Real-Time-PCR с применением тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (АмплиСенс, Россия). Для определения ДНК ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР) — 6, 11 генотипов с электрофоретическим учетом применяли тест-систему «АмплиСенс® ВПЧ 6/11-Eph». Количественную ПЦР для определения вирусной нагрузки проводили с набором реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» (АмплиСенс, Россия).

На присутствие герпесвирусов (ВПГ 1, 2 типов, ЦМВ) в соскобе поверхностного слоя эпителия шейки матки обследована 91 беременная. Для идентификации ВПГ использованы ПЦР-наборы «АмплиСенс® HSV I, II-FL», ЦМВ – «АмплиСенс® CMV».

Обследование на хламидийную инфекцию проводилось методом иммуноферментного анализа, на уреоплазменную инфекцию гениталий — культуральным методом, диагностика

генитального кандидоза осуществлялась методом микроскопии.

Диагностика ВИЧ-инфекции проведена в соответствии с действующими нормативными документами на базе Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера-Стьюдента с определением доли (P, %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (sP, %). При межгрупповом и внутргрупповом сравнении по долям использованы критерии Фишера и  $\chi^2$ .

Характер распределения признаков определяли по тестам Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания центральной тенденции рассчитаны среднее (M) и стандартное отклонение от среднего ( $\sigma$ ) — для нормально распределенных величин, медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75 %) — для величин, распределение которых отличалось от нормального. При соответствии характера распределения нормальному закону сравнение между группами проводили методом Стьюдента (t). Для установления наличия различий в группах признаков, распределение которых

отличалось от нормального, вычисляли критерий Манна-Уитни (Z), при множественном межгрупповом сравнении использован метод Крускала-Уоллиса (H). При попарном сравнении в 3 группах использована поправка Бонферрони. Для оценки относительного риска инфицирования и возникновения патологии рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Статистически значимым уровнем ошибки принят  $p \leq 0,05$  (5 %). Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica», 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium), база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice, 2010.

### Результаты и обсуждение

Возраст пациенток значимо не различался и составил в группе 1 — Me = 25 (23; 27), в группе 2 — Me = 26 (24; 29,75), группе 3 — Me = 26 (24; 30,75) лет. Первородящими в группе 1 являлись 38 (57,6 ± 6,1 %) пациенток, в группе 2 — 15 (34,9 ± 7,3 %), в группе 3 — 18 (51,4 ± 8,5 %) пациенток.

Среди обследованных ВИЧ-инфицированных беременных 15 (34,9 ± 7,3 %) установлена 1 стадия, 7 (16,3 ± 5,6 %) — 2 стадия, 9 (20,9 ± 6,2 %) — 3 и 2 (4,7 ± 3,2 %) пациенткам — 4 клинические стадии ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ 2004 г). Преимущественным путем передачи ВИЧ был половой, установленный в 38 (88,4 ± 4,9 %) случаях. Ко-инфекция гепатитом С выявлена у 9 (20,9 ± 6,2 %), гепатитом В — у 1 (2,33 ± 2,3 %) пациентки. Время от постановки диагноза ВИЧ до момента обследования составило Me = 1 (1; 4,75) год. Антиретровирусные препараты во время беременности получали 38 (88,4 ± 4,9 %) пациенток, из них 3 (7,9 ± 4,4 %) продолжили антиретровирусную терапию, начатую до беременности. Средний уровень CD4+-клеток составил 426,5 ± 254,9 кл./мкл. Данные о вирусной нагрузке ВИЧ были известны у 33 беременных, из них в 6 (18,2 ± 6,7 %) случаях она не превышала порог 500 коп./мл. В остальных

случаях вирусная нагрузка ВИЧ составила Me = 15 770 (6 314; 47 554) коп./мл.

Возраст наступления менархе значимо не различался и составил в группе 1 — Me = 13 (13; 14), в группе 2 — Me = 14 (13; 15), в группе 3 — Me = 13 (12; 14) лет. При оценке патологии органов репродуктивной системы, выявленной до беременности, установлено, что воспалительные заболевания органов малого таза наблюдались у 25 (58,1 ± 7,5 %) ВИЧ-инфицированных пациенток, что значимо чаще в сравнении с ВИЧ-негативными пациентками 1 (30,3 ± 5,7 %,  $\chi^2 = 8,3$  p = 0,004) и 3 групп (28,6 ± 7,6 %,  $\chi^2 = 6,8$  p = 0,009).

Такие клинические проявления ПВИ, как дисплазия шейки матки и (или) генитальный папилломатоз выявлены у 48 (72,7 ± 5,5 %) беременных группы 1 и у 10 (23,3 ± 6,4 %) ВИЧ-инфицированных беременных. В структуре клинических проявлений в обеих группах преобладали генитальные папилломы — 23 (47,9 ± 7,2 %) и 9 (90,0 ± 10,0 %) случаев соответственно. Сочетание генитальных папиллом и дисплазии шейки матки установлено в 6 (12,5 ± 7,8 %) случаях в группе 1 и в 1 (10,0 ± 10,0 %) случае в группе 2. Дисплазия шейки матки без генитального папилломатоза диагностирована у 19 (39,6 ± 7,1 %) беременных группы 1. Доброкачественная патология шейки матки (цервицит, эктопия призматического эпителия) встречалась в группах 1 и 2 практически с одинаковой частотой — 28 (42,4 ± 6,1 %) и 13 (30,2 ± 7,0 %) случаев соответственно.

Значимо чаще ПВИ диагностирована у беременных группы 1 — 51 (77,3 ± 5,2 %) случаев, чем у беременных группы 3 — 18 (51,4 ± 8,5) пациенток (ОШ = 3,2 95 % ДИ 1,33–7,7, p = 0,009). Частота ПВИ среди ВИЧ-положительных беременных составила 27 (62,8 ± 7,4 %) случаев. Определение генотипа вируса и уровня вирусной нагрузки проведено в 50 случаях в группе 1, в 27 случаях — в группе 2, в 18 случаях — в группе 3. Вирусологические характеристики ПВИ, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Вирусологические характеристики ПВИ в зависимости от наличия клиники ПВИ и ВИЧ-статуса беременной

Показатель	Группы беременных			Уровень значимости
	1 Клиника ПВИ+/ВИЧ- (n = 50)	2 Клиника ПВИ±/ВИЧ+ (n = 27)	3 Клиника ПВИ-/ВИЧ (n = 18)	
Количество генотипов, Me (25–75 %)	1,5 (1; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	H = 6,1; p = 0,048
Вирусная нагрузка ВПЧ, log копий, Me (25–75 %)	4,9 (3,0; 5,9)	4,5 (2,8; 5,6)	2,8 (2,1; 3,9)	H = 4,5; p = 0,1
Моно-инфекция ВПЧ, n (P ± sP, %)	25 (50,0 ± 7,1)	10 (37,0 ± 9,5)	13 (72,2 ± 10,9)	$\chi^2 = 5,4$ p = 0,068



Число вирусов различных генотипов, выявленное у одной беременной, было значимо больше среди ВИЧ-инфицированных ( $p = 0,048$ ). Для клинически здоровых беременных в сравнении с ВИЧ-позитивными в большей степени характерна моно-инфекция ВПЧ ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,04$ ). Как видно из данных таблицы 2, наиболее низким уровень вирусной нагрузки ВПЧ был в группе ВИЧ-негативных беременных с отсутствием генитального папилломатоза и патологии шейки матки. Доля пациенток с ВПЧ ВКР в группах не различалась: группа 1 — 47 (94,0 ± 3,4 %), группа 2 — 25 (92,6 ± 5,1 %), группа 3 — 17 (94,4 ± 5,6 %) случаев.

При оценке всей выборки установлено, что наиболее часто встречающейся сопутствующей инфекцией гениталий при ПВИ является кандидоз — 36 (37,5 ± 4,9 %) случаев и уреоплазмоз — 20 (32,3 ± 5,9 %) случаев, маркеры хламидийной инфекции выявляются в 20 (25,6 ± 4,9 %) случаях. Вирусы семейства герпес диагностированы в 6 (11,3 ± 4,4 %) случаях, что значимо реже в сравнении с кандидозной и уреоплазменной инфекциями ( $\chi^2 = 10,3$ ,  $p = 0,0013$  и  $\chi^2 = 6,0$ ,  $p = 0,01$  соответственно). Частота встречаемости генитальных инфекций в исследуемых группах беременных представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Частота встречаемости инфекций генитального тракта в зависимости от наличия клиники ПВИ и ВИЧ-статуса беременной,  $n$  ( $P \pm sP$ , %)

Возбудитель	Группы беременных			Уровень значимости
	1 Клиника ПВИ+/ВИЧ-	2 Клиника ПВИ±/ВИЧ+	3 Клиника ПВИ-/ВИЧ-	
<i>Chl. trachomatis</i> (IgG, IgM)	13 (24,5 ± 5,9), n = 53	14 (37,8 ± 7,9), n = 37	4 (14,8 ± 6,9), n = 27	$\chi^2 = 4,4$ , $p = 0,11$
<i>U. urealyticum</i> (КОЕ/мл)	16 (31,4 ± 6,5), n = 51	6 (31,6 ± 10,9), n = 19	8 (34,8 ± 10,2), n = 23	$\chi^2 = 0,09$ , $p = 0,96$
Грибы рода <i>Candida</i> (микроскопия): наличие псевдомицелия	23 (34,9 ± 5,9), n = 66	24* (55,8 ± 7,6), n = 43	8 (22,9 ± 7,1), n = 35	$\chi^2 = 9,5$ , $p = 0,0088$
Вирусы семейства <i>Herpes</i> — HSV, CMV (ПЦР)	0, n = 20	8** (20,5 ± 6,5), n = 39	0, n = 32	$\chi^2 = 11,7$ , $p = 0,0029$

\* Значимо чаще в сравнении с группой 1 ( $\chi^2 = 4,7$ ,  $p = 0,03$ ) и группой 3 ( $\chi^2 = 7,4$ ,  $p = 0,007$ ); \*\* значимо чаще в сравнении с группой 1 ( $p = 0,04$ ) и группой 3 ( $p = 0,007$ )

Вирусы семейства *Herpes* в генитальном тракте беременных встречались лишь в группе ВИЧ-инфицированных пациенток. Вульвовагинальный кандидоз также значимо чаще был диагностирован у беременных с ВИЧ-позитивным статусом — 24 (55,8 ± 7,6 %) случая против 31 (30,7 ± 4,6 %) случая среди ВИЧ-отрицательных пациенток ( $\chi^2 = 8,1$ ,  $p = 0,005$ ).

Частота встречаемости ПВИ, генотипов высокого онкогенного риска, количество одновременно выявляемых генотипов и вирусная нагрузка ВПЧ в зависимости от формы ПВИ, ВИЧ-статуса беременной и наличия или отсутствия сопутствующей инфекции гениталий представлены в таблицах 4, 5, 6.

Таблица 4 — Частота встречаемости и вирусологические показатели ВПЧ в зависимости от наличия клиники ПВИ, ВИЧ-статуса и наличия или отсутствия маркеров хламидийной инфекции у беременной

Показатель	Группы беременных					
	1 Клиника ПВИ+/ВИЧ-		2 Клиника ПВИ±/ВИЧ+		3 Клиника ПВИ-/ВИЧ-	
	ИФА+	ИФА-	ИФА+	ИФА-	ИФА+	ИФА-
Частота встречаемости ВПЧ, $n$ ( $P \pm sP$ , %)	12* (92,3±7,7), n = 13	28 (70,0±7,3), n = 40	6 (42,9±13,7), n = 14	18 (78,3±8,8), n = 23	2 (50,0±28,9), n = 4	12 (52,2 ± 10,7), n = 23
Частота обнаружения ВПЧ ВКР, $n$ ( $P \pm sP$ , %)	12 (100), n = 12	25 (92,6 ± 5,1), n = 27	5 (83,3±16,7), n = 6	17 (94,4±5,6), n = 18	2 (100), n = 2	11 (91,7±8,3), n = 12
Количество генотипов, Me (25–75 %)	2 (1; 2,5)	1 (1; 2)	1,5 (1; 3)	2 (1; 3)**	1,5 (1; 2)	1 (1; 1)
Вирусная нагрузка, log копий ( $\mu \pm \sigma$ )	3,7 ± 1,6	5,1 ± 2,0***	4,1 ± 2,8	4,0 ± 1,6	3,5	3,1 ± 1,4

\* Значимо чаще в сравнении с группой 2 при обнаружении маркеров хламидийной инфекции ( $p = 0,01$ ); \*\* значимо больше в сравнении с группой 3 при отсутствии маркеров хламидийной инфекции ( $Z = 2,1$ ,  $p = 0,03$ ); \*\*\* значимо выше в сравнении с группой 3 при отсутствии маркеров хламидийной инфекции ( $p = 0,04$ ).

Таблица 5 — Частота встречаемости и вирусологические показатели ВПЧ в зависимости от наличия клиники ПВИ, ВИЧ-статуса и наличия или отсутствия генитального уреоплазмоза у беременной

Показатель	Группы беременных					
	1		2		3	
	Клиника ПВИ+/ВИЧ- U.ureal.+	U.ureal.-	Клиника ПВИ±/ВИЧ+ U.ureal.+	U.ureal.-	Клиника ПВИ-/ВИЧ- U.ureal.+	U.ureal.-
Частота встречаемости ВПЧ, n (P±sP, %)	12 (75,0±11,2), n = 16	28* (80,0±6,8), n=35	3 (50,0±22,4), n=6	8 (61,5±14,0), n=13	5 (62,5±18,3), n=8	6 (40,0±13,1), n=15
Частота обнаружения ВПЧ ВКР, n (P±sP, %)	12 (100), n = 12	25 (92,6±5,1), n = 27	3 (100), n=3	7 (87,5±12,5), n=8	5 (100), n=5	6 (100), n=6
Количество генотипов, Me (25–75 %)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1,25; 2,75)	2,5 (1; 3,5)	1 (1; 1,75)	1 (1; 1)
Вирусная нагрузка, log копий (μ±σ)	4,6 ± 1,5	4,5 ± 2,1	3,3 ± 0,7	4,1 ± 2,3	3,4 ± 2,1	3,0 ± 1,2

\* Значимо чаще в сравнении с группой 3 при отсутствии уреоплазменной инфекции (p = 0,01)

Таблица 6 — Частота встречаемости и вирусологические показатели ВПЧ в зависимости от наличия клиники ПВИ, ВИЧ-статуса и наличия или отсутствия генитального кандидоза у беременной

Показатель	Группы беременных					
	1		2		3	
	Клиника ПВИ+/ВИЧ- Cand.+	Cand.-	Клиника ПВИ±/ВИЧ+ Cand.+	Cand.-	Клиника ПВИ-/ВИЧ- Cand.+	Cand.-
Частота встречаемости ВПЧ, n (P±sP, %)	19* (82,6±8,1), n=23	32 (74,4±6,7), n=43	14 (58,3±10,3), n=24	13 (68,4±10,9), n=19	3 (37,5±18,3), n=8	15 (55,6±9,8), n=27
Частота обнаружения ВПЧ ВКР, n (P±sP, %)	17 (94,4±5,6), n=18	30 (93,8±4,3), n=32	14 (100), n=14	11 (84,6±10,4), n=13	3 (100), n=3	14 (93,3±6,7), n=15
Количество генотипов, Me (25–75 %)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	3 (2; 3)**	1 (1; 2,25)	1 (1; 1)	1 (1; 2)
Вирусная нагрузка, log копий (μ±σ)	4,8±2,0	4,2±1,6	4,3±1,7	3,9±1,9	3,1±1,7	3,2±1,6

\* Значимо чаще в сравнении с группой 3 при кандидозной инфекции (p = 0,027); \*\* значимо больше в сравнении с группой 1 (Z = 2,3, p = 0,023) и группой 3 (Z = 2,2, p = 0,026) при кандидозной инфекции

Как видно из данных, приведенных в таблицах 4, 5, 6, значимых различий в частоте встречаемости ВПЧ, частоте обнаружения ВПЧ ВКР, уровня нагрузки вируса и количество выявляемых у одной пациентки генотипов в зависимости от наличия или отсутствия маркеров хламидийной инфекции, генитального уреоплазмоза и кандидоза не установлено. ВПЧ значимо чаще диагностировался среди беременных группы 1 в сравнении с ВИЧ-инфицированными беременными при наличии маркеров хламидийной инфекции (ОШ = 14,0 95 % ДИ 1,4–141,5, p = 0,025) и здоровыми беременными при отсутствии уреоплазменной инфекции (ОШ = 6,0 95 % ДИ 1,6–22,6, p = 0,008) и наличии генитального кандидоза (ОШ = 7,9 95 % ДИ 1,3–47,5, p = 0,02). При кандидозной инфекции гениталий количество выявляемых у одной пациентки генотипов было значимо больше среди ВИЧ-позитивных беременных в сравнении с ВИЧ-негативными беременными с клиникой ПВИ (Z = 2,3 p = 0,023) и без клиники ПВИ (Z = 2,2 p = 0,026).

Частота встречаемости ПВИ среди ВИЧ-позитивных беременных, инфицированных герпесвирусами, составила 6 (75,0 ± 16,4 %) случаев, при отсутствии герпесвирусов — 16 (53,3 ± 9,1 %) случаев. У ВИЧ-инфицированных беременных с наличием герпесвирусов в урогенитальном тракте уровень вирусной нагрузки ВПЧ составил 4,9 ± 1,4 log копий, а количество одновременно выявляемых генотипов Me = 2 (2; 3), что было выше, чем у ВИЧ-инфицированных беременных при отсутствии герпесвирусов в генитальном тракте, для которых данные показатели составили 3,9 ± 1,7 log копий и Me = 1 (1; 3) соответственно.

В целом по выборке частота ПВИ при выявлении маркеров хламидийной инфекции, генитальном уреоплазмозе, вульвовагинальном кандидозе была одинаковой и составила 20 (64,5 ± 8,6 %), 20 (66,7 ± 8,6 %) и 35 (65,5 ± 6,4 %) случаев соответственно. Уровень вирусной нагрузки также значимо не различался: при выявлении маркеров хламидийной инфекции — 3,9 ± 2,0 log копий, генитальном уреоплазмозе —

3,9 ± 1,8 log копий, вульвовагинальном кандидозе — 4,4 ± 1,8 log копий.

Значимых различий по частоте встречаемости доброкачественной патологии, дисплазии

шейки матки и (или) генитального папилломатоза у пациенток группы 1 в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей инфекции гениталий не выявлено (таблица 7).

Таблица 7 — Патология шейки матки и (или) генитальный папилломатоз при сопутствующей инфекции гениталий у беременных, n (P ± sP, %)

Патология	Возбудитель инфекции					
	<i>Chl. trachomatis</i> (ИФА)		<i>U. urealyticum</i> (КОЕ/мл)		Грибы рода <i>Candida</i> (микроскопия)	
	«+», n = 13	«-», n = 40	«+», n = 16	«-», n = 35	«+», n = 23	«-», n = 43
Доброкачественная патология шейки матки	5 (38,5±14,0)	11 (27,5±7,1)	3 (18,8±10,1)	11 (31,4±7,9)	4 (17,4±8,1)	14 (32,6±7,2)
Дисплазия шейки матки	4 (30,8±13,3)	11 (27,5±7,1)	5 (31,3±11,9)	11 (31,4±7,9)	7 (30,4±9,8)	12 (27,9±6,8)
Генитальный папилломатоз	3 (23,1±12,2)	15 (37,5±7,7)	1 (6,3±6,3)	8 (22,9±7,1)	8 (34,8±10,2)	15 (34,9±7,3)
Дисплазия+ генитальный папилломатоз	1 (7,7±7,7)	3* (7,5±4,2)	7** (43,8±12,8)	5 (14,3±5,9)	4 (17,4±8,1)	2*** (4,7±3,2)

\* Значимо реже в сравнении с только доброкачественной патологией (p = 0,037), дисплазией шейки матки (p = 0,037) и генитальным папилломатозом (p = 0,0025) при отсутствии маркеров хламидийной инфекции; \*\* значимо чаще в сравнении с частотой генитального папилломатоза (p = 0,037) при уреоплазменной инфекции; \*\*\* значимо реже в сравнении с доброкачественной патологией шейки матки (p = 0,0016), дисплазией шейки матки (p = 0,007) и генитальным папилломатозом (p = 0,0021) при отсутствии кандидозной инфекции

При отсутствии маркеров хламидийной инфекции дисплазия шейки матки в сочетании с генитальным папилломатозом наблюдается значимо реже в сравнении с только дисплазией шейки матки (P = 0,037) и только генитальным папилломатозом (P = 0,0025). Данная тенденция наблюдается и при отсутствии генитального кандидоза (таблица 7). Дисплазия шейки матки в сочетании с папилломами гениталий является преобладающим клиническим проявлением ПВИ при обнаружении *U. urealyticum* в генитальном тракте беременных — 7 (43,8 ± 12,8 %) случаев.

#### Выводы

1. Наиболее частой сопутствующей генитальной инфекцией при ПВИ у беременных является вульвовагинальный кандидоз, встречающийся в 37,5 ± 4,9 % случаев.

2. ВИЧ-позитивные беременные в 79,1 ± 6,2 % случаев имеют такие генитальные инфекции, как кандидоз, хламидиоз и уреоплазмоз, инфицирование герпесвирусами, что значимо чаще в сравнении с ВИЧ-отрицательными беременными с патологией шейки матки и (или) генитальным папилломатозом (ОШ = 0,4 95 % ДИ 0,17–0,98, p = 0,047) и клинически здоровыми беременными (ОШ = 0,25 95 % ДИ 0,1–0,7, p = 0,0016).

3. У каждой второй ВИЧ-инфицированной беременной (55,8 ± 7,6 %) диагностируется генитальный кандидоз, у каждой пятой (20,5 ± 6,5 %) — инфицирование герпесвирусами, что значимо чаще в сравнении с ВИЧ-отрицательными беременными с патологией шейки матки и (или) генитальным папилломатозом ( $\chi^2 = 4,7$ , p = 0,03 и p = 0,04) и клинически здоровыми беременными ( $\chi^2 = 7,4$  p = 0,007 и p = 0,007).

4. У ВПЧ-инфицированных беременных при отсутствии маркеров хламидийной инфекции и генитального кандидоза значимо реже наблюдается наличие дисплазии шейки матки в сочетании с генитальным папилломатозом в сравнении с только дисплазией шейки матки (ОШ = 0,2 95 % ДИ 0,05–0,8 p = 0,03 для маркеров хламидийной инфекции и ОШ = 0,13 95 % ДИ 0,03–0,6 p = 0,009 для кандидоза) и генитальным папилломатозом (ОШ = 0,1 95 % ДИ 0,04–0,5, p = 0,003 для маркеров хламидийной инфекции и ОШ = 0,09 95 % ДИ 0,02–0,4, p = 0,0025 для кандидоза). При обнаружении *U. urealyticum* преобладающим клиническим проявлением ПВИ является сочетание дисплазии шейки матки с папилломами гениталий (43,8 ± 12,8 %), что значимо чаще в сравнении с только генитальным папилломатозом (ОШ = 11,7 95 % ДИ 1,2–110,9, p = 0,03).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Al-Daraji, W. I. Infection and Cervical Neoplasia: Facts and Fiction / W. I. Al-Daraji, J. H. F. Smith // Int J Clin Exp Pathol. — 2009. — Vol. 2(1). — P. 48–64.
2. Кулага, О. К. Ассоциированные урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии: современный взгляд на проблему / О. К. Кулага, С. А. Костюк. — Минск, 2008.
3. Бурьяк, Д. В. Поэтапное лечение генитальной папилломавирусной инфекции / Д. В. Бурьяк // Здравоохранение. — 2008. — № 9. — С. 54–57.
4. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynecological outpatients / R. Verteramo [et al.] // BMC Infect Dis. — 2009. — Vol. 9. — P. 16.
5. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology / M. Y. Zheng [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2010. — Vol. 45(6). — P. 424–428.
6. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways / P. Paba [et al.] // Intervirology. — 2008. — Vol. 51(4). — P. 230–234.

7. Increased frequency of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis in pregnant women with human papillomavirus infection/ CS da Silva [et al.] // Gynecol Obstet Invest. — 2004. — Vol. 58(4). — P. 189–193.
8. Chlamydia trachomatis as a probable cofactor in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern Argentina/ G. D. Deluca [et al.] // Braz J Infect Dis. — 2011. — Vol. 15(6). — P. 567–572.
9. Chlamydia trachomatis and papillomavirus infection in women with cytohistological abnormalities in uterine cervix / G. D. Deluca [et al.] // Medicina (B Aires). — 2006. — Vol. 66(4). — P. 303–306.
10. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study / J. S. Smith [et al.] // Int J Cancer. — 2004. — Vol. 111(3). — P. 431–439.
11. Seroprevalence of human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case-control study / P. Naucler [et al.] // J. Gen. Virol. — 2007. — Vol. 88(3). — P. 814–822.
12. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma / K. D. Qint [et al.] // Gynaecol Oncol. — 2009. — Vol. 114(3). — P. 390–394.
13. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 in cervical carcinoma associated with human papillomavirus detected in paraffin-sectioned samples / A. Kwasniewska [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2009. — Vol. 30(1). — P. 65–70.
14. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women / R. R. Finan [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — Vol. 12(9). — P. 927–930.
15. Detection of sexually transmitted infection and human papillomavirus in negative cytology by multiplex-PCR/ H-S Shim [et al.] // BMC Infect Dis. — 2010. — Vol. 10. — P. 284.
16. Feher, E. Prevalence of Chlamydia trachomatis and oncogenic human papillomavirus types in cytologic atypia of the uterine cervix / E. Feher, A. Szalmas // Acta Microbiol Immunol Hung. — 2006. — Vol. 53(4). — P. 479–487.
17. Chlamydia trachomatis and Risk of Prevalent and Incident Cervical Premalignancy in a Population-Based Cohort / M. Safaeian [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. — 2010. — Vol. 102(23). — P. 1794–1804.
18. Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus / Y. S. Qian [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2005. — Vol. 26(8). — P. 622–625.
19. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis / S. Szostek [et al.] // Acta Biochim Pol. — 2009. — Vol. 56(2). — P. 337–342.
20. Is the presence of herpesviruses in cervical secretions a prognostic factor for cervical pathology in HPV-positive women / S. Szostek [et al.] // Przegl Epidemiol. — 2009. — Vol. 63(1). — P. 97–101.
21. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology / M. Biernat-Sudolska [et al.] // Adv Med Sci. — 2011. — Vol. 56(2). — P. 299–303.
22. May ureaplasmas in genital tract of HPV-positive women influence abnormal cytology of cervix / M. Biernat-Sudolska [et al.] // Przegl Epidemiol. / 2008 – V. 62(2). – P. 447–52.
23. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of Ureaplasma urealyticum / A. Lukic [et al.] // Anticancer Res. — 2006. — Vol. 26(6C). — P. 4843–4849.
24. Hall, J. High risk human papillomavirus DNA detection in pap tests with both atypical squamous cells of undetermined significance and Candida / J. Hall, B. Kendall // Acta Cytol. — 2009. — Vol. 53(2). — P. 150–152.

Поступила 04.05.2012

**УДК 616.72-002-009.7-036.8**

## **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ**

**В. И. Николаев, Ж. А. Чубуков, Т. М. Шаршакова, В. М. Мазур**

**Гомельский государственный медицинский университет**

*Цель исследования* — оценить эффективность локальной терапии гонартроза аутосывороткой крови пациента по показателям качества жизни и динамике болевого синдрома.

Были проанализированы рентгенограммы и данные анкетирования 22 пациентов с I–IV стадиями гонартроза до и после лечения по опроснику SF-36, суммарному индексу Лекена, по шкалам Ликерта и визуальной аналоговой шкале.

Выявлено статистически значимое повышение показателя физического функционирования, снижение выраженности болевого синдрома по индексам Лекена, Ликерта и визуальной аналоговой шкале у пациентов после лечения.

Полученные результаты подтверждают эффективность медицинской технологии внутрисуставного введения аутосыворотки крови пациентам с гонартрозом I–III стадий.

Ключевые слова: гонартроз, качество жизни, боль, аутосыворотка крови.

## **LIFE QUALITY AND PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS**

**V. I. Nikolayev, Z. A. Chubukov, T. M. Sharshakova, V. M. Mazur**

**Gomel State Medical University**

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of local therapy of gonarthrosis with blood autoserum in terms of the patient's life quality and pain syndrome dynamics.

The roentgenograms and the questionnaire data of 22 patients with gonarthrosis I–IV before and after treatment were analyzed by SF-36 questionnaire, Lequen index, Likert and visual analog scales.

The patients after the treatment revealed a statistically significant increase in the physical functioning rate, lower pain syndrome according to Lequen index, Likert and visual analogue scale.

The results of the study confirm the effectiveness of medical technology of blood autoserum intraarticular injection in the patients with gonarthrosis of I–III stages.

Key words: gonarthrosis, life quality, pain, blood autoserum.

### Введение

Проблема остеоартроза (ОА) приобрела огромное общемедицинское и социальное значение, обусловленное широкой распространенностью болезни, быстрым развитием функциональных нарушений при поражении несущих суставов нижних конечностей — коленных и тазобедренных [1]. ОА — частое заболевание суставов, относящееся к группе гетерогенных полиэтиологических, но со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. Смещение акцентов в понимании сущности патологического процесса от болезни хряща к заболеванию с параллельным поражением хряща, синовии и субхондральной кости привело к пересмотру концепций как научных разработок, так и лечебных мероприятий [2, 3, 4]. По данным ревматологов Европы и США, на долю этого заболевания приходится до 70 % в структуре всех ревматических болезней [5], и клинически оно определяется более чем у 10–12 % населения Земли. Данное заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 30–35 лет. В возрасте старше 70 лет ОА страдают 40–80 % людей, из них 80 % имеют ограничения в движении, а 25 % не могут справиться с ежедневными обязанностями, что приводит к снижению качества жизни этих больных и значительным экономическим затратам как для государства, так и для пациента [6, 7].

В настоящее время во всем мире происходит переоценка старых методов лечения и анализируются новые терапевтические средства не только с точки зрения их действенности и безопасности, но и с позиции их эффективности и экономичности. Так, в рамках Международной декады костей и суставов (2001–2010 гг.) решались вопросы оптимизации терапии различных ревматических заболеваний, в том числе и ОА, с точки зрения экономики [1, 5]. Правильное лечение ОА влечет сокращение расходов. Различные виды клинико-экономического анализа позволяют сделать выбор между альтернативными способами терапии, традиционными и новыми оригинальными препаратами структурно-модифицирующего действия, которые используются для терапии ОА [8, 9].

Задачи терапии ОА в целом и гонартроза (ГА) в том числе включают три основных направления: механическая разгрузка пораженных суставов, купирование синовиита, предотвращение прогрессирования заболевания. Причем последнее во многом определяется адекватным лечением синовиита, который играет веду-

щую роль в прогрессировании деструкции суставного хряща и в конечном итоге — в прогрессировании ОА, выявляется на всех стадиях заболевания, в том числе, на самых ранних. Таким образом, успех патогенетической терапии ОА определяется его ранней диагностикой, основанной на выявлении характерных изменений гиалинового хряща и реактивного синовиита.

Качество жизни (КЖ) — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанная на его субъективном восприятии. За последнее десятилетие в ревматологии проведены десятки клинических исследований, в которых давалась оценка эффективности разных методов лечения при использовании опросников КЖ. Для исследования КЖ пациентов с ОА используются как опросники (SF-36, EQ-5D и др.), так и специальные методики (KOOS, HAQ, AIMS-2), которые в комплексе с алгофункциональными индексами (визуальная аналоговая шкала, Лекена, WOMAC) помогают получить более полную характеристику не только болевого синдрома и функциональных нарушений, но и установить связь между выраженностью боли и нарушением физического и психологического состояния пациентов [10, 11].

В настоящее время большинством исследователей поддерживается мнение, что дегенерация суставного хряща возникает вследствие двух основных причин: чрезмерной нагрузки на хрящ и снижения его резистентности к обычным физиологическим нагрузкам. Однако независимо от этиопатогенетических особенностей основные гистопатологические, биохимические и метаболические изменения при ОА сходны и в конечном итоге ведут к повреждению клеточных структур хряща — хондроцитов. Как следствие, нарушается динамическое равновесие между синтезом и разрушением ткани хряща. Поэтому в условиях дефицита нормального и (или) избытка патологически измененного синтеза хондроциты оказываются неспособными компенсировать недостаток его матрикса в сульфатированных мукополисахаридах (хондроитин сульфатах и т. д.) [12].

С другой стороны, при развитии ОА в суставе резко усиливаются процессы расщепления и деполимеризации гиалуриновой кислоты (ГУК), а поскольку ГУК является природным полимером, ответственным за вязкоупругость, то такие свойства синовиальной жидкости соответственно заметно снижаются. В результате увеличивается механическая нагрузка на суставные хрящи, что приводит к процессам их разрушения и, следовательно, к возникновению боли и ограничению подвижности в суставе [12, 13].

В последние 5–6 лет появились первые публикации в англо- и русскоязычных научных изданиях, свидетельствующие об эффективности внутрисуставного применения плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, и ауто-сыворотки крови при экспериментальном ОА, а также у пациентов с ГА. Для успешной замены синовию необходимо, чтобы ее аналог обладал такими же биохимическими свойствами и имел такой же жирнокислотный состав эфиров холестерина, как и натуральная синовию. С биологической точки зрения в этом плане наиболее подходит сыворотка крови, как абсолютно биосовместимая биологическая среда и во многом обладающая свойствами, сходными с натуральной синовию [13, 14, 15].

**Цель работы**

Оценить эффективность локальной терапии ГА ауто-сывороткой крови пациента по показателям КЖ и динамике болевого синдрома.

**Материалы и методы**

Были получены результаты клинико-лабораторных исследований и другие данные о состоянии здоровья пациентов с ГА, проходивших лечение на базе ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» в период с 2004 по 2012 гг. Пациентам проведено рентгенографическое исследование коленных суставов, на основании результатов которого определена стадия ГА по Келлгрону. Всем участникам исследования проведено внутрисуставное введение по 5 мл ауто-сыворотки крови в пораженные коленные суставы с интервалом между инъекциями 1 неделя, количеством инъекций от 3 до 5 за 1 курс лечения. Оценка КЖ производилась до и после лечения с использованием стандартного опросника SF-36. Выраженность болевого синдрома до и после лечения определяли с использованием индексов Лекена, Ликерта и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

На основе полученной информации была разработана электронная база данных. Данные были сведены в таблицы и обработаны статисти-

чески с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica, v.8.0».

Для проведения анализа различий между двумя независимыми группам по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. Для проведения анализа различий между двумя взаимосвязанными группами по количественным признакам, распределение которых отличалось от нормального, использовали парный критерий Вилкоксона. Анализ различий между несколькими независимыми группами по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием критерия Краскелла-Уоллиса (H).

Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Частотный анализ эффективности лечения — с использованием критерия Мак-Нимара  $\chi^2$  м. Анализ взаимосвязи проводили расчетом коэффициента ассоциации  $\tau$  Кендалла.

Параметры описательной статистики для количественных показателей представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1;Q3)), для частот — в виде долей, процентов и абсолютных цифр. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Были собраны данные о 22 пациентах (16 женщин, 6 мужчин) в возрасте от 31 до 74 лет, медиана составила 59,5 (52;67) года. У 16 пациентов было двустороннее поражение левого (ЛКС) и правого коленных суставов (ПКС), у 6 — одного сустава. Статистически значимых различий как по значениям бедренно-большеберцового угла (ББУ) ( $U = 145$ ;  $Z = -1,023$ ;  $p = 0,306$ ), так и по частоте встречаемости различных стадий ГА по Келлгрону ( $\chi^2 = 2,609$ ;  $p = 0,456$ ) между ЛКС и ПКС выявлено не было. Распределение пациентов по рентгенологическим стадиям ГА по Келлгрону представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Рентгенологические стадии ГА по Келлгрону у пациентов

Рентгенологическая стадия ГА	Коленный сустав	
	правый, n	левый, n
Отсутствие ГА	4	2
Стадия I	11	7
Стадия II	2	4
Стадия III	4	7
Стадия IV	1	2
ББУ, °	178,5 (175; 183)	180,5 (176,5; 184)

При проведении анализа различий между группами пациентов с различными рентгенологическими стадиями ГА по показателю ББУ

были выявлены статистически значимые различия ( $H = 20,938$ ;  $p < 0,001$ ). Результаты расчетов приведены в таблице 2.

Таблица 2 — ББУ у пациентов с различными рентгенологическими стадиями ГА

Рентгенологическая стадия ГА	ББУ
Стадия I	175,5 (175; 178)
Стадия II	180,5 (180; 181)
Стадия III	183 (181; 185)
Стадия IV	188 (187; 193)

При проведении анализа различий между группами пациентов с различными стадиями ГА были выявлены статистически значимые различия по показателю физиче-

ского функционирования до лечения как в ПКС ( $N = 8,087$ ;  $p = 0,044$ ), так и в ЛКС ( $N = 8,829$ ;  $p = 0,020$ ). Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Физическое функционирование у пациентов до лечения с различными стадиями ГА по Келлгрэну

Рентгенологическая стадия ГА	Физическое функционирование	
	ПКС	ЛКС
Стадия I	20 (19; 23)	19 (19; 21)
Стадия II	13,5 (12; 15)	22,5 (20; 26,5)
Стадия III	18 (15,5; 19)	17 (14; 19)
Стадия IV	17 (17; 17)	18,5 (18; 19)

В ПКС значения показателя физического функционирования находились в обратной средней силы ( $\tau = -0,449$ ;  $p = 0,009$ ) статистически значимой ассоциации со стадией ГА. В ЛКС выявлена тенденция к наличию слабой обратной ассоциации физического функционирования и стадии ГА ( $\tau = -0,270$ ;  $p = 0,095$ ).

При проведении анализа различий между группами пациентов с различными стадиями ГА по показателям ВАШ, индексам Лекена и Ликерта до лечения были выявлены статистически значимые различия как в ЛКС, так и в ПКС. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Выраженность болевого синдрома у пациентов до лечения с различными стадиями ГА по Келлгрэну

Сустав	Показатель	Стадия ГА по Келлгрэну				N	p
		1	2	3	4		
ПКС	Индекс Лекена	12 (9; 17)	13 (11; 15)	14 (13,5; 17)	15 (15; 15)	2,66	0,448
	Шкала Ликерта I	3 (3; 3)	4,5 (4; 5)	4 (4; 4,5)	5 (5; 5)	9,31	0,026
	Шкала Ликерта II	3 (3; 5)	4,5 (4; 5)	4,5 (3,5; 5)	4 (4; 4)	2,76	0,431
	ВАШ	5,5 (5; 6,5)	7,4 (6,9; 7,9)	8,3 (6,5; 8,6)	6 (6; 6)	3,74	0,290
ЛКС	Индекс Лекена	13 (12; 17)	12 (10; 15,5)	14 (11; 15)	16,5 (15; 18)	2,43	0,488
	Шкала Ликерта I	3 (3; 4)	3 (3; 3,5)	4 (4; 5)	5 (5; 5)	8,04	0,045
	Шкала Ликерта II	3 (3; 5)	4 (3,5; 4,5)	4 (4; 5)	4 (4; 4)	1,99	0,575
	ВАШ	5 (3,5; 5,8)	5 (4; 5,75)	7,9 (6; 8,5)	8,3 (7; 9,5)	8,55	0,036

При сопоставлении результатов анкетирования по показателям КЖ и шкалам выраженности болевого синдрома при ГА у пациентов до и после лечения с использованием аутосы-

воротки крови для интраартикулярного введения были выявлены статистически значимые различия. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Выраженность болевого синдрома и показатели КЖ у пациентов при ГА до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Z	p
Физическое функционирование	19 (17; 20)	21 (18; 23)	3,408	< 0,001
Рольное физическое функционирование	4 (4; 6)	5 (4; 6)	2,201	0,028
Интенсивность боли	6,1 (5,2; 7,1)	8,2 (7,2; 8,2)	3,724	< 0,001
Общее состояние здоровья	17,5 (15; 19)	17,5 (15; 21)	2,023	0,043
Жизненная активность	13 (9; 15)	15,5 (14; 16)	3,621	< 0,001
Социальное функционирование	7,5 (7; 9)	8 (7; 9)	1,937	0,053
Рольное эмоциональное функционирование	3,5 (3; 6)	4 (3; 6)	—	—
Психическое здоровье	16 (12; 17)	17 (16; 18)	3,285	0,001
Индекс Лекена	13 (11; 15)	3,75 (2,4; 5,1)	3,919	< 0,001
Шкала Ликерта I	4 (3; 5)	2 (2; 3)	3,919	< 0,001
Шкала Ликерта II	4 (3; 5)	2 (2; 3)	4,015	< 0,001
ВАШ	5,9 (5; 8)	2,5 (1,4; 3)	4,015	< 0,001

Был проведен частотный анализ эффективности внутрисуставного введения ауто-сыворотки в группах с различной тяжестью

проявлений ГА по индексу Лекена до и после лечения. Результаты расчетов представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение пациентов по степени тяжести ГА по индексу Лекена до и после лечения

Степень тяжести ГА по Лекену	До лечения	После лечения	$\chi^2$ м	p
Слабая	1	11	8,10	0,004
Средняя	0	5	—	—
Выраженная	3	1	16,06	< 0,001
Значительная	5	2	11,53	0,001
Резко выраженная	13	1	4,90	0,027

### Заключение

Применение ауто-сыворотки крови пациентов с ГА для внутрисуставного введения показало эффективность по критериям КЖ и алгофункциональным индексам и шкалам. Это указывает, что сыворотка может быть включена в схему лечения пациентов с ГА, как простой, абсолютно биосовместимый и безопасный препарат, обладающий выраженным симптом-модифицирующим действием.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова, В. А. О Всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000–2010 гг. / В. А. Насонова, Ш. Эрлес // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 4. — С. 14–16.
2. Kellgren, J. A. Radiologic assessment of osteoarthritis / J. A. Kellgren, J. S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. — 1958. — № 17. — P. 388–397.
3. McCarthy, G. M. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis / G. M. McCarthy, H. S. Cheung // Curr Rheumatol Rep. — 2009. — № 11(2). — P. 141–147.
4. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis / D. A. Walsh [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2007. — № 15(7). — P. 743–751.
5. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 1905–1915.

6. Лиля, А. М. Остеоартроз: социально-экономические аспекты патогенетической терапии / А. М. Лиля, О. И. Карлов // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 28. — С. 1558–1562.
7. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом / И. А. Андрианова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 2. — С. 11–17.
8. Сорока, Н. Ф. Структум — новый хондропротектор для лечения первичного ОА / Н. Ф. Сорока // Медицинские новости. — 1997. — № 9. — С. 40–41.
9. Николаев, В. И. Гистомодулирующее влияние сыворотки крови на структурные компоненты коленного сустава при экспериментальном остеоартрозе / В. И. Николаев, Э. А. Нальров, О. А. Голубев // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 4(14). — С. 93–97.
10. Амирджанова, В. Н. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога / В. Н. Амирджанова, Г. М. Койлубаева // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 2. — С. 72–81.
11. Jakobsson, U. Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review / U. Jakobsson, I. R. Hallberg // J. Clin. Nurs. — 2002. — Vol. 11. — P. 430–443.
12. Жидкие кристаллы в технике и медицине / С. Ф. Ермаков [и др.]. — Минск, 2002. — 383 с.
13. Локальная терапия гонартроза ауто-сывороткой крови пациента / В. И. Николаев [и др.] // Весті НАН Беларусі: Серыя мед. навук. — 2006. — № 4. — С. 50–53.
14. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model / G. Milano [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. — 2010. — № 18. — P. 971–980.
15. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions / E. Kon [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Athrosc. — 2010. — № 18. — P. 472–479.

Поступила 14.05.2012

УДК 616.711.6:616.833-002-031.63]:519.22/25

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИСКОРАДИКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

М. В. Олизарович

Гомельский государственный медицинский университет

Дискогенная поясничная радикулопатия является частой патологией среди населения. Ее хирургическое лечение требует знания размеров соответствующих анатомических структур.

Проведены измерения структур позвоночно-двигательного сегмента на уровне грыжи поясничного межпозвоночного диска. Получены данные о размерах тел позвонков и межпозвоночных дисков, что позволит более точно планировать нейрохирургическое вмешательство.

Ключевые слова: гендерные особенности, дискогенная радикулопатия.

## MATHEMATICAL ASSESSMENT OF GENDER FEATURES OF LUMBAR DISCORADICULAR CONFLICT

M. V. Olizarovich

Gomel State Medical University

Discogenic lumbar radiculopathy is a common pathology in population. To perform operations, surgeons must know the size of the anatomical structures.

The lumbar vertebral structures at disk hernia level were measured. The received data about the size of vertebra body and intervertebral disks make it possible to plan neurosurgical operations more precisely.

Key words: gender features, discogenic radiculopathy.



**Введение**

Неврологические проявления остеохондроза позвоночника составляют до 80 % всех заболеваний периферической нервной системы [1].

Диагностика поясничного остеохондроза основывается на клинической картине у пациента и данных дополнительных методов обследования, из которых наиболее информативными являются компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) [2, 3].

Установлено, что значительные патологические изменения в позвоночнике при остеохондрозе, диагностированные с помощью дополнительных методов исследования, во многих случаях остаются клинически незначимыми [2]. И, напротив, при незначительных морфологических изменениях костей, межпозвонковых дисков (МПД) и спинномозговых корешков, выявленных в ходе рентгенографии, КТ, МРТ, может наблюдаться ярко выраженный болевой синдром, что делает актуальным поиск математических значений, на основании которых, возможно достоверно установить причину дискордикулярного конфликта и улучшить результаты хирургического лечения данной патологии.

**Цель исследования**

Провести математическую оценку гендерных особенностей анатомических образований, вовлеченных в дискордикулярный конфликт на поясничном уровне, у лиц, поступивших в стационар для удаления грыжи МПД.

**Материалы и методы**

Методикой исследования были сбор анкетных данных и измерение анатомических образований на компьютерных томограммах. Измерения проводились с использованием компьютерной программы «Onis», 2.2.

Объектом исследования стали случаи хирургического лечения 56 человек (чел.) с дискогенными поясничными радикулопатиями. Изучены карты стационарного больного нейрохирургического отделения Гомельской областной клинической больницы за 2010–2011 гг.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, клинические проявления грыжи МПД, линейные размеры и площадь грыжи диска, тел нижних поясничных позвонков, размеры спинномозгового канала на уровне дискордикулярного конфликта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере. Для вычисления значений статистических критериев и уровней значимости использована программа «Microsoft Excel». Статистическую значимость определяли по t-критерию Стьюдента. Выборки признавались различными с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение****Эпидемиология дискогенных поясничных радикулопатий**

Поло-возрастной состав пациентов изучен с использованием общепринятого разделения по возрасту. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество пациентов, n	%	Пол			
			женский	%	мужской	%
20–29	3	5,4	1	1,8	2	3,6
30–39	18	32,1	11	19,6	7	12,5
40–49	21	37,5	10	17,8	11	19,6
50–59	12	21,4	3	5,6	9	16,1
Старше 60	2	3,6	2	3,6	0	0
Всего	56	100	27	48,2	29	51,8

Как следует из данных таблицы 1, в исследованной группе преобладали пациенты зрелого возраста (30–49 лет — 69,6 %), женщин было 48,2 %.

**Характеристика неврологических расстройств при поступлении в стационар**

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии [4], с учетом статистической классификации МКБ 10-го пересмотра.

В исследованной группе диагностированы: дискогенная радикулопатия L4 — 17 (30,4 %)

случаев, L5 — 11 (19,6 %), S1 — 22 (39,3 %), хроническая радикулопатия L4–L5 установлена у 6 (10,7 %) чел.

**Уровень поражения по данным КТ и МРТ**

Оценку уровня поражения поясничного отдела позвоночника проводили по данным КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Оценивали размер выпячивания всех исследованных поясничных МПД, при этом в работу были включены только те из них, размеры которых превышали физиологическую протрузию (2 мм). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Множественность грыжевых выпячиваний на поясничном уровне

Число выпавших межпозвонковых дисков	Группа обследованных	
	n	%
Одна грыжа	47	83,9
Две грыжи	9	16,1
Всего	56	100,0

Как показано в таблице 2, у большинства пациентов отмечалась грыжа одного поясничного межпозвонкового диска (47 чел. — 83,9 %).

**Размеры тел нижних поясничных позвонков**  
Данные о линейных размерах тел позвонков в сагиттальной проекции представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Размеры тел поясничных позвонков в сагиттальной проекции

Уровень	Размер, мм			
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	ширина по верхнему контуру	ширина по нижнему контуру
LIII	27,5 ± 2,4	29,1 ± 2,6	35,1 ± 3,7	34,3 ± 3,4
LIV	26,6 ± 2,9	27,5 ± 2,7	34,9 ± 3,6	35,1 ± 3,7
LV	26,9 ± 2,8	24,2 ± 2,7	35,4 ± 3,7	34,5 ± 3,6

Исходя из данных таблицы 3, при статистической обработке не получено данных о статистической значимости различия размеров тел нижних поясничных позвонков ( $p > 0,05$ ).

значимости различия поперечного размера позвонков не получено ( $p > 0,05$ ).

Измерение поперечника поясничных позвонков проведено на аксиальной проекции через геометрический центр. Размеры составили: тело LIII — 52,9 ± 6,3 мм, LIV — 52,0 ± 5,9 мм, LV — 51,6 ± 5,6 мм. Данных о статистической

**Размеры нижних поясничных межпозвонковых дисков**

Высота МПД является косвенным маркером выраженности остеохондроза. Результаты измерения его вертикального размера по переднему и заднему контуру на сагиттальной проекции представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Высота межпозвонкового диска на сагиттальной проекции

Уровень	Сагиттальная проекция, мм	
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру
LIII–IV	11,9 ± 2,7	7,4 ± 1,9*
LIV–V	13,1 ± 3,2	7,1 ± 2,0*
LV–SI	13,0 ± 3,3	5,8 ± 2,0*

*Примечание.* Здесь и далее выборки различны с уровнем статистической значимости \*— $p < 0,05$ .

Исходя из данных таблицы 4, при математической обработке получены данные о статистической значимости различия размеров переднего и заднего контуров дисков LIV–LV и LV–SI ( $p < 0,05$ ). Задние отделы указанных дисков имели меньшую толщину, чем передние.

которых диагностирована грыжа МПД, подлежащая хирургическому удалению. Пациентов с грыжей МПД LIV было 20 (35,7 %) чел., LV — 36 (64,3 %). Полученные данные без разделения по полу приведены в таблице 5 с учетом того, что при грыже на уровне четвертого поясничного МПД верхним было тело LIV позвонка, нижним — тело LV. Соответственно, при выпадении пятого поясничного диска верхним — тело LV. Данные по нижнему краю не приведены, так как пятый ПДС снизу замыкает крестец.

**Размеры позвоночно-двигательного сегмента на уровне дискорadiaкулярного конфликта**

Для уточнения характера анатомических изменений, представленных на томограммах, отдельно вычислены размеры структур позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), в

Таблица 5 — Размеры структур позвоночно-двигательного сегмента на уровне дискорadiaкулярного конфликта

Уровень дискорadiaкулярного конфликта	Верхний позвонок в ПДС, мм		Нижний позвонок в ПДС, мм		МПД на уровне грыжи, мм	
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру
LIV–V	26,7 ± 3,3	27,3 ± 2,9	27,2 ± 2,4	24,2 ± 2,2	13,0 ± 2,8	6,8 ± 2,4*
LV–SI	26,7 ± 3,0	24,1 ± 3,0	—	—	12,9 ± 3,1	5,6 ± 2,0*

Исходя из результатов исследования, при математической обработке не получено данных о статистической значимости различия размеров тел нижних поясничных позвонков в ПДС на уровне грыжи МПД ( $p > 0,05$ ). При этом статистическая значимость различия размеров переднего и заднего контуров дисков LIV–V и LV–SI на уровне выпавшей грыжи МПД подтверждена с критерием  $p < 0,05$  (высота передней части МПД больше задней).

Получены следующие данные КТ и МРТ, свидетельствующие о величине грыжевого выпячивания: 2–4 мм — 12 (21,4 %) чел., 5–8 мм — 36 (64,3 %) и более 9 мм — 8 (14,3 %) чел. Средний размер выпячивания составил  $6,2 \pm 3,0$  мм.

Площадь грыжи МПД измерялась на аксиальных срезах на уровне ее наибольшего передне-заднего размера и составила: до  $1 \text{ см}^2$  — 41 (73,3 %) чел.,  $1–1,5 \text{ см}^2$  — 10 (17,8 %) и более  $1,5 \text{ см}^2$  — 5 (8,9 %) чел. Средний размер площади грыжи составил  $0,8 \pm 0,5 \text{ см}^2$ .

Данные параметры грыжи важно соотносить с величиной спинномозгового канала, поскольку спинальные корешки располагаются в оставшемся свободном пространстве, от величины которого зависит степень их компрессии.

Сведения о сагиттальном размере спинномозгового канала на уровне грыжи диска представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Размер спинномозгового канала на уровне грыжи

Размер спинномозгового канала, мм	Число случаев	
	n	%
До 12	6	10,7
13–15	18	32,2
16–20	21	37,5
21 и более	11	19,6

Как следует из данных таблицы 6, абсолютно узкий спинномозговой канал определялся у 6 (10,7 %) пациентов. Наиболее частым сагиттальный размер канала был от 16 до 20 мм (37,5 %), средний его размер составил  $17,2 \pm 3,5$  мм.

При анализе площади сечения спинномозгового канала на уровне грыжи диска по аксиальным срезам получены следующие данные: до  $3 \text{ см}^2$  — 22 (39,3 %) чел.,  $3–4 \text{ см}^2$  — 21 (37,5 %) и более  $4 \text{ см}^2$  — 13 (23,2 %) чел. Средняя площадь составила  $3,4 \pm 1,0 \text{ см}^2$ .

Между средними линейными размерами грыжи и канала выявлено следующее соотношение:  $6,2/17,2 = 0,36$ , между средними размерами площадей —  $0,8/3,4 = 0,24$ .

#### Гендерные особенности размеров позвоночно-двигательного сегмента на уровне дискорадикулярного конфликта

Для уточнения возможных гендерных различий в размерах анатомических структур на уровне грыж поясничного отдела позвоночника проведены математические расчеты для мужчин (таблица 7).

Полученные данные указывают на статистическую значимость различия размеров переднего и заднего контуров дисков LIV–V и LV–SI на уровне выпавшей грыжи МПД ( $p < 0,05$ ).

Раздельно учтены размеры поясничных ПДС у женщин (таблица 8).

Таблица 7 — Размеры структур позвоночно-двигательного сегмента у мужчин

Уровень дискорадикулярного конфликта	Верхний позвонок в ПДС, мм		Нижний позвонок в ПДС, мм		МПД на уровне грыжи, мм	
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру
LIV–V	$27,9 \pm 2,9$	$28,6 \pm 2,1$	$28,3 \pm 2,0$	$25,2 \pm 1,5$	$12,8 \pm 2,6$	$7,0 \pm 2,0^*$
LV–SI	$28,6 \pm 1,9$	$25,1 \pm 2,1$	—	—	$12,5 \pm 3,1$	$5,8 \pm 2,0^*$

Таблица 8 — Размеры структур позвоночно-двигательного сегмента у женщин

Уровень дискорадикулярного конфликта	Верхний позвонок в ПДС, мм		Нижний позвонок в ПДС, мм		МПД на уровне грыжи, мм	
	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру	высота по переднему контуру	высота по заднему контуру
LIV–V	$25,9 \pm 3,4$	$25,8 \pm 3,2$	$26,4 \pm 3,2$	$22,1 \pm 1,5$	$12,5 \pm 2,0$	$7,1 \pm 2,3^*$
LV–SI	$25,6 \pm 2,8$	$23,2 \pm 3,4$	—	—	$12,6 \pm 3,0$	$5,1 \pm 1,9^*$

При сравнении размеров тел позвонков и МПД у мужчин и женщин на уровне грыжи МПД не получены данные о статистической значимости их различия ( $p > 0,05$ ).

#### Выводы

1. Результаты исследования не выявили статистической значимости различия размеров тел нижних поясничных позвонков, что свидетельствует об отсутствии спондилопатии в данной группе пациентов.

2. Получены данные о статистической значимости различия размеров переднего и заднего контуров дисков LIV–LV и LV–SI ( $p < 0,05$ ) как у мужчин, так и у женщин. Задние отделы указанных дисков имели меньшую толщину, чем передние.

3. В случаях хирургических форм дискогенных поясничных радикулопатий средний сагитальный размер грыжи составляет 6,2 мм, передне-задний размер канала на уровне грыжи 17,2 мм,

площадь аксиального сечения грыжи и канала — соответственно, 0,8 и 3,4 см<sup>2</sup>.

4. Дискорадикулярный конфликт, не поддающийся консервативной терапии, возникает при средней площади аксиального сечения грыжи, занимающей четверть от всей площади сечения спинномозгового канала (0,24).

5. Гендерных различий размеров тел нижних поясничных позвонков и МПД на уровне дискорадикулярного конфликта не установлено.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маркин, С. П. Современный взгляд на проблему боли в позвоночнике / С. П. Маркин // Рос. мед. журн. — 2009. — № 11. — С. 15–19.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / М. В. Вейна [и др.]; под общ. ред. М. В. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999. — С. 93–108.
3. Ширшов, А. В. Поясничный остеохондроз: клиника, диагностика, лечение / А. В. Ширшов, М. А. Пирадов // Рос. мед. журн. — 2004. — № 4. — С. 212–213.
4. Антонов, И. П. Классификация заболеваний периферической нервной системы / И. П. Антонов // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1985. — № 4. — С. 481–487.

Поступила 14.05.2012

УДК: 616.89 – 008.454 – 057.36

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРИЗНАКОВ ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ

А. А. Ребко, В. Я. Латышева

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель:* оценка личностной, ситуативной тревожности, признаков депрессии и вегетативных расстройств у военнослужащих срочной военной службы.

*Материалы и методы.* Психометрические данные тревожности и депрессии 125 военнослужащих срочной военной службы одной из воинских частей Вооруженных Сил Республики Беларусь с использованием теста Ханина-Спилберга, опросников определения признаков вегетативных расстройств, шкала Бека (BDI).

*Результаты и заключение.* В результате исследования выявлено, что 77 (61, %) военнослужащих имеют завышенные показатели по используемым психометрическим шкалам, и такие состояния могут влиять на развитие депрессий, тревожных, вегетативных расстройств, что требует проведения психокоррекционных мероприятий.

Ключевые слова: личностная и ситуативная тревожность, вегетативные расстройства, депрессия.

## PREVALENCE RATE OF ANXIETY AND DEPRESSION SIGNS IN NATIONAL SERVICEMEN

A. A. Rebko, V. Ya. Latysheva

Gomel State Medical University

*Subject:* to estimate personal, situational anxiety, signs of depression and vegetative frustration in national servicemen.

*Materials and methods.* Psychometric anxiety and depression data of 125 national servicemen in a military unit of the Armed Forces of the Republic of Belarus with use of the Hanin-Spielberg test, questionnaires to define vegetative frustration signs, Beca scale (BDI).

*Results and the conclusion.* As a result of the research it was revealed, that 77 (61,6 %) military men had overestimated indices by the used psychometric scales and such conditions could influence the development of depressions, vegetative frustration disorders, which demanded carrying out of psychocorrectional activities.

Key words: personal and situational anxiety, vegetative frustration, depression.

#### Введение

Проблема состояния психоэмоционального статуса лиц молодого возраста, находящихся на службе в армии, привлекает к себе внимание в

меньшей степени, чем она того заслуживает. Такие военнослужащие нередко остаются без внимания своих непосредственных начальников и медицинских работников, что является одной из

причин недостаточной изученности распространенности данных изменений и их коррекции.

Следует отметить, что в последние несколько лет количество молодых людей призывного возраста уменьшилось, так как период начала девяностых годов прошлого века характеризовался снижением рождаемости. В результате этого в настоящее время в Вооруженных Силах растет количество военнослужащих, имеющих различные хронические заболевания, которые в условиях военной службы могут рецидивировать, что отразится и на психоэмоциональном статусе. Кроме того, сейчас призывают и молодых людей с погашенными судимостями. У данного контингента призывников можно предположить наличие изменений психоэмоционального статуса еще до призыва в Вооруженные Силы и снижение возможностей адаптации к условиям военной службы.

Значительная распространенность у военнослужащих срочной военной службы признаков высокой личностной и ситуативной тревожности требует всестороннего их обследования с целью исключения или подтверждения наиболее прогностически значимых симптомов депрессии или другого органического поражения центральной нервной системы. Современный патоморфоз депрессии привел к изменению ее клинической картины, нарастанию частоты атипичных, скрытых, стертых форм. В рамках атипичных рассматриваются стертые ее формы, когда типичные аффекты депрессии (тоска, тревога или апатия) отодвигаются на второй план либо маскируются другими симптомами — «депрессии без депрессии» [1].

В связи с этим углубленное исследование психоэмоционального статуса на более ранних этапах пребывания военнослужащего срочной военной службы в воинских частях позволит дифференцированно подойти к выбору наиболее оптимального режима боевой подготовки, что может предотвратить и предупредить в дальнейшем развитие тревожных и депрессивных расстройств у военнослужащих с завышенными показателями исследуемых психометрических данных.

Установлено, что важную роль в возникновении, развитии и поддержании личностной и ситуативной тревожности играют в основном следующие психологические и социальные факторы: воздействие острой психической травмы, длительное психоэмоциональное напряжение, неблагоприятные жизненные события, взаимоотношения с окружающими, в семье и обществе. К неблагоприятным эмоциональным состояниям относят также тревогу, чувство неудовлетворенности условиями жизни, эмоциональный дискомфорт [2]. Все описанные воздействия могут встречаться у лиц молодого возраста, призванных на срочную службу в Вооруженные Силы.

Различные отрицательные психосоциальные факторы объединяются под общим названием «стресс», или «психоэмоциональное напряжение». Такие состояния нередко отмечаются у военнослужащих срочной военной службы, однако этому не уделяется должного внимания. Недаром число исследований и публикаций, содержащих данные об изучении состоянии личностной и ситуативной тревожности у лиц молодого возраста, призванных на срочную военную службу в Вооруженные Силы, весьма ограничено.

Имеющиеся литературные данные лишь частично дают представление о некоторых психометрических данных у военнослужащих. Учитывая, что требования к призывникам по состоянию здоровья, условия службы, особенности боевой подготовки значительно различаются, и как следствие, различно влияют на психоэмоциональное состояние, для более детального анализа и разработки определенной программы коррекции выявленных изменений необходимо более широкое в количественном и качественном отношении исследование.

#### **Цель работы**

Оценка личностной, ситуативной тревожности, признаков депрессии и вегетативных расстройств у военнослужащих срочной военной службы.

#### **Материал и методы**

С целью оценки психоэмоционального статуса исследованы психометрические данные 125 военнослужащих срочной военной службы в возрасте от 18 до 26 лет, прослуживших от 6 до 18 мес в одной из воинских частей Вооруженных Сил. Для определения ситуативной (реактивной) и личностной тревожности были использованы тест Ханина-Спилберга, опросники определения признаков вегетативных расстройств, шкала Бека (BDI) для выявления признаков депрессии у военнослужащих [6].

#### **Результаты и обсуждение**

С целью комплексной оценки психоэмоционального статуса военнослужащих срочной военной службы нами последовательно был проведен анализ результатов тестов на личностную и ситуативную тревожность, высокую вероятность наличия синдрома вегетативных расстройств и признаков депрессии.

В результате проведенного исследования было выявлено, что у 32 (25,6 %) военнослужащих срочной военной службы отмечалась высокая личностная тревожность; у 81 (64,8 %) обследованного — умеренной степени и у 12 (9,6 %) человек (чел.) определялась низкая личностная тревожность.

Высокая тревожность является негативной личностной чертой и неблагоприятно влияет на жизнедеятельность человека, снижает уровень умственной работоспособности, вызывает неуверенность в своих силах, является условием формирования отрицательного статуса лич-

ности и конфликтных отношений, создает предпосылки для агрессивного поведения [5]. Выраженность тревоги предполагает индивидуальный уровень мобилизации психофизиологических резервов адаптации. Следовательно, речь идет об относительно устойчивой склонности человека с повышенной тревожностью воспринимать угрозу в свой адрес в самых различных ситуациях с тенденцией к перепроверкам сделанного, что снижает эффективность действий [4]. Высокая личностная тревожность может свидетельствовать о наличии невротического конфликта и быть причиной психосоматических заболеваний.

В нашем исследовании в 22 (17,6 %) случаях высокая личностная тревожность сочеталась с признаками высокой вероятности наличия синдрома вегетативных расстройств. Также было установлено, что у 21 (16,8 %) военнослужащего этот показатель сочетался с признаками депрессии различной степени выраженности. При этом из 5 (4,0 %) случаев тяжелой депрессии в 4 (3,2 %) таковая определялась с высокой личностной тревожностью. У 4 (3,2 %) чел. она не сочеталась с высокой ситуативной тревожностью, признаками высокой вероятности наличия вегетативных расстройств и депрессии.

При исследовании ситуативной (реактивной) тревожности у военнослужащих срочной военной службы были получены следующие результаты: у 30 (24 %) отмечалась высокая ситуативная тревожность; у 76 (60,8 %) чел. — умеренная степень выраженности и у 19 (15,2 %) обследованных установлена низкая ситуативная тревожность.

Установлено, что состояние тревоги, или ситуативная тревожность возникает «как реакция человека на различные, чаще всего социально-психологические стрессоры (ожидание негативной оценки или агрессивной реакции, восприятие неблагоприятного к себе отношения, угрозы своему самоуважению, престижу)» [7]. Одним из главных факторов, обуславливающих наличие высокой ситуативной тревожности у военнослужащих, является сам воинский коллектив, отношения между сослуживцами, отношения с командованием, режим, требования, предъявляемые к военнослужащим в процессе боевой подготовки.

В 16 (12,8 %) случаях высокая ситуативная тревожность военнослужащих сочеталась с признаками депрессии различной степени тяжести и с высокой личностной тревожностью

При исследовании признаков вегетативных расстройств у военнослужащих были получены следующие результаты: из 125 опрошенных 46 (36,8 %) чел. имели высокую вероятность наличия синдрома вегетативных расстройств. При этом у 14 (11,2 %) вероятность наличия данного синдрома сочеталась с высо-

кой ситуативной тревожностью и у 22 (17,6 %) — с наличием высокой личностной тревожности.

С помощью шкалы депрессии Бека было выявлено, что у 42 (33,6 %) военнослужащих срочной военной службы имелись признаки депрессии различной степени выраженности: у 20 (16 %) чел. — признаки легкой депрессии (субдепрессии), у 10 (8 %) — умеренной степени; у 7 (5,6 %) обследованных — выраженной степени и в 5 (4 %) случаях — симптомы тяжелой депрессии.

Согласно современным критериям, депрессия характеризуется понижением настроения, снижением или отсутствием интереса или удовольствия, сочетающимися со снижением аппетита или его повышением, снижением или прибавкой массы тела, инсомнией или гиперсомнией, психомоторной заторможенностью или ажитацией, чувством утомления или потери энергии, ощущением никчемности, неадекватным чувством вины, уменьшением способности думать или концентрировать внимание и повторяющимися мыслями о смерти или самоубийстве [3].

В 31 (24,8 %) случае выявленных признаков депрессии у военнослужащих преобладали изменения со стороны когнитивно-аффективной сферы и только у 11 (8,8 %) обследованных преобладали соматические признаки депрессии. При этом следует добавить, что из 11 (8,8 %) военнослужащих, имеющих проявления депрессии с преобладанием соматических признаков, у 9 (7,2 %) чел. они сочетались с признаками высокой вероятности наличия синдрома вегетативных расстройств.

В 25 (20 %) случаях признаки депрессии сочетались с высокой ситуативной либо личностной тревожностью, у 25 (20 %) — с признаками вегетативных соматических расстройств. Среди 9 (7,2 %) военнослужащих с изолированной депрессией было выявлено 4 (3,2 %) случая субдепрессии, 3 (2,4 %) — умеренной депрессии и по 1 (0,8 %) случаю депрессии в выраженной и тяжелой форме.

При обследовании было отмечено, что распределение уровня выявленных признаков депрессии у военнослужащих было различным в зависимости от периода службы. Из 11 (8,8 %) человек, прослуживших до 6 мес., у 6 (4,8 %) были выявлены признаки депрессии, из 56 (44,8 %) человек, находящихся на службе от 6 до 12 мес., у 19 (15,2 %) определялись непостоянные депрессивные состояния, а из 58 (46,4 %) обследованных, прослуживших от 12 до 18 мес., 17 (13,6 %) имели признаки депрессии.

Полученные результаты свидетельствуют о вариативности показателей депрессии: после призыва в Вооруженные Силы и пребывания на военной службе до полугода признаки депрессивного состояния отмечались у половины военнослужащих, до года — у одной тре-

ти, затем определилась незначительная тенденция к снижению уровня депрессии. Однако определение четкой закономерности снижения синдромологии данного заболевания в связи с небольшой выборкой не представляется возможным, что требует дальнейшего наблюдения и углубленного анализа.

Особый интерес представляют результаты исследования психоэмоционального статуса военнослужащих с погашенной судимостью.

Из 125 обследованных военнослужащих срочной военной службы 7 (5,6 %) имели погашенные судимости, из них у 5 (4 %) чел. были выявлены изменения исследуемых психометрических данных: в 3 (2,4 %) случаях отмечалась высокая личностная тревожность, сочетающаяся с признаками депрессии различной степени тяжести (2 чел. — с умеренными признаками и 1 — с выраженными). У 2 (1,6 %) военнослужащих отмечалась высокая ситуативная тревожность и у такого же числа обследованных имелись признаки высокой вероятности наличия синдрома вегетативных расстройств (в 2 случаях сочетающиеся с признаками депрессии).

#### **Заключение**

Результаты изучения ориентировочного психоэмоционального статуса военнослужащих срочной службы свидетельствуют, о необходимости проведения психокоррекционных мероприятий с призванными в Вооруженные Силы молодыми людьми с завышенными психометрическими показателями для ускорения их адаптации к условиям службы и противодействия развитию соматической патологии.

#### **Выводы**

1. Высокая личностная тревожность у значительного количества военнослужащих (32 случая — 25,6 %) сочеталась с признаками высокой вероятности наличия синдрома вегетативных расстройств.

2. Значительному количеству военнослужащих (46 чел. — 36,8 %) с признаками синдрома вегетативных расстройств требуется всесторон-

нее обследование для достоверной диагностики данного психосоматического статуса, что позволит в последующем назначать лечение и определять адекватный режим боевой подготовки.

3. Наличие высокой ситуативной тревожности (30 чел. 24,0 %), как следствие влияния условий службы и особенностей боевой подготовки, определяет необходимость разработки и проведения коррекции психоэмоционального состояния военнослужащего.

4. Большое число обследованных (42 случая — 33,6 %) имели признаки депрессии различной степени выраженности с тенденцией к снижению от первого периода службы к третьему. Выявленные проявления заболевания в большинстве случаев сочетались с изменениями ряда психометрических показателей и лишь в небольшом количестве выявленные признаки депрессии не были отягощены изменениями показателей тревожности и вегетативных расстройств.

5. Требуется дальнейшее изучение влияния службы на психоэмоциональный статус и соматическую заболеваемость военнослужащих с целью разработки системы медицинской реабилитации выявленных изменений.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Вейн, А. М. Неврологические маски депрессии (эффективность тианептина) / А. М. Вейн, О. В. Воробьева // Журн. невропат. и психиатр. — 2000. — № 6. — С. 21–23.
2. Судаков, К. В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация (обзор) / К. В. Судаков // Клини. мед. — 2001. — № 12. — С. 42–44.
3. Дюкова, Г. М. Вегетативные расстройства и депрессия / Г. М. Дюкова, А. М. Вейн // Мед. консультация. — 2003. — № 4 — С. 15–20.
4. Лавриненко, Э. А. Особенности развития тревожности у молодых летчиков / Э. А. Лавриненко // Теоретические и прикладные основы повышения устойчивости организма к факторам полета. — СПб, 1993 — С. 22.
5. Смирнов, Ю. А. Стиль жизни и личностная тревожность / Ю. А. Смирнов // Знание. Понимание. Умение. — 2007. — № 1. — С. 212–214.
6. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике: метод. рекомендации / Г. М. Кушнир [и др.]; под ред. Г. М. Кушнир. — Симферополь, 2004. — 34 с.
7. Елисеев, О. П. Практикум по психологии личности / О. П. Елисеев. — СПб.: Питер, 2004. — 508 с.

Поступила 09.04.2012

УДК [616–072.7+616.12–008.3.073.96]–053.2:796

## **ЗНАЧЕНИЕ ТРЕДМИЛЛ-ТЕСТА И КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ В «СПОРНЫХ» ВОПРОСАХ ДОПУСКА ДЕТЕЙ К ЗАНЯТИЯМ СПОРТОМ**

**Н. А. Скуратова<sup>1</sup>, Л. М. Беляева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования

*Цель:* оценить значение использования тредмилл-теста и кардиоинтервалографии в «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом.

*Материалы и методы.* У 57 детей-спортсменов, поступавших в кардиологическое отделение Гомельской областной детской клинической больницы с целью решения «спорных» вопросов допуска к занятиям спортом, проводилось изучение жалоб, анамнеза жизни, выполнялись функционально-диагностические методы исследования сердечно-сосудистой системы (ССС): электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), кардиоинтервалография (КИГ), тредмилл-тест.

*Результаты.* У детей-спортсменов выявлены возрастные особенности сосудистых реакций и аритмий при нагрузочной пробе и прогностически опасные вегетативные особенности вегетативной регуляции ритма.

*Заключение.* В «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом необходимо использовать нагрузочные пробы (тредмилл-тест) и вегетативные пробы (кардиоинтервалографию). В обязательный протокол исследования юного спортсмена интенсивных видов спорта необходимо включать эхокардиографию. У детей с исходной симпатико- и гиперсимпатикотонией и асимпатической вегетативной реактивностью есть угроза развития неблагоприятных эпизодов в спорте.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, тредмилл-тест, сосудистые реакции, кардиоинтервалография, вегетативные нарушения, врожденные пороки сердца.

## VALUE OF TREDMILL-TEST AND CARDIOINTERVALOGRAPHY IN DISPUTABLE QUESTIONS OF ALLOWING CHILDREN TO GO IN FOR SPORTS

N. A. Skuratova<sup>1</sup>, L. M. Belyaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education

*Objective:* to estimate the value of treadmill-test and cardiointervalography in «disputable» questions of allowing children to go in for sports.

*Materials and methods.* 57 young athletes were hospitalized into the Cardiological Department of the Gomel Regional Children's Clinical Hospital, so that the specialists could decide the «disputable» questions of allowing them to go in for sports. To make a decision, the following tests were carried out: studying of complaints and life anamnesis, performing of functional-diagnostic methods of research of cardiovascular system (EKG, Holter monitoring, daily monitoring of blood pressure, echocardiography, cardiointervalography, treadmill-test).

*Results.* As a result of the research, the young athletes showed age features of vascular reactions and arrhythmia in the exercise test, as well as prognostically dangerous features of rhythm vegetative regulation.

*The conclusion.* When there are «disputable» questions of allowing young sportsmen to go on playing sports, it is necessary to use exercise tests (treadmill-test) and cardiointervalography. It is necessary to include echocardiography in the obligatory examination of the young sportsmen going in for intensive kinds of sports. Children with initial simpatiko- and hypersympatikotonia and asympaticus vegetative reactance are likely to develop adverse sports consequences.

**Key words:** young athletes, treadmill-test, vascular reactions, variation pulsometry, vegetative infringements, congenital heart diseases.

### **Введение**

По мере расширения контингента детей, регулярно занимающихся спортом, возрастает вероятность участия в соревнованиях детей и подростков, имеющих отклонения в состоянии здоровья [1]. В этой ситуации повышается значение нагрузочных тестов, проводимых с прогностической целью и для выработки индивидуальных рекомендаций по режиму двигательной активности [2, 4]. Кроме того, нагрузочное тестирование позволяет развеять опасения как родителей, так и самих детей по поводу возможности заниматься спортом [6, 9].

Нет однозначного мнения о «физиологичности» феномена бесконечного тона (ФБТ), регистрируемого во время физической нагрузки (ФН) у спортсменов [3, 9]. У юных спортсменов чаще, чем у взрослых отмечаются атипические реакции на стандартную мышечную нагрузку [5, 7, 8].

Каждый год в средствах массовой информации появляются сообщения о молодых спортсменах, скончавшихся внезапно во время тренировок. Основной причиной их смерти были недиагностированные заболевания сердца [10]. К счастью, внезапная смерть в спорте достаточно редкое событие, но она является следствием не-

правильного отбора лиц, допущенных к выполнению физических нагрузок высокой интенсивности. В литературных источниках описаны яркие примеры того, что причиной внезапной смерти, в том числе в спорте, не всегда бывает органическое заболевание сердца. Функциональные (рефлекторные) расстройства отнюдь не так безобидны, как их иногда представляют [11]. Расстройства вегетативной регуляции могут свидетельствовать о срыве адаптации и определять прогноз [6].

### **Материалы и методы**

На базе кардиоревматологического отделения Гомельской областной детской клинической больницы обследовано 57 юных спортсменов в возрасте от 8 до 16 лет, находившихся на обследовании с целью решения вопросов о возможности дальнейших занятий спортом. Наряду с изучением анамнеза детям проводились общеклинические исследования, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) и суточное мониторирование артериального давления (СМАД). С целью исследования функциональных резервов сердечно-сосудистой системы использовались тредмилл-тест и кардиоинтервалография (КИГ). Тредмилл-тест проводился по стандартному прото-



колу BRUS до достижения субмаксимальной нагрузки или «до отказа». Оценивались сердечный ритм, артериальное давление, толерантность к физической нагрузке в метаболических единицах (MET) на различных фазах теста и в восстановительном периоде.

Дети были разделены на две группы в зависимости от возраста. I группу (IГ) составили юные спортсмены от 8 до 12 лет ( $n = 26$ , средний возраст  $10 \pm 1,4$  года), II группу (IIГ) — подростки от 13 до 16 лет ( $n = 31$ , средний возраст  $15 \pm 1,1$  года). Статистическая обработка данных проводилась на ПК IBM PC при помощи программных пакетов математической статистики «Statistica», 6.0. Данные описательной статистики были представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей (Me [25p; 75p]). Для оценки степени взаимного влияния и связи между изу-

чаемыми показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена — Rs. Оценка значимости различия частот наблюдений проводилась по критерию  $\chi^2$ .

#### Результаты и обсуждение

При поступлении у 3 (11 %) детей IГ и 7 (23 %) IIГ имели место жалобы кардиального (боли в сердце, сердцебиения), неврологического характера (головокружения, обмороки) или нарушения ритма «ваготонического» характера на стандартной ЭКГ (синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, СРРЖ).

По данным тредмилл-теста были получены значения систолического АД (САД), диастолического (ДАД), двойного произведения (ДП) на пике нагрузки и ЧСС, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения САД, ДАД и ЧСС на различных фазах тредмилл-теста у юных спортсменов

Показатель	I группа (8–12 лет, $n = 26$ )	II группа (13–18 лет, $n = 31$ )	Достоверность различий (p) по Манну-Уиттни
САД (1 фаза)	$100 \pm 8,1$ [110; 120]	$120 \pm 12,1$ [110;120]	0,34
ДАД (1 фаза)	$60 \pm 4,7$ [60; 70]	$65 \pm 7,5$ [60;70]	0,28
ЧСС (1 фаза)	$100 \pm 10,1$ [97;111]	$102 \pm 11,7$ [89]	1,0
САД (пик)	$120 \pm 12,2$ [110;130]	$150$ [130;170]	0,48
ДАД (пик)	$50 \pm 4,5$ [50;60]	$50 \pm 6,9$ [50;60]	0,84
ЧСС (пик)	$153 \pm 11,3$ [144;155]	$152 \pm 16,4$ [143;154]	1,0
ДП (пик)	$162 \pm 30$ [148;181]	$202 \pm 39$ [185;244]	1,0
САД (восстан.)	$110 \pm 12,0$ [110;130]	$130 \pm 19,6$ [100;140]	1,0
ДАД (восстан.)	$55 \pm 7,5$ [50;60]	$60 \pm 8,2$ [50;80]	1,0
ЧСС (восстан.)	$111 \pm 12,7$ [103;122]	$115$ [86;135]	1,0
Тип сосудистой реакции:			$\chi^2$
— нормотонический	5 (19 %)	24 (78 %)	0,2
— гипотонический	21 (81 %)	1 (3 %)	0,001
— гипертонический	—	1 (3 %)	0,9
— дистонический	—	5 (6 %)	0,3

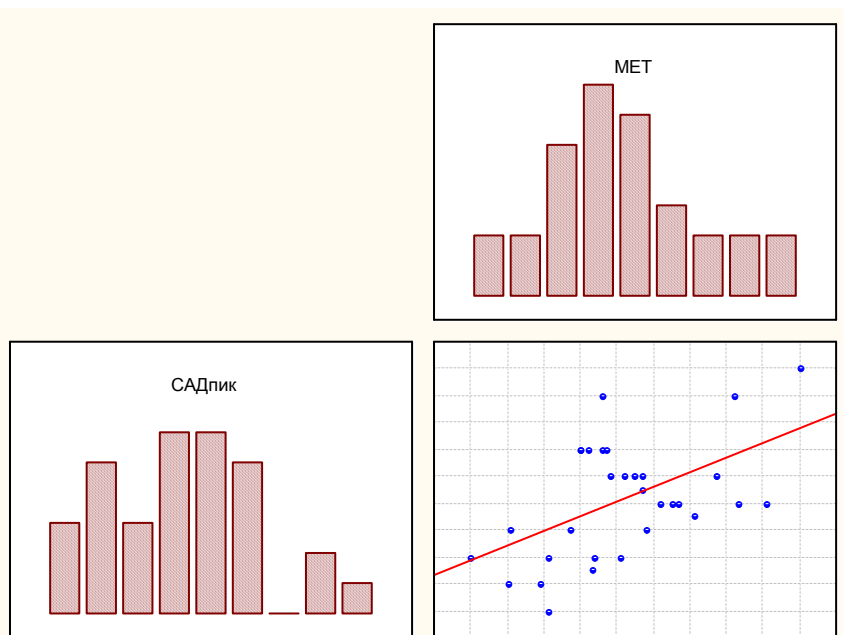
По данным таблицы, не выявлено достоверных различий в количественных показателях ССС у юных спортсменов различного возраста во время ФН, однако гипотоническая реакция при ФН достоверно чаще имела место у детей-спортсменов 8–12 лет ( $p = 0,001$ ).

По данным тредмилл-теста, у спортсменов 8–12 лет значительно чаще регистрировались НРС во время ФН, чем у подростков 13–16 лет ( $p = 0,049$ ,  $\chi^2$ ). Так, у 6 (33 %) юных спортсменов на пике нагрузки или в восстановительном периоде имели место экстрасистолия, СА-блокада 2 ст., нарушения процессов реполяризации в виде косовосходящей депрессии ST, миграция водителя ритма и эктопические ритмы. У 8 (31 %) детей 8–12 лет субмаксимальная ЧСС не была достигнута в связи с достижением предельной усталости у пациента во время выполнения нагрузочной пробы.

По данным КИГ, среди юных спортсменов 8–12 лет нормотония регистрировалась у 13 (50 %) детей, ваготония — у 10 (38 %), симпатикотония — у 3 (12 %). Нормальную вегетативную реактивность (ВР) имели 9 (35 %) человек, гиперсимпатическую — 14 (54 %) человек, асимпатическую ВР — 3 (11 %). Среди спортсменов 13–16 лет нормотония регистрировалась у 19 (61 %), ваготония — у 8 (26 %), симпатикотония — у 4 (13 %) человек. Нормальную вегетативную реактивность (ВР) имели 6 (19 %) детей, гиперсимпатическую — 22 (71 %) человека, асимпатическую ВР — 3 (10 %).

По данным корреляционного анализа, у детей 8–12 лет не выявлено взаимозависимостей количественных показателей тредмилл-теста от особенностей вегетативного статуса.

В группе подростков 13–16 лет выявлена прямая корреляционная зависимость между САД-пик и MET ( $R_s = 0,4$ ,  $t = 2,58$ ,  $p = 0,01$ ), (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Прямая зависимость мощности нагрузки (МЕТ) от значений САД на пике нагрузки у спортсменов 13-16 лет**

В данной возрастной группе выявлена прямая корреляция между ДАД-пик и вегетативным тонусом (ВТ) ( $R_s = 0,54$ ,  $t = 3,38$ ,  $p = 0,002$ ).

Причем, у большинства спортсменов ПГ на пике нагрузки регистрировался ФБТ (22 (71 %) подростка, из них в 1 (5 %) случае зарегистрирована экстрасистолия во время проведения тредмилл-теста). Среди детей с ФБТ на пике ФН у 5 (56 %) человек имела место ваготония, в целом не выявлено связи между НРС и особенностями ВТ у детей данной группы. Субмаксимальная ЧСС в процессе теста не была достигнута у 9 (29 %) спортсменов.

Среди спортсменов 8–12 лет ФБТ имел место у 18 человек (69 %), причем, у обследованных детей с регистрируемым ФБТ во время ФН ваготония отмечалась в 8 (44 %) случаях.

По данным эхокардиографии, у 2 детей 8–12 лет, занимавшихся карате и настольным теннисом, имели место врожденные пороки сердца (ВПС), одному из детей с дилатацией камер сердца и частой экстрасистолией было выдано направление в детский кардиохирургический центр г. Минска. При анализе вегетативной регуляции у 1 ребенка наблюдалась симпатикотония в сочетании с асимпатической ВР. У другого, по данным тредмила, регистрировалась косовосходящая депрессия ST во время ФН. В группе подростков 13–16 лет, по данным эхокардиографии, в 1 случае (у профессионального футболиста) отмечалась недостаточность аортального клапана на фоне фиброзно-измененных створок клапана. У 3 спортсменов с симпатикотонией и асимпатической ВР (боксера, футболиста и гребца), предъявляв-

ших жалобы на однократные эпизоды обмороков, при углубленном кардиологическом обследовании выявлены различные изменения сердечно-сосудистой системы. Так, у юного боксера (обморок возник непосредственно по окончании игры на ринге), по данным эхокардиографии, обнаружено «капельное» срединорасположенное сердце с умеренной гипертрофией левого желудочка. У профессионального футболиста (обморок не был связан с физической нагрузкой) при проведении ХМ зафиксировано 13 эпизодов АВ-блокады 2 ст. Мобитц 1 в период сна, а у подростка, занимавшегося греблей и имевшего жалобы на слабость и одышку во время ФН, была выявлена артериальная гипертензия (по данным СМАД) и неадекватная реакция во время тредмилл-теста (косовосходящая депрессия ST в заднедиафрагмальной области левого желудочка, гипертонический тип реакции).

Для более детального анализа особенностей вегетативной регуляции при различных заболеваниях ССС были изучены истории болезней детей кардиологического отделения за март-апрель 2012 г., которым за период обследования в стационаре была проведена КИГ. У детей с симпатикотонией и асимпатической ВР (всего 6 человек) имели место следующие диагнозы: ВПС (оперированный сочетанный аортальный порок и аортальная недостаточность), первичная легочная гипертензия, 3 детей с вегетативной дисфункцией жаловались на синкопальные состояния, учащенное сердцебиение, слабость и одышку при значительной физической нагрузке. Таким образом, оценка ве-

гетативной регуляции ритма у детей с различной сердечно-сосудистой патологией является прогностически значимой.

#### **Выводы**

1. При решении «спорных» вопросов допуска детей к занятиям спортом необходимо проводить нагрузочные тесты (тредмилл-тест) и вегетативные пробы.

2. У юных спортсменов 8–12 лет достоверно чаще регистрировались атипичные реакции на физическую нагрузку, что требует «щадящего» тренировочного режима в данной группе.

3. Для спортсменов 13–16 лет характерна более высокая «стоимость» мощности физической нагрузки, чем у детей младшего возраста, что связано с возрастными физиологическими особенностями.

4. У подростков-спортсменов при помощи тредмилл-теста выявлена прямая зависимость между ВТ и ДАД на пике физической нагрузки. «Феномен» бесконечного тона, регистрируемый при физической нагрузке, характерен для подростков-«ваготоников» и является физиологичным.

5. Детям-спортсменам с симпатико- и гиперсимпатикотонией и асимпатической ВР рекомендованы дозированные физические нагрузки.

6. Юным спортсменам интенсивных видов спорта необходимо проводить эхокардиографию до начала спортивной карьеры и оцени-

вать вегетативный статус перед проведением соревнований.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Миокардиодистрофия и «юношеское спортивное сердце»: диагностика, тактика ведения детей / Л. М. Беляева [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2010. — № 1. — С. 35–46.
2. Бутченко, Л. А. Спортивное сердце / Л. А. Бутченко, М. С. Кушаковский. — СПб., 1993. — 48 с.
3. К вопросу о типировании реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку / Г. М. Загородный [и др.] // Спортивная медицина. — 2000. — № 3. — С. 7–10.
4. Затеищиков, Д. А. Современные возможности выявления кардиологических противопоказаний к занятиям спортом / Д. А. Затеищиков // ForMMed [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: <http://www.formed.ru>. — Дата доступа: 20.06.2009.
5. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 448 с.
6. Иорданская, Ф. А. Диагностика и дифференцированная коррекция симптомов дезадаптации к нагрузкам современного спорта и комплексная система их профилактики / Ф. А. Иорданская, М. С. Юдинцева // Теория и практика физической культуры. — 1999. — № 1. — С. 28–31.
7. Макарова, Г. А. Спортивная медицина: учебник / Г. А. Макарова. — М.: Советский спорт, 2003. — 480 с.
8. Макарова, Г. А. Справочник детского спортивного врача: клинические аспекты / Г. А. Макарова. — М.: Медицина, 2008. — 437 с.
9. Михайлов, В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба / В. М. Михайлов. — Иваново: А-Гриф, 2005. — 440 с.
10. Смоленский, А. В. Внезапная смерть в спорте: мифы и реальность / А. В. Смоленский, Б. Г. Любина // Теория и практика физ. культуры. — 2002. — № 10. — С. 39–42.
11. Noakes, T. D. Sudden death and exercise / T. D. Noakes // Sports Medicine and Science. — 1998. — № 8. — P. 356.

Поступила 16.05.2012

УДК [616.12-008:616.441-008.61]:616.839-071

## **ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ ДО ВЫПОЛНЕНИЯ ТИРОИДЭКТОМИИ**

**Е. В. Цитко**

**Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Известно, что изменения, возникающие при избыточном или недостаточном содержании тиреоидных гормонов в организме, приводят к изменениям функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Современным методом оценки функционального состояния сердечной деятельности и влияния на нее вегетативной нервной системы при различном уровне тиреоидных гормонов является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Целью настоящей работы является изучение особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) до выполнения тиреоидэктомии. Обследовано 102 пациента с ДТЗ до выполнения тотальной тиреоидэктомии в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 43,3±8,2 года). По исходному тиреоидному статусу обследованные разделены на 3 группы (гипертиреоз, эутиреоз, гипотиреоз), проведена оценка показателей ВСР с анализом временных и частотных показателей. Установлено, что увеличение средней частоты сердечных сокращений и количества эпизодов синусовой тахикардии отмечается у больных ДТЗ вне зависимости от тиреоидного статуса. У пациентов с ДТЗ, находящихся в гипертиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии, происходит значимое снижение показателей, характеризующих общую ВСР, что указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела, в то же время имеет место напряжение парасимпатического отдела. При эутиреоидном либо гипотиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии отмечено напряжение симпатического отдела без значимых изменений со стороны парасимпатического отдела в сравнении со здоровыми лицами.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, диффузный токсический зоб, гипертиреоз, эутиреоз, гипотиреоз.

## VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER BEFORE THYROIDECTOMY

E. V. Tsitko

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The changes arising in superfluous or insufficient maintenance of thyroid hormones in an organism are known to cause changes of the functional condition of cardiovascular system. The analysis of heart rate variability (HRV) is a modern method to assess the functional condition of cardiac activity and the way how vegetative nervous system influences it at various levels of thyroid hormones. The purpose of this work is to study the features of vegetative regulation of cardiac activity in patients with diffuse toxic goiter (DTG) before thyroidectomy. 102 patients with DTG aged from 18 till 55 (average age  $43,3 \pm 8,2$ ) were examined before the performance of thyroidectomy. The examined patients were divided into 3 groups according to the initial thyroid status (hyperthyroidism, euthyroidism, hypothyroidism), the HRV indicators were assessed with analysis of temporary and frequency indicators. Thus, it was established that the DTG patients observed an increase in the average frequency of heart reductions and number of sinus tachycardia episodes regardless of the thyroid status. The DTG patients at a hyperthyroid state before the performance of thyroidectomy had a significant decrease in the indicators characterizing the general HRV that pointed to a shift of vegetative balance towards the prevalence of sympathetic section, while there was tension of parasympathetic section. The patients with euthyroid or hyperthyroid condition before the performance of thyroidectomy revealed the tension of sympathetic part without any significant changes from parasympathetic part in comparison with healthy people.

**Key words:** vegetative nervous system, variability of a warm rhythm, diffuse toxic goiter, hypothyroidism, hyperthyroidism, euthyroidism.

### **Введение**

В настоящее время известно, что вегетативная нервная система (ВНС) участвует в регуляции всех жизненно важных процессов в организме.

Вариабельность показателей вегетативной регуляции способствует гомеостазу или адаптации организма к новым условиям. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) представляет собой изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (длительности интервалов R-R) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма и отражает степень выраженности синусовой аритмии [1, 2]. Исследование ВСР является одним из неинвазивных способов оценки работы сердца. Изучение ВСР позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов ВНС. В клинических исследованиях показано, что повышение симпатической активности увеличивает электрическую нестабильность миокарда [3]. Снижение вагусных влияний на сердце признается многими исследователями независимым предиктором высокой смертности в постинфарктном периоде и при стабильной стенокардии [1].

Снижение ВСР является важным предиктором выживаемости после инфаркта миокарда, а также предиктором смерти при любой патологии со структурными изменениями сердца [4].

Проблемы тиреодологии в последнее время приобрели особую актуальность. В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются наиболее частой эндокринной патологией, и если по тяжести последствий для пациента тиреодная патология уступает сахарному диабету, то по своей распространен-

ности, включая ее скрытые формы, превосходит нарушения углеводного обмена.

Одним из заболеваний ЩЖ является диффузный токсический зоб (ДТЗ). Первичная заболеваемость данной патологией в Республике Беларусь в 2008 г. составила 8,6 на 100 тыс. населения, общая заболеваемость — 116,2 на 100 тыс. населения [5]. Чаше ДТЗ болеют люди молодого, трудоспособного возраста, а поражение сердца у таких пациентов нередко приводит к утрате трудоспособности, что определяет актуальность изучения данного заболевания и его осложнений.

Сердечно-сосудистая система (ССС) — одна из главных мишеней, которая подвержена воздействию как избытка, так и дефицита тиреоидных гормонов, что приводит к непосредственным (ближайшим) и отдаленным осложнениям при заболеваниях ЩЖ, в том числе и при ДТЗ. Несмотря на то, что о влиянии токсического зоба на работу сердца известно на протяжении нескольких столетий, отдельные аспекты этого вопроса актуальны и сегодня.

Изучение вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ДТЗ до выполнения тиреоидэктомии позволит судить о минимальных изменениях вегетативного тонуса, что будет иметь большое практическое значение для оценки возможных кардиальных осложнений и разработки методов их лечения и профилактики.

### **Цель работы**

Изучить особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с ДТЗ до выполнения тиреоидэктомии.

### **Материал и методы**

Исследование проведено на базе отделения эндокринной и реконструктивной хирур-

гии, отделения функциональной диагностики Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

В обследование включено 102 пациента с ДТЗ до выполнения тотальной тиреоидэктомии в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст

$43,3 \pm 8,2$  года). Средний срок заболевания, по данным анамнеза, составил  $14,2 \pm 6,4$  месяца, средняя доза тиреостатика составила  $0,251 (0,156; 0,394)$  мг/кг/сутки.

В зависимости от исходного тиреоидного статуса пациенты были разделены на три группы (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика групп пациентов с ДТЗ до тиреоидэктомии и лиц контрольной группы

Показатели	1 группа	2 группа)	3 группа	4 группа (контроль)
Количество	67	27	8	30
Средний возраст, лет	43 (29; 51)	$46 \pm 10$	$46 \pm 8$	$40 \pm 9$
Средний возраст женщин, лет	42 (29; 49)	$47 \pm 10$	47 (37; 53)	$40 \pm 8$
Средний возраст мужчин, лет	44 (30; 51)	$42 \pm 9$	46	39(34; 44)
Соотношение ж/м	2,5/1	1,9/1	1/1	1,45/1
Средний уровень ТТГ, ММЕ/л	0,001 (0,001; 0,010)*^	1,470 (0,520; 2,420)*	11,350 (5,975; 27,750)*^	1,470 (0,800; 2,090)
Средний уровень св. Т4, пмоль/л	14,2 (11,0; 20,6)*^	$12,1 \pm 4,6^*$	$5,9 \pm 4,3^{\wedge}$	12,8 (11,3; 13,8)
Среднесуточная доза мерказолила, (мг/кг)	0,243 (0,143; 0,394)	$0,329 \pm 0,153$	0,184 (0,149; 0,257)	—

\*  $p < 0,05$  при сравнении между группами;  $\wedge p < 0,05$  по отношению к контролю.

В 1 группу вошли 67 пациентов с гипертиреозом, средний возраст обследованных 43 (29; 51) года, средний уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) составил 0,001 (0,001; 0,010) ММЕ/л, средний уровень свободного тироксина (св. Т4) — 14,2 (11,0; 20,6) пмоль/л.

2 группа представлена 27 пациентами в эутиреоидном состоянии, средний возраст  $46 \pm 10$  лет, средний уровень ТТГ — 1,470 (0,520; 2,420) ММЕ/л, средний уровень св. Т4 —  $12,1 \pm 4,6$  пмоль/л.

В 3 группу включено 8 обследованных, средний возраст составил  $46 \pm 8$  лет, средний уровень ТТГ — 11,350 (5,975; 27,750) ММЕ/л, средний уровень св. Т4 —  $5,9 \pm 4,3$  пмоль/л.

Контрольная группа сформирована из 30 добровольцев без заболеваний ССС в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст  $41,1 \pm 4,5$  года), средний уровень ТТГ — 1,470 (0,800; 2,090) ММЕ/л, средний уровень св. Т4 — 12,8 (11,3; 13,8) пмоль/л.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, пороками сердца, сахарным диабетом, хронической дуоденальной, гастральной язвой в исследование не включались.

Всем обследуемым был выполнен клинический осмотр. Оценку тиреоидного статуса осуществляли на иммуноферментном анализаторе «ARCHITECT» (фирма Abbot, США), референтными значениями считались ТТГ — 0,35–4,94 ММЕ/л, св. Т4 — 9,0–19,0 пмоль/л. Исследование вегетативного состояния проводили с использованием многофункциональной кардиологической станции CS-200 (фирма Shiller,

Швейцария), со стандартным программным обеспечением, позволяющим анализировать показатели variability сердечного ритма (BCR), как наиболее чувствительной методики оценки тонуса ВНС [6]. В данном исследовании применены временной и частотный анализы BCR.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 6.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для определения различий между двумя независимыми группами использовали t-критерий Стьюдента и Манна-Уитни. Множественные сравнения трех групп и более проводили с помощью статистической процедуры ANOVA с использованием критериев Ньюмена-Кейлса и Краскела-Уоллиса. Для нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD) и в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25 %; 75 %) для распределения, отличного от нормального. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При сравнении базовых показателей холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ) установлено, что у пациентов 1, 2 и 3 групп имеет место более высокая среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Также выявлено статистически значимо большее количество эпизодов синусовой тахикардии в 1 группе по отношению к контрольной ( $p < 0,05$ ). В 3 группе

отмечено меньшее количество эпизодов синусовой тахикардии в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Во 2 группе и группе контроля значимых различий по количеству эпизодов синусовой тахикардии не установлено ( $p = 0,592$ ).

В то же время по количеству наджелудочковых, желудочковых экстрасистол, эпизодов синусовой брадикардии за 24 часа статистически значимых различий в исследуемых группах не получено ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели ХМ ЭКГ у больных ДТЗ до тиреоидэктомии и у лиц контрольной группы

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	Контроль
Количество	67	27	8	30
Средняя ЧСС, уд./мин	76 ± 12*	74 ± 12*	70 ± 12*	60 (57; 63)
Кол-во ЖЭ за 24 часа	1 (0; 5)	2 (0;4)	0 (0; 51)	1 (0; 4)
Кол-во ПЭ за 24 часа	2 (0; 19)	4 (1; 30)	3 (2; 16)	5 (1; 13)
Кол-во эпизодов тахикардий за сутки	41 (19; 80)*	33 (16; 51)	19 ± 19*	30 ± 12
Кол-во эпизодов брадикардий за сутки	329 (34; 509)	230 (8; 408)	383±345	270 ± 183
Минимальная ЧСС за сутки	48 (43; 53)	50 ± 11	48 ± 10	45 ± 7
Максимальная ЧСС за сутки	147 (128; 171)*	143 (131; 158)	123 ± 15*	138 ± 11
Количество эпизодов мерцания предсердий	0	0	0	0

Примечание. \*  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ПЭ — предсердные экстрасистолы

Таким образом, у пациентов с ДТЗ вне зависимости от исходного тиреоидного статуса по сравнению со здоровыми лицами происходит статистически значимое увеличение средней ЧСС, также в первой группе отмечено большее

количество эпизодов синусовой тахикардии по отношению к контрольной группе, что указывает на преобладание симпатических влияний.

При сравнении показателей ВСР получены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели ВСР у пациентов с ДТЗ до тиреоидэктомии и лиц контрольной группы

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p (1/2)	p (1/3)	p (1/4)	p (2/3)	p (2/4)	p (3/4)
Means, ms	806±129	814±115	865±146	755 (704; 798)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	>0,05	>0,05	> 0,05
SDNN, ms	116±37	107±30	104±27	146±25	0,194	0,358	< 0,001	0,953	< 0,001	0,001
SDANN, ms	89±26	85 (69; 103)	83±27	126±30	0,435	0,693	< 0,001	0,969	< 0,001	0,002
SDNNidx	64(45; 77)	53 (46;66)	55±13	53±11	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
rMSSD, ms	39(29; 61)	34 (23; 50)	36±12	27±4	0,171	0,324	< 0,001	0,937	0,048	0,063
pNN50, %	10,3 (3,2; 19,9)	5,4 (2,4; 13,2)	10,4±7,6	9,5 (4,6;15,9)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
VLF, ms	681 (467;968)	618 (359;919)	565±242	2706 (1069;4326)	0,276	0,170	< 0,001	0,610	< 0,001	< 0,001
LF, ms	1157 (513; 2176)	837 (450; 1098)	499 (430;879)	1212±260	0,036	0,033	0,758	0,307	< 0,001	0,002
HF, ms	1275 (485; 2716)	844 (397;1748)	435 (366;946)	1003±469	0,070	0,026	0,098	0,289	0,424	0,079
LF/HF	1,00 (0,68; 1,35)	1,06 (0,77;1,26)	1,14±0,26	1,23 (0,94;1,71)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

При сопоставлении показателей ВСР в 1 и контрольной группах выявлено статистически значимое снижение показателей общей вариабельности сердечного ритма, характеризующих напряжение симпатического отдела ВНС. Так, SDNN у пациентов 1 группы составило 116 ± 37 мс, в группе контроля — 146 ± 25 мс ( $p < 0,001$ ). Эти же группы пациентов различались и по другим показателям ВСР: SDANN ниже в 1 группе по сравнению с контролем: соответственно, 89 ± 26 мс и 126 ± 30 мс ( $p <$

0,001); r-MSSD (характеризующий активность парасимпатического отдела ВНС) был выше в 1 группе по сравнению с контрольной: соответственно, 39 (29; 61) мс и 27 ± 4 мс ( $p < 0,001$ ). Оценка данных спектрального анализа по коротким (5-минутным) записям показала более низкие показатели VLF в 1 группе по сравнению с группой контроля: соответственно, 681 (467; 968) мс и 2706 (1069; 4326) мс, ( $p < 0,001$ ). В 1 группе отмечено более высокое значение показателя LF, характеризующего симпатическую ак-

тивность, по сравнению со 2 и 3 группами: соответственно, 1157 (513; 2176) мс; 837 (450; 1098) мс; 499 (430; 879) мс, ( $p=0,036$  и  $p=0,033$ ). Оценка данных спектрального анализа ВСП показала статистически значимо более высокое значение показателя высоких частот HF (характеризующих напряжение парасимпатического отдела ВНС) в 1 группе по сравнению с 3 группой: 1275 (485; 2716) мс и 435 (366; 946) мс соответственно ( $p=0,026$ ).

Следовательно, у больных ДТЗ, находящихся в гипертиреозе до выполнения тиреоидэктомии, по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными ДТЗ, находящимися в эутиреозе либо гипотиреозе, происходит увеличение активности симпатического отдела ВНС, а также напряжение парасимпатического отдела ВНС.

При сравнении показателей ВСП во 2 и контрольной группах получены следующие результаты: SDNN был ниже ( $p < 0,001$ ) во 2 группе, чем в контроле,  $107 \pm 30$  мс и  $146 \pm 25$  мс соответственно (что указывает на активацию симпатической нервной системы); SDANN также был ниже в сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ): соответственно, 85 (69; 103) мс и  $126 \pm 30$  мс. Статистически значимых различий показателей  $r$ -MSSD, SDNNidx, pNN50 %, характеризующих парасимпатический отдел ВНС, выявлено не было ( $p > 0,05$ ). По показателям спектра высоких частот (HF) статистически значимых различий с контролем во 2 группе выявлено не было ( $p = 0,424$ ). В то же время показатели спектра низких частот (LF) были ниже ( $p < 0,001$ ) во 2 группе по сравнению с контролем: соответственно, 837 (450; 1098) и  $1212 \pm 260$  мс. Однако по показателю баланса (LF/HF) пациенты с ДТЗ, находящиеся в эутиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии, не имели статистически значимых различий с контролем ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ДТЗ, находящихся в эутиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии, по сравнению со здоровыми лицами имеет место напряжение симпатического отдела ВНС без значимых изменений со стороны парасимпатического отдела ВНС.

При сопоставлении показателей ВСП у пациентов с ДТЗ до выполнения тиреоидэктомии, находящихся в гипотиреозе (3 группа), по сравнению с лицами контрольной группы получены следующие результаты: SDNN был ниже ( $p = 0,001$ ) в 3 группе, чем в контроле:  $104 \pm 27$  мс и  $146 \pm 25$  мс соответственно; SDANN также был ниже в сравнении с контролем ( $p = 0,002$ ): соответственно,  $83 \pm 27$  мс

и  $126 \pm 30$  мс. Статистически значимых различий показателей  $r$ -MSSD, SDNNidx, pNN50 % выявлено не было ( $p > 0,05$ ). По показателям спектра высоких частот (HF) статистически значимых различий с контролем в 3 группе выявлено не было ( $p = 0,079$ ). В то же время показатели спектра низких частот (LF) были ниже ( $p = 0,002$ ) в 3 группе по сравнению с контролем: соответственно, 499 (430; 879) мс и  $1212 \pm 260$  мс, что указывает на относительное преобладание парасимпатической активности в 3 группе. Однако по показателю баланса (LF/HF) пациенты с ДТЗ, находящиеся в гипотиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии, не имели статистически значимых различий с контролем ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у лиц 3 группы отмечено преобладание симпатических влияний на ССС по сравнению с лицами контрольной группы, в то же время не наблюдалось усиление активности парасимпатического отдела ВНС.

#### Выводы

1. Увеличение средней ЧСС и количества эпизодов синусовой тахикардии отмечается у больных ДТЗ вне зависимости от тиреоидного статуса (гипертиреоз, эутиреоз, гипотиреоз).

2. У пациентов с ДТЗ, находящихся в гипертиреоидном состоянии до выполнения тиреоидэктомии, происходит значимое снижение показателей, характеризующих общую ВСП, что указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела, в то же время имеет место напряжение парасимпатического отдела ВНС.

3. У пациентов, страдающих ДТЗ, до выполнения тиреоидэктомии находящихся в эутиреоидном либо гипотиреоидном состоянии, по сравнению со здоровыми лицами отмечено напряжение симпатического отдела ВНС без значимых изменений со стороны парасимпатического отдела ВНС.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савельева, И. В. Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти / И. В. Савельева, С. А. Бакалов, С. П. Голицын // Кардиология. — 1997. — № 8. — С. 82–96.
2. Шварц, Ю. Г. Вегетативные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией / Ю. Г. Шварц // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 50–53.
3. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Старко, 1998. — С. 176.
4. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354–381.
5. Рожко, А. В. Динамика первичной и общей заболеваемости щитовидной железы у населения Гомельской области и Республики Беларусь в 1992–2008 гг. / А. В. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 2 (20). — С. 7–12.
6. Goldberg, J. J. // Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol. — 1999. — Vol. 276, № 4. — P. 1273–1280.

УДК [616.89:616,523]-036

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. П. Шилова

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

*Цель:* оценить динамику психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов с тяжелой формой течения рецидивирующей герпетической инфекции (РГИ) при использовании психотерапии.

*Материал и методы.* Обследовано 65 пациентов с тяжелой формой течения РГИ. Комплексное обследование состояло из анкетирования и психометрического исследования. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 for Windows.

*Результаты.* Установлено, что после применения психотерапии снизилась частота обострений, продолжительность высыпаний, высыпания стали носить единичный характер, увеличилась удовлетворенность сексуальными отношениями, увеличились адаптивные типы отношения к болезни, снизился ( $p < 0,05$ ) уровень (GSI) и интенсивность (PSDI) психического дистресса, снизился диапазон психопатологической симптоматики (PST).

*Заключение.* Проведение психотерапии способствует снижению клинических проявлений РГИ, снижению психопатологической симптоматики, что значительно повышает качество жизни дерматологического больного.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, психоэмоциональное состояние, тревога, депрессия, комплексная психотерапия.

## APPLICATION OF PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE FORM OF HERPETIC INFECTION

N. P. Shilova

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

*Objectives:* To estimate dynamics of psychoemotional state and life quality in patients with severe form of recurrent herpetic infection (RHI) in psychotherapeutic treatment.

*Material and methods.* A total of 65 patients with severe RHI were examined. The complex survey included questionnaires and psychometric research. Software «Statistica» 6.0 for Windows was used for statistical analysis of the data.

*Results.* It was established that psychotherapy led to a lower frequency rate of aggravations, reduced duration of eruptions which became rare, the level of satisfaction with sexual relations increased. The adaptive types of attitude to the disease became more prevalent, GSI level and intensiveness of psychic distress (PSDI) decreased ( $p < 0,05$ ), as well as the range of psychosomatic symptomatology (PST).

*Conclusion.* The complex treatment with use of psychotherapy contributes to decreasing of RHI clinical implications and psychopathological semiology, which significantly raises quality of life of a dermatological patient.

Key words: recurrent herpetic infection, anxiety, depression, psychoemotional state, complex psychotherapy.

### Введение

Рецидивирующая герпетическая инфекция (РГИ), протекающая с частыми обострениями, сопровождается изменениями в психоэмоциональной сфере. По данным зарубежных дерматологов, при хронических кожных заболеваниях преобладают психопатологические расстройства тревожно-депрессивного спектра. Тревога и депрессия встречается у 25–40 % пациентов, что совпадает с данными исследований российских ученых [1, 2]. Проведенные психологические исследования выявили у этих пациентов также преобладание дисгармоничного типа отношения к болезни. Вышеуказанные факторы играют важную роль в патогенезе развития заболевания. Так, психогенно провоцируемые рецидивы простого герпеса встречаются в 30–50 % случаев [3]. Психосоматический характер РГИ диктует необходимость разработки наряду с фармакологиче-

ской помощью четких алгоритмов психодиагностики и психокоррекции. Целью применения психотерапии при лечении тяжелой формы РГИ является не полное излечение от болезни, а изменение представлений человека о его заболевании, причинах болезни, лечебных мероприятиях и мерах профилактики, приводящее к снижению уровня тревоги и депрессии, изменению поведения во время обострений, умению управлять своей болезнью и, как следствие, повышению качества жизни (КЖ).

### Цель исследования

Оценить динамику психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов с тяжелой формой течения РГИ при использовании психотерапии в комплексном лечении.

### Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 65 пациентов с тяжелой формой течения РГИ, из них 7 (10,8 %)



мужчин и 58 (89,2 %) женщин, средний возраст составил 34 [28; 41] года. С целью оценки результатов коррекции психоэмоциональных нарушений и качества жизни при тяжелой форме течения РГИ исследуемые случайным образом были распределены на две группы, которые значимо не различались между собой по возрасту и полу:

— 1 (основная) группа включала 33 человека, из них 2 мужчины и 31 женщина, средний возраст 37 [31; 45] лет. Пациенты проходили комплексное лечение: медикаментозную терапию (иммунотерапию и противовирусную терапию) и психотерапию.

— 2 (контрольная) группа - 32 человека, средний возраст 31 [25; 37] год. Пациенты получали только медикаментозное лечение: иммунотерапию и противовирусную терапию.

У всех пациентов анализировались результаты обследований, подтверждающие отсутствие соматической патологии.

Оценка психоэмоционального статуса обследованных пациентов проводилась при помощи:

1) разработанного авторами опросника, включающего вопросы об анамнезе, длительности заболевания, длительности обострений, характере высыпаний, связи обострения РПИ с текущими стрессовыми событиями, изменении фона настроения при обострении РПИ и др.;

2) методики госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, предназначенной для выявления и оценки тяжести тревоги (HADS A) и депрессии (HADS D) [4];

3) специфического опросника КЖ дерматологических пациентов — ДИКЖ, отражающего непосредственное влияние заболевания и (или) его симптомов на КЖ [5];

4) личностного опросника Бехтеревского института ЛОБИ, который позволяет определить тип отношения к болезни и других, связанных с ней личностных отношений пациентов с хроническими соматическими заболеваниями [6];

5) данных опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised — CSL90 R), созданного Дерогатис, для оценки психологического симптоматического статуса пациентов [7].

Для статистического анализа данных использовалось прикладное программное обеспечение «Statistica», 6.0 (StatSoft, USA). Ввиду распределения данных выборок, отличающегося от нормального, сравнительный анализ между двумя независимыми группами проводился с использованием критерия Манна-Уитни (U), сравнительный анализ между двумя зависимыми группами — с использованием критерия Вилкоксона, представленные в виде медианы и 25 и 75 квартилей (Me (Q25; Q75)).

#### Результаты исследования

Психотерапия включала консультирование, когнитивную психотерапию, символдраму с креативной визуализацией, биологическую обратную связь.

Терапевтическая эффективность различных способов лечения оценивалась через 9–12 месяцев по изменению структуры жалоб и симптомов проявления РПИ, динамике психопатологических показателей, изменению показателей качества жизни. По исходным показателям терапевтические группы были сопоставимы.

Изменение структуры жалоб и симптомов проявления рецидивирующего простого герпеса после проведенного лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Изменение структуры жалоб и симптомов проявления рецидивирующего простого герпеса

Динамика в группах	Частота обострений			Характер высыпаний		Продолжительность высыпаний			Удовлетворенность секс. жизнью	
	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 6 месяцев	единичные	множественные	< 7 дней	7 дней	> 7 дней	да	нет
Основная группа, n = 33										
До лечения, пациентов	23	9	1	11	22	7	11	15	13	20
После лечения, пациентов	0	5	28	24	9	14	19	0	17	16
Контрольная группа, n = 32										
До лечения, пациентов	19	12	1	11	21	4	16	12	15	17
После лечения, пациентов	9	20	3	13	19	0	23	9	14	18

Из представленных данных можно сделать выводы, что частота обострений снизилась как в основной, так и в контрольной группах. Однако в основной группе после проведенного лечения ежемесячные обостре-

ния отсутствовали, в то время как в контрольной у 9 человек они сохранялись. В основной группе у большинства пациентов после лечения высыпания стали носить единичный характер, в контрольной у большинства пациен-

тов сохранялся множественный характер высыпаний. Продолжительность высыпаний после проведенного лечения в основной группе не превышала 7 дней, в то время как в контрольной они оставались более 7 дней. Удовлетворенность сексуальными отношениями после проведенного лечения в основной группе увеличилась.

Для определения уровней тревоги (HADS A) и депрессии (HADS D) у пациентов в основной и контрольной группах использовалась шкала

HADS. Полученные данные динамики уровней тревоги и депрессии представлены в таблице 2.

Согласно представленным данным, после проведенного лечения происходит значимое снижение уровней тревоги и депрессии как в основной, так и в контрольной группах.

Динамика качества жизни пациентов после проведенного лечения оценивалась специфической методикой ДИКЖ. Данные динамики дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Динамика уровней тревоги и депрессии по результатам методики HADS

Динамика в группах	HADS A			HADS D		
	Me [25; ]	Z	p	Me [25; 75]	Z	p
Основная группа, n = 33						
До лечения	12 [9; 14]			9 [7; 11]		
После комплексного лечения	8 [6; 9]*	4,9	0,0...1	6 [4; 8]*	4,62	0,0..4
Контрольная группа, n = 32						
До лечения	9,5 [8; 13]			6 [4; 8]		
После иммунокоррекции и противовирусной терапии	8 [6; 9]*	4,36	0,0...1	4 [2,5; 6]*	3,74	0,0002

\* p < 0,05.

Таблица 3 — Динамика ДИКЖ в основной и контрольной группах

Динамика в группах	ДИКЖ
	Me [25; 75]
Основная группа, n = 33	
До лечения	14 [12; 18]
После комплексного лечения	7 [7; 10] *
Контрольная группа, n = 32	
До лечения	10 [7,5; 12,5]
После иммунокоррекции и противовирусной терапии	10 [7; 12]

\* p < 0,05.

Из представленных данных следует, что качество жизни пациентов, прошедших психотерапию, значительно улучшилось, в то же время у пациентов, прошедших только медикаментозную терапию, оно остается без динамики.

Значительную роль в формировании мотивации на выздоровление играет эмоциональное

отношение к болезни. Проведен качественный анализ типа отношения к болезни с использованием методики ЛОБИ пациентов, прошедших различные виды лечения. Динамика типа отношения к болезни пациентов с рецидивирующим простым герпесом в основной и контрольной группах представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика типа отношения к болезни в основной и контрольной группах

Динамика в группах	Типы отношения к болезни												
	Г	Т	И	М	А	Н	ОФ	С	Я	Ф	З	Р	П
Основная группа, n = 33													
До лечения	2 %	12	5 %	0	5 %	22 %	12 %	10 %	3 %	8 %	3 %	5 %	13 %
После лечения	8 %	0	8 %	0	0	16 %	3 %	16 %	5 %	16 %	3 %	13 %	16 %
Контрольная группа, n = 32													
До лечения	4 %	15 %	0	0	2 %	19 %	9 %	23 %	0	4 %	11 %	6 %	9 %
После лечения	6 %	6 %	0	0	3 %	25 %	6 %	16 %	0	6 %	13 %	9 %	9 %

Таким образом, после комплексного лечения отмечается тенденция к увеличению гар-

моничного (Г), эргопатического (Р), эйфорического (Ф) отношения к болезни, снижению

тревожного (Т), апатического (А), неврастенического (Н), обсессивно-фобического (ОФ) типов отношения к болезни. В контрольной группе отмечается тенденция к снижению тревожного (Т), сенситивного (С) типа отношения к болезни и к увеличению неврастенического (Н) типа отношения к болезни.

Полученные данные выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) в основной группе свидетельствуют о фиксации на

симптомах болезни, присутствии навязчивых мыслей. Такие пациенты чувствуют личностную неадекватность и неполноценность, занимаются самоосуждением, испытывают чувство беспокойства и заметный дискомфорт при межличностном взаимодействии. Для них характерно снижение интереса к жизни, недостаток мотивации и потеря жизненной энергии. Динамика психопатологической симптоматики после проведенного лечения представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Динамика психопатологической симптоматики в основной и контрольной группах по результатам SCL-90-R

Шкалы	Основная группа, n=33		Контрольная группа, n = 32	
	До лечения, Ме [25; 75]	После лечения, Ме [25; 75]	До лечения, Ме [25; 75]	После лечения, Ме [25; 75]
GSI	0,97 [0,59; 1,34]	0,60 [0,3; 0,87]*	0,86 [0,52; 1,21]	0,83 [0,43; 1,26]
PSDI	1,57 [1,39; 1,92]	1,11 [1,02; 1,33]*	1,52 [1,23; 1,83]	1,44 [1,18; 1,68]*
PST	59 [36; 71]	48 [26; 58]*	50,5 [35; 61,5]	48,5 [32,5; 64]
SOM	1,08 [0,75; 1,75]	0,67 [0,42; 1,0]*	0,96 [0,58; 1,63]	0,96 [0,58; 1,58]
O-C	1,1 [0,6; 1,6]	0,70 [0,4; 1,1]*	0,9 [0,45; 1,3]	0,8 [0,4; 1,35]*
INT	1,11 [0,55; 1,89]	0,67 [0,33; 0,89]*	1,05 [0,5; 1,33]	1,0 [0,61; 1,33]
DEP	1,23 [0,69; 1,77]	0,62 [0,31; 0,92]*	0,91 [0,42; 1,54]	0,84 [0,38; 1,42]
ANX	1,1 [0,6; 1,5]	0,70 [0,2; 0,9]*	0,65 [0,3; 1,1]	0,6 [0,4; 1,15]
HOS	0,67 [0,33; 1,33]	0,33 [0,17; 0,83]*	0,75 [0,33; 1,42]	0,67 [0,33; 1,25]
PHOB	0,29 [0,14; 0,57]	0,29 [0,0; 0,57]*	0,29 [0,14; 0,5]	0,21 [0; 0,5]*
PAR	0,83 [0,33; 1,5]	0,50 [0,33; 0,83]*	0,75 [0,33; 1,42]	0,75 [0,33; 1,58]*
PSY	0,42 [0,25; 0,83]	0,29 [0,17; 0,67]*	0,33 [0,13; 0,83]	0,29 [0,12; 0,66]

\*  $p < 0,05$ .

Получена достоверно положительная динамика по всем шкалам психопатологического профиля в основной группе. Также снизились уровень (GSI) и интенсивность (PSDI) психического дистресса, диапазон психопатологической симптоматики (PST). В контрольной группе значимо снизилась интенсивность проявления дистресса (PSDI), при этом уровень дистресса (GSI) и диапазон проявления психопатологической симптоматики (PST) не изменились. На фоне медикаментозной терапии произошло значимое снижение навязчивых мыслей и импульсов (O-C), проявления враждебности и подозрительности (PAR), а также фобической симптоматики (PHOB).

#### Заключение

Таким образом, проведение комплексного лечения с применением медикаментозной терапии и психотерапевтической программы способствует:

1) снижению частоты обострений, изменению характера высыпаний (снижению частоты множественных высыпаний), снижению длительности высыпаний, что значимо повышает качество жизни дерматологического больного;

2) изменению типа отношения к болезни: отмечается тенденция к увеличению гармоничного, эргопатического, эйфорического типов отношения к болезни. Полученные данные указывают на осознание причин возникновения, течения, а так-

же возможных вариантов лечения герпетической инфекции, снижение концентрации внимания на болезни после проведения психотерапии;

3) снижению интенсивности проявления психопатологических симптомов и психологического дистресса, что позитивно отражается на особенностях личности пациентов.

У пациентов, получавших только медикаментозную терапию, отмечается тенденция к увеличению неврастенического типа отношения к болезни, что может указывать на привыкание к проявлениям герпетической инфекции, снижение тревоги по поводу болезни и ее лечения. Частые обострения вызывают повышенную раздражительность. Сохраняется психопатологическая симптоматика в виде фиксации жалоб на проявлениях болезни, опасения по поводу течения заболевания, дискомфорта в процессе межличностного взаимодействия.

В то же время снижение уровней тревоги и депрессии не зависит от типа проведенного лечения. Выявлено значимое снижение этих показателей как в основной, так и в контрольной группах.

Таким образом, результаты проведения психотерапии в лечении тяжелой формы герпетической инфекции свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности ее использования, что оправдывает ее применение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинико-иммунологические и психосоматические особенности у больных простым герпесом / А. Н. Львов [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2003. — № 6. — С. 22–25.
2. Психодерматология: история, проблемы, перспективы / О. Л. Иванов [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 1999. — № 1. — С. 28–38.
3. Persistent stress as a Predictor of Genital Herpes Recurrence / F. Cohen [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159, № 8. — P. 2430–2436.
4. Белова, А. Н. Шкалы и опросники в медицинской реабилитации» / А. Н. Белова, О. Н. Щепетова. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
5. Игнатъев, Д. В., Кочергин Н. Г. // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов / Д. В. Игнатъев, Н. Г. Кочергин. — М., 2005. — Т. 2. — С. 11–12.
6. Менделевич, В. Д. Клиническая и медицинская психология: практ. рук-во / В. Д. Менделевич. — 4-е изд. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 59 с.
7. Тарабрина, Н. В. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Simptom Check List-90-Revised — SCL-90-R): практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина; Питер. — СПб, 2001. — 146 с.

Поступила 12.04.2012

УДК 616-001.4-036.12-089.163:579

ДИНАМИКА МИКРОБНОГО СОСТАВА ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ  
С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Ю. И. Ярец<sup>1</sup>, Н. И. Шевченко<sup>2</sup>, Л. Н. Рубанов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

<sup>3</sup>Гомельская городская клиническая больница № 1

<sup>4</sup>Гомельский областной центр термической травмы, ран, раневой инфекции  
и реконструктивной хирургии

Проведено бактериологическое обследование раневого отделяемого пациентов (n = 55) с хроническими ранами (ХР). Этиологическая структура ХР характеризовалась преобладанием *S. aureus* — 42 %, а также выделением неферментирующих грамотрицательных бактерий (26 %), *E. faecalis* (13 %) и энтеробактерий (13 %). Для стартовой антибактериальной терапии необходимо учитывать высокую чувствительность штаммов к фторхинолонам, аминогликозидам, гликопептидам (грамположительные бактерии) и карбапенемам (грамотрицательная флора). В процессе консервативной подготовки (стандартные повязки с антисептическими препаратами) к аутодермопластике качественный и количественный микробный состав ХР практически не меняется. Применение метода ультразвукового дебридмента перед аутодермопластикой сопровождается снижением количества бактерий, выделенных из ран в процессе приживления лоскутов, а также изменением их видовой структуры. Неуспешный результат аутодермопластики (лизис пересаженного лоскута) сопровождается постоянным выделением в титре до 10<sup>5</sup> КОЕ/мл MRSA, а также неферментирующих бактерий — продуцентов β-лактамаз.

Ключевые слова: хроническая рана, ультразвуковой дебридмент, бактериологическое обследование.

DYNAMICS OF MICROBAL CONTENT OF CHRONIC WOUND ADJUSTED  
FOR PREOPERATIVE PREPARATION FEATURES

Yu. I. Yarets<sup>1</sup>, N. I. Shevchenko<sup>2</sup>, L. N. Rubanov<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>3</sup>Gomel Municipal Clinical Hospital No.1

<sup>4</sup>Gomel Regional Center of Thermal Wound, Wound Infection and Reconstructive Surgery

The bacteriological examination of chronic wounds in 55 patients has been carried out. The etiological structure of the wounds was characterized by the predominance of *S. aureus* (42 %), non-fermenting gram-negative bacteria (26 %), *Enterobacteriaceae* (13 %) and *E. faecalis* (13 %). High sensitivity to fluoroquinolones, aminoglycoside, glycopeptide antibiotics in gram-positive bacteria and to carbapenems in gram-negative bacteria should be taken into account during starting antibiotic therapy. During the conservative wound bed preparation for autoplasty (standard dressings with antiseptic preparations), qualitative and quantitative bacterial composition of the wounds did reveal significant changes. The application of ultrasound debridement before autoplasty led to a decrease of bacteria in the wound and change of their species structure during the engraftment. The skin graft failure (lysis of the grafted flaps) was accompanied by the presence of MRSA and non-fermenting gram-negative bacteria – beta-lactamase producers in 10<sup>5</sup> CFU/ml.

**Key words:** chronic wounds, ultrasound debridement, bacteriological examination.

**Введение**

Показано, что хронические раны (ХР), существующие более 4 недель, характеризуются массивной бактериальной обсемененностью

[1]. Этому способствует длительное протекание воспаления, приводящее к повреждению тканей. Наличие некроза и детрита, в свою очередь, является хорошей питательной средой

для размножения бактерий, что препятствует заживлению. Поддержанию уровня микробной обсемененности в ХР также способствует антибактериальная терапия, проводимая при отсутствии должного бактериологического контроля, что повышает резистентность бактерий к общему применению антимикробных препаратов. Применение местных антисептических средств для обработки раны не всегда дает хороший клинический результат [2]. В связи с этим местная подготовка раневого ложа, включающая очищение (дебридмент) и контроль бактериального дисбаланса, является важнейшим направлением в лечении ХР, что способствует заживлению и позволяет усилить эффективность других мероприятий [1, 3]. Одним из методов такого лечения является воздействие низкочастотным ультразвуком, который осуществляет удаление девитализированных тканей, оказывает бактерицидные эффекты, что создает условия для заживления раны [4].

#### **Цель работы**

Проанализировать изменения состава микрофлоры и лекарственной чувствительности микроорганизмов хронической раны с учетом особенностей предоперационной подготовки.

#### **Материал и методы**

Объектом исследования были 55 пациентов (28 мужчин, 27 женщин, в возрасте от 25 до 70 лет) с ХР (срок существования более 4 недель), которые находились на стационарном лечении в Гомельском областном центре термической травмы, ран, раневой инфекции и реконструктивной хирургии. Хронические раны пациентов были представлены трофическими язвами голени, посттравматическими (вызванные термической и механической травмой), постнекротическими (после вскрытия флегмон), а также декубитальными язвами. На предварительном этапе лечения (хирургические стационары районного уровня или амбулаторный этап) в большинстве случаев пациентам проводилась безуспешная местная санационная, а также эмпирическая антибактериальная терапия. На момент поступления раны всех пациентов имели признаки воспаления – отечность и гиперемия окружающей кожи, инфильтрация краев раны, наличие некротических тканей, фибринозно-гнойного налета, серозно-гнойного или гнояного отделяемого, бледных крупнозернистых грануляций.

В план предоперационного лечения всех пациентов с ХР включались традиционные методы с использованием повязок с антисептическими препаратами (Chlorhexidine, Povidone Iodine), мазями на полиэтиленгликолевой основе. После проведения консервативного лечения пациентам контрольной группы ( $n = 30$ ) выполняли пластическое закрытие раневого дефекта путем аутодермопластики (АДП). В

местное лечение пациентов основной группы ( $n = 25$ ) кроме стандартных повязок включали применение метода ультразвукового дебридмента (УЗД) с использованием ультразвукового диссектора «Sonoca-185» (25 кГц; «Söring», Германия). В зависимости от клинического состояния раны ультразвуковая обработка проводилась в 1 или 2 сеанса, после чего всем пациентам основной группы также выполнялась АДП. Группы больных были сопоставимы между собой по физическому состоянию (степень риска I–II), возрасту, этиологии и срокам существования ран, объему вмешательства.

При сохранении признаков воспаления в ряде случаев назначали системную антибактериальную терапию с учетом выделенных штаммов бактерий и их лекарственной чувствительности.

У всех пациентов было выполнено бактериологическое исследование раневого отделяемого с определением лекарственной чувствительности выделенных штаммов. Сбор биологического материала осуществляли стерильными тупферами после удаления гнояного детрита и помещали в транспортную среду Amies. Материал доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Посев раневого отделяемого выполняли методом секторов с использованием плотных питательных сред. Идентификация и определение лекарственной чувствительности выделенных штаммов выполняли на полуавтоматическом анализаторе «miniApi» (BioMerieux, Франция). В случае получения отрицательного результата диагностического посева и наличия признаков воспаления в ране применялось дополнительное культивирование с использованием жидких сред (количество выделенных бактерий соответствует  $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл). Бактериологическое обследование проводили на момент поступления в стационар, после проведения консервативной предоперационной подготовки, после выполнения пластического закрытия ран.

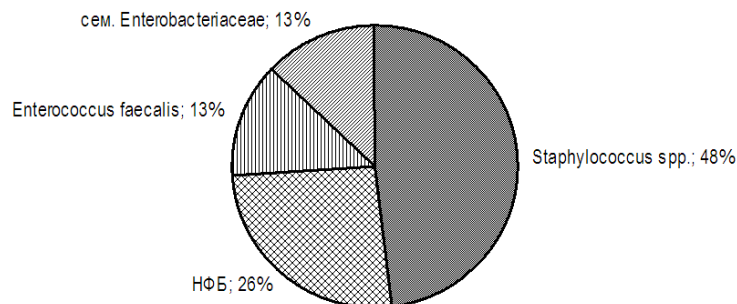
Результаты исследований обработаны с применением программы «Statistica», 6.0. Для статистического анализа использован непараметрический критерий Крамера ( $V^2$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

При первичном бактериологическом обследовании у всех пациентов с ХР (100 %) был получен положительный результат посева раневого отделяемого. Всего было выделено 83 культуры бактерий. Преобладающим микроорганизмом были представители *Staphylococcus spp.* — 48 %, большинство которых было представлено коагулазопозитивными *S. aureus* (90 %). Также из ран высевались неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФБ) (*Pseudomonas*

*aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) — 26 % и с одинаковой частотой — *Enterococcus faecalis* и представители семейства *Enterobacteriaceae* (*P.*

*mirabilis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*) — по 13 %. Этиологическая структура микрофлоры раневого отделяемого представлена на рисунке 1.



**НФБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии**  
 Рисунок 1 — Видовая структура отделяемого хронических ран пациентов при первичном бактериологическом обследовании

Выделенные при бактериологическом исследовании микроорганизмы были представлены в виде ассоциации бактерий (77 %) и монокультуры (23 %). В 50 % случаев в ассоциациях преобладал *S. aureus*, а в 29 и 21 % наблюдений — НФБ и энтеробактерии (*Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*). Монокультуры были представлены *S. aureus*. При этом в 60 % наблюдений ( $n = 50$ ) штаммы вы-

севались в титре  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, что является этиологически значимым (рисунок 2). В 7 % случаев ( $n = 6$ ) число бактерий в раневом отделяемом составило  $10^4$  КОЕ/мл, что может свидетельствовать о возможной контаминации. После использования дополнительного культивирования было получено еще 33 % ( $n = 27$ ) положительных результатов бактериологического анализа.

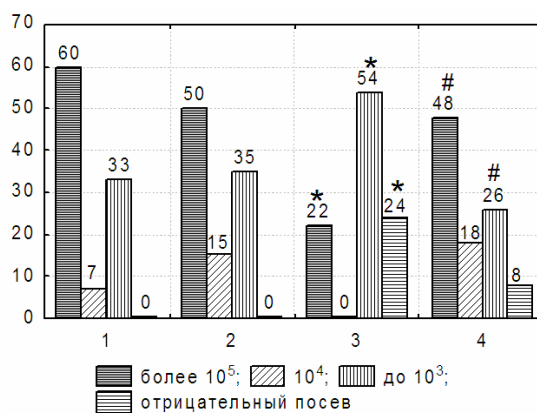


Рисунок 2 — Изменения количественного микробного состава хронических ран в процессе лечения  
 1 — результаты первичного обследования; 2 — данные после проведения консервативного предоперационного лечения; 3 — данные на момент фиксации лоскута (основная группа); 4 — результаты на момент фиксации лоскута (контрольная группа); \* — значимые различия относительно первичного обследования ( $p > 0,05$ ); # — значимые различия между основной и контрольной группами

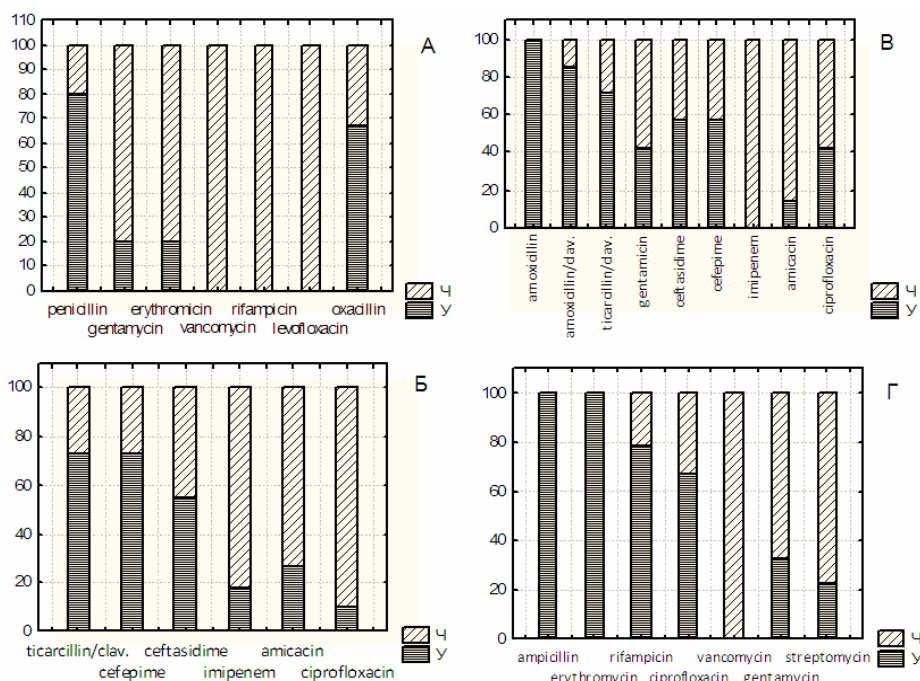
Результаты анализа лекарственной чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов у больных с хроническими ранами представлены на рисунке 3 (А, Б, В, Г).

Как видно на рисунке 3-А, устойчивость выделенных штаммов *S. aureus* к пенициллину и оксациллину составила 80 и 67 %. Полная чувствительность отмечена к ванкомицину, левофлоксацину, рифампицину (100 %), несколько меньшее количество выделено чувствительных штаммов к эритромицину и гентамицину

(80 %). Устойчивость выделенных штаммов НФБ к ингибиторозащищенным пенициллинам (тикарциллин-клавуланат) и цефепиму отмечалась в 73 % случаев. Несколько ниже была устойчивость к цефтазидиму — 55 %. Наиболее высокой была чувствительность к ципрофлоксацину — 90 %. В 82 % выделенные штаммы демонстрировали чувствительность к имипенему (устойчивость была получена только у 18 % *Acinetobacter baumannii*). В 73 % случаев НФБ были чувствительны к амикацину (рисунок 3-Б).

Выделенные из ХР энтеробактерии проявляли полную чувствительность к имипенему (100 %). Высокой чувствительностью была к амикацину — 85 %, а также к ципрофлоксацину и гентамицину (до 60 %). Установлена устойчивость выделенных штаммов к маркеру наличия β-лактамаз некоторых энтеробактерий — амоксициллину (100 %), а также к ингибиторозащищенным пенициллинам (70–85 %), в 60 % случаев выявлена устойчивость к цефтазидиму, цефепиму (57 %) (рисунок 3-В). Штаммы *Enterococcus faecalis* характе-

ризовались полной устойчивостью к ампициллину и эритромицину, к ванкомицину — полной чувствительностью (100 %). Высокой чувствительностью была к гентамицину (500 мкг/мл) и стрептомицину (1200 мкг/мл) — от 70 %, что указывает о возможном использовании аминогликозидов для синергизма действия совместно с ванкомицином при развитии генерализованных инфекций [5]. Чувствительность к ципрофлоксацину и рифампицину составила 30 и 20 % (рисунок 3-Г).



**Рисунок 3 — Чувствительность бактерий, выделенных из раневого отделяемого пациентов с хроническими ранами при первичном бактериологическом обследовании**  
**Ч — чувствительность, У — устойчивость. А, Б, В, Г — чувствительность выделенных штаммов *S. aureus*, НФБ, энтеробактерий и *E. faecalis* соответственно. По оси X — антибактериальные препараты. По оси Y — частота выявленной чувствительности и устойчивости к антибиотикам, %**

Таким образом, при первичном бактериологическом обследовании пациентов с ХР микробный состав раневого отделяемого был представлен *S. aureus* — 48 %, НФБ — 26 %, *E. faecalis* и представителями семейства *Enterobacteriaceae* — по 13 %. Бактерии выделялись в монокультуре и ассоциациях в количестве от  $10^4$  до  $10^8$  КОЕ/мл, а также после использования условий дополнительного культивирования (до  $10^3$  КОЕ/мл). Для грамположительной флоры наиболее высокая чувствительность установлена для фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидов (гентамицин, амикацин) и гликопептидов (ванкомицин). Представители грамотрицательной флоры были наиболее чувствительны к карбапенемам (имипенем), фторхинолонам и аминогликозидам. Эти данные необходимо учитывать при назначении стартовой антибактериальной терапии у пациентов с хроническими ранами.

После проведения предоперационного консервативного лечения (стандартные повязки с антисептическими препаратами) у всех пациентов с ХР отмечалось купирование местных признаков воспаления: уменьшался перифокальный отек (пастозность) тканей в зоне раны, снижалось количество раневого отделяемого и происходила смена его характера с гнойного на серозный. Также появлялись признаки активной репарации в виде краевой эпителизации и развития грануляций. Субъективно пациенты отмечали уменьшение интенсивности болей в ране. Тем не менее у всех пациентов с ХР бактериологический посев в 100 % случаев был положительным. При этом значимых изменений видового состава и содержания бактерий, выделенных из ран, не произошло (рисунок 1). Чувствительность штаммов к антибактериальным препаратам после проведения местной терапии не отличалась от значений, полученных на момент поступления.

Это позволяет утверждать, что применение стандартных повязок с использованием антисептических препаратов (*Chlorhexidine*, *Povidone Iodine*), мазей на полиэтиленгликолевой основе в процессе подготовки к АДП практически не влияет на количественный и качественный микробный состав ХР.

Всем пациентам на основании достижения клинических признаков готовности к пластическому закрытию раневого дефекта была выполнена АДП расщепленным аутодермотрансплантатом.

Динамика послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп отличалась. Так, у всех пациентов ( $n = 25$ , 100 %), которым в лечение ХР был включен метод УЗД, исход АДП был успешным. При этом фиксация лоскута происходила на 2–4 сутки, с полным приживлением на 7 сутки. В послеоперационном периоде у пациентов основной группы консервативное лечение проводилось описанным выше методом (с использованием стандартных перевязок). Системная антибактериальная терапия не проводилась.

В то же время у пациентов контрольной группы ( $n = 30$ ), у которых в процессе предоперационной подготовки ран использовались только стандартные повязки, результат оперативного вмешательства различался. Так, у 80 % пациентов ( $n = 24$ ) также происходило полное приживление пересаженных лоскутов. Однако в отличие от основной группы, у данных пациентов в послеоперационном периоде наблюдались признаки нестабильности — слабая фиксация, сохранение бледности и экссудации из-под лоскута в течение 4–5 суток, что потребовало включить в лечение дополнительные средства (использование сосудистых препаратов, физиолечения, дополнительных перевязок с раневыми покрытиями). В ряде случаев было необходимо назначение антибактериальной терапии, которая проводилась с учетом результатов бактериологического исследования и определения лекарственной чувствительности. В результате полное приживление лоскутов констатировалось на 10–15 сутки. Эти пациенты составили 1 подгруппу. У 20 % обследуемых пациентов контрольной группы ( $n = 6$ ) в послеоперационном периоде лоскуты в течение 2–5 суток не фиксировались с последующим развитием лизиса, что потребовало назначения дополнительного консервативного лечения и проведения повторной АДП. Данные пациентов включили во 2 подгруппу.

Учитывая различия в динамике процесса приживления пересаженных лоскутов у пациентов основной и контрольной групп, а также высокую частоту (20 %) осложнений АДП у пациентов контрольной группы, мы провели сравнительный анализ результатов бактериологического обследования, полученных в процессе приживления лоскутов.

У пациентов основной группы к моменту фиксации кожного лоскута в 24 % случаев ( $n = 6$ ) был получен отрицательный результат посева. В 76 % случаев ( $n = 19$ ) был получен рост микрофлоры (общее количество обнаруженных штаммов было равно 24), но выделение микроорганизмов потребовало использования дополнительного культивирования в 54 % случаев, что указывает на содержание бактерий в количестве  $\leq 10^3$  КОЕ/мл ( $V^2 = 4,5$ ,  $p = 0,035$ , по сравнению с данными первичного исследования). В 22 % исследований титр микроорганизмов составил  $\geq 10^5$  КОЕ/мл ( $V^2 = 7,78$ ,  $p = 0,005$ ) (рисунок 2). Обращает на себя внимание снижение частоты высева бактериальных ассоциаций до 26 % и увеличение — монокультур до 74 % ( $V^2 = 10,5$ ,  $p = 0,001$  относительно данных, полученных на момент поступления). Монокультуры были представлены *S. aureus* (60 %) и *P. aeruginosa* (30 %). Из основных изменений видового состава необходимо отметить полное отсутствие выделения *E. faecalis*. В процессе приживления лоскута наблюдалась тенденция к увеличению чувствительности *S. aureus* к оксациллину до 58 % ( $V^2 = 3,4$ ,  $p = 0,068$ , относительно данных на момент поступления). У штаммов НФБ выявлялась тенденция к увеличению чувствительности к ингибиторозащищенным пенициллинам (тикарциллин-клавуланат) и цефепиму до 43 %, а также к имипенему до 82 % ( $V^2 = 3,2$ ,  $p = 0,07$  по сравнению с первичными результатами). На момент приживления аутодермотрансплантата у пациентов с проведенной ультразвуковой обработкой раны количественный и качественный состав микрофлоры из ран не отличался от данных, полученных на фоне фиксации лоскута. Несмотря на получение положительных результатов бактериологического обследования, хорошая динамика приживления не потребовала дополнительного использования антибактериальных препаратов.

Анализ у пациентов контрольной группы с полным приживлением лоскута (подгруппа 1) показал различия с данными у пациентов основной группы с таким же результатом АДП. Так, положительный результат посева был зарегистрирован в 92 % случаев. В свою очередь, частота выделения бактерий в количестве от  $10^5$  до  $10^8$  КОЕ/мл составляла 48 %, что превышало показатель для основной группы ( $V^2 = 4,5$ ,  $p = 0,03$ ), при этом процент выделения бактерий в количестве  $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл был ниже, чем у пациентов основной группы (26 %,  $V^2 = 4,2$ ,  $p = 0,04$ ). Обнаружение бактерий в титре  $10^4$  КОЕ/мл составляло 18 % (рисунок 2). Необходимо отметить, что относительно данных первичного обследования наблюдалась только тенденция к снижению выделения бактерий в количестве, превышающем критическое значение (более



10<sup>5</sup> КОЕ/мл), остальные показатели не отличались. При этом в подгруппе 1 сохранялся высокий процент выделения бактериальных ассоциаций — 55 %, в то же время частота выделения монокультур бактерий была ниже — 45 % ( $V^2 = 4,6$ ;  $p = 0,032$  относительно данных в основной группе). На момент заживления частота отрицательных результатов бактериологического посева из ран была аналогичной данным основной группы и составляла 20 % ( $n = 6$ ). В остальных случаях происходило снижение процента выделения штаммов в количестве 10<sup>5</sup>–10<sup>8</sup> КОЕ/мл до 20 % и увеличение частоты обнаружения штаммов в 10<sup>2</sup>–10<sup>3</sup> КОЕ/мл до 54 % ( $V^2 = 5,2$ ;  $p = 0,022$ ;  $V^2 = 5,9$ ;  $p = 0,015$  соответственно по сравнению с данными на момент фиксации лоскута), что не отличалось от показателей основной группы на момент приживления. В 6 % исследований бактерии обнаруживались в титре 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Качественный состав бактерий у пациентов 1 подгруппы на всех сроках наблюдений не изменялся по сравнению с исходными данными (преобладали *S. aureus*, выделялись НФБ, семейство *Enterobacteriaceae*, *E. faecalis*). Чувствительность штаммов в процессе приживления относительно данных на момент поступления также не менялась. В связи с отсутствием стабильности приживления лоскута и нахождением микроорганизмов в ране в диагностически значимом титре в 70 %

случаев потребовалось назначение антибиотиков. У 30 % пациентов консервативное лечение в послеоперационном периоде проводилось только с использованием повязок.

На фоне лизиса лоскута у всех пациентов (подгруппа 2 контрольной группы,  $n = 6$ ) был получен положительный результат бактериологического исследования. Всего выделено 16 культур бактерий, из них *S. aureus* — 50 %, НФБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) — 31 %, *P. mirabilis* — 6 %, *E. faecalis* — 12 %. То есть микробный состав на момент отторжения трансплантата не отличался от первичных данных. Все выделенные штаммы были в составе ассоциаций, в которых преобладающими микроорганизмами с одинаковой частотой выделялись *S. aureus* и НФБ в количестве от 10<sup>5</sup> КОЕ/мл. Необходимо отметить, что лизис пересаженного лоскута не сопровождался выраженной воспалительной реакцией — отсутствовали перифокальное воспаление и отек окружающих тканей, отделяемое из-под лоскутов было скудным, серозного характера.

Сравнения чувствительности выделенных на фоне лизиса лоскута штаммов (2 подгруппа контрольной группы) проводили относительно результатов в группе пациентов, в которой процесс приживления лоскута протекал наиболее оптимально (основная группа, был выполнен УЗД) При этом выявлены различия в чувствительности *S. aureus* и НФБ (рисунок 4 А, Б).

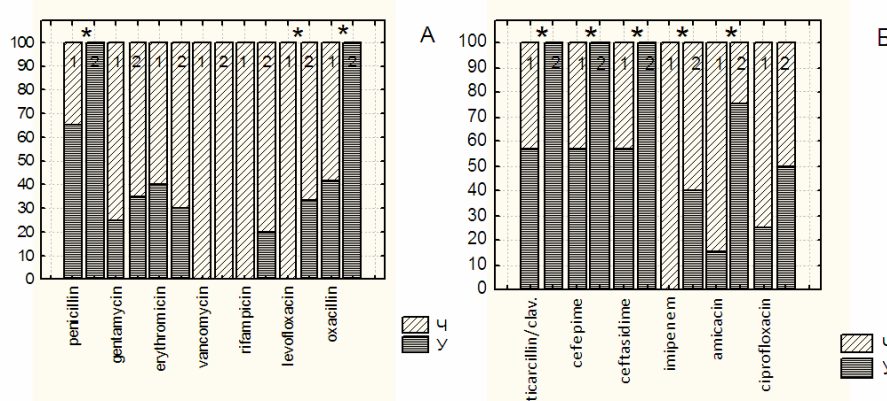


Рисунок 4 — Чувствительность бактерий, выделенных из ран пациентов с различным результатом аутодермопластики

Ч — чувствительность; У — устойчивость. А, Б, — чувствительность выделенных штаммов *S. aureus*, НФБ соответственно. По оси X — антибактериальные препараты. По оси Y — частота выявленной чувствительности и устойчивости к антибиотикам, %. 1 — пациенты с приживлением аутодермотрансплантата); 2 — пациенты с лизисом пересаженного лоскута (подгруппа 2 контрольной группы); \* значимые различия между группой 1 и 2 ( $p > 0,05$ )

Как видно на рисунке 4-А, у пациентов 2 подгруппы, у которых исход оперативного вмешательства был неуспешным (лизис лоскута), отмечалась полная резистентность *S. aureus* к пенициллину и оксациллину (100 %), тогда как у пациентов на фоне фиксации и полного приживления лоскута (основная группа) устойчи-

вость составила 65 и 42 % соответственно ( $V^2 = 8,27$ ,  $p = 0,004$ ;  $V^2 = 14,79$ ,  $p = 0,0001$ ). Как известно, устойчивость *S. aureus* к пенициллину и оксациллину является маркером продукции β-лактамаз и пенициллин-связывающего белка 2a, обуславливающих устойчивость ко всем β-лактамам антибиотикам (пеницилли-

нам, в том числе и ингибиторозащищенным, цефалоспорином, а также карбапенемам) [5]. Также у выделенных на фоне лизиса лоскута штаммов *S. aureus* наблюдалась более низкая чувствительность к фторхинолонам (левофлоксацин) — 33 %, тогда как на фоне приживления аутодермотрансплантата обнаруженный в ранах *S. aureus* демонстрировал 100 % чувствительность к данным препаратам ( $V^2 = 8,27$ ,  $p = 0,004$ ). Чувствительность штаммов *S. aureus* к другим антибактериальным препаратам не различалась. Так, вне зависимости от исхода аутодермопластики у *S. aureus* была характерна полная чувствительность к ванкомицину (100 %). Также *S. aureus* в 60–75 % случаев был чувствителен к эритромицину и гентамицину. Отмечалась высокая чувствительность к рифампицину (100 % у пациентов с приживлением и 80 % у пациентов с лизисом аутодермотрансплантата) (рисунок 4-А). Полная устойчивость выделенного из ран пациентов *S. aureus* к пенициллину и оксациллину позволяет отнести штамм к группе MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*). Большинство исследователей подчеркивается, что наличие указанного механизма резистентности сопровождается повышением вирулентности MRSA, что может приводить к осложненному течению патологического процесса [6, 7]. Это подтверждает клиническая картина лизиса пересаженного лоскута. Как уже указывалось, отторжение трансплантата не сопровождалось выраженной воспалительной реакцией, что может говорить о наличии дополнительных факторов как со стороны пациента, так и со стороны местных репаративных процессов в ране, которые способствуют этому исходу АДП.

У пациентов с различным результатом АДП значимые различия установлены в чувствительности выделенных штаммов НФБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) (рисунок 1-Б). Так, на фоне лизиса лоскута НФБ проявляли 100 % устойчивость к ингибиторозащищенным пенициллинам (тикарциллин/клавуланат), цефтазидиму и цефепиму, в то время как при обнаружении этих бактерий при заживлении ран устойчивость к этим антибиотикам составляла 57 % ( $V^2 = 4,75$ ,  $p = 0,03$ ). Это свидетельствует о наличии у выделенных штаммов НФБ механизма устойчивости, связанного с продукцией  $\beta$ -лактамаз [5]. Кроме того, НФБ у пациентов, которым перед АДП был проведен УЗД, были 100 % чувствительны к карбапенемам (имипенем), тогда как во 2 подгруппе этот показатель составил 60 % ( $V^2 = 4,8$ ,  $p = 0,03$ ) за счет полной устойчивости выделенных на фоне лизиса лоскута *A. baumannii* к данной группе препаратов. Также НФБ во 2 подгруппе были менее чувствительны к амикацину (25 %), чем в основной

группе (85 %) ( $V^2 = 4,8$ ,  $p = 0,03$ ). Чувствительность к фторхинолонам (ципрофлоксацин) в сравниваемых группах не различалась.

Таким образом, предоперационная подготовка, включающая стандартное консервативное лечение и ультразвуковую обработку раны, приводит к снижению необходимости назначения антибиотиков вследствие уменьшения микробной нагрузки на рану, а также к более успешному исходу пластического закрытия хронической раны.

### Выводы

1. Этиологическая структура хронических ран представлена *S. aureus* — 48 %, НФБ — 26 %, *E. faecalis* (13 %), семейством *Enterobacteriaceae* (13 %). При выборе стартовой антибактериальной терапии необходимо учитывать высокую чувствительность штаммов к фторхинолонам, аминогликозидам, гликопептидам (грамположительные бактерии) и карбапенемам (грамотрицательная флора).

2. Применение стандартных повязок (антисептические препараты — *Chlorhexidine*, *Povidone Iodine*, мази на полиэтиленгликолевой основе) в процессе подготовки к аутодермопластике практически не влияет на количественный и качественный микробный состав хронической раны.

3. Использование ультразвукового метода обработки для удаления девитализированных тканей в хронической ране перед проведением аутодермопластики сопровождается снижением количества бактерий, выделенных из ран в процессе приживления лоскутов, а также изменением их видовой структуры.

4. У пациентов с неуспешным результатом аутодермопластики, которым проводилась стандартная предоперационная подготовка, лизис лоскута сопровождается постоянным выделением в диагностически значимом титре MRSA, а также НФБ — продуцентов  $\beta$ -лактамаз.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sibbald, R. G. Wound bed preparation: DIM before DIME / R. G. Sibbald, K. Y. Woo, E. Ayello // Wound Healing Southern Africa. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 29–34.
2. Negative pressure wound therapy with controlled saline instillation (NPWTi): dressing properties and granulation response in vivo / C. Lessing [et al.] // Wounds. — 2011. — Vol. 23, № 10. — P. 309–319.
3. David, H. K. Current Chronic Wound Management / H. K. David // European Dermatology Touch Briefings. — 2008. — P. 66–67.
4. Gillian, B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our armoury? / B. Gillian // Journal of Foot and Ankle Research. — 2011. — № 4, Suppl. 1. — P. 7.
5. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.
6. Маянский, А. Н. Патогенетическая микробиология: рук-во / А. Н. Маянский. — Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2006. — 520 с.
7. Курек, В. В. Внебольничный *Staphylococcus aureus* — новая проблема интенсивной терапии (обзор литературы) / В. В. Курек // Медицина. — 2009. — № 1. — С. 39–44.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

УДК 616.72-002.77-092.9

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА****М. В. Громыко, А. И. Грицук****Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре рассматриваются и анализируются наиболее распространенные экспериментальные модели ревматоидного артрита: коллаген-индуцированный, адьювант-индуцированный и пристан-индуцированный.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, адьювант-индуцированный артрит, коллаген-индуцированный артрит, пристан-индуцированный артрит, животные модели РА, РА в эксперименте, РА у крыс, адьювант Фрейнда, артрит экспериментальный, способы моделирования артрита.

**EXPERIMENTAL MODELS OF RHEUMATOID ARTHRITIS****M. V. Gromyko, A. I. Gritsuk****Gomel State Medical University**

The review covers and analyzes the most common experimental models of rheumatoid arthritis, i.e. adjuvant-induced, collagen-induced and pristane-induced forms.

Key words: rheumatoid arthritis, adjuvant-induced arthritis, collagen-induced arthritis, pristane-induced arthritis, RA animal models, experimental RA, RA in rats, Freund's adjuvant, experimental arthritis, arthritis modeling methods.

Ревматоидный артрит (РА) — весьма распространенное (страдает около 1 % населения Земли) хроническое аутоиммунное, системное заболевание с неблагоприятным исходом. Для него характерно поражение синовиальной оболочки суставов, ее гиперплазия и быстрое увеличение объема синовиальной ткани с прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани. Для его изучения широко используются экспериментальные модели, индуцированные у обычных и генетически модифицированных животных, которые достигают различной степени сходства с болезнью человека и являются ценным инструментом для изучения потенциальных методов лечения. Исследования на животных моделях привели к ряду важных открытий, которые расширили наше понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний, в том числе роль, которую сыграли регуляторные Т-клетки и TH17 клетки. Кроме того, важные терапевтические успехи были достигнуты благодаря исследованиям иммунного статуса животных моделей. В результате доклинических испытаний в экспериментальных исследованиях были апробированы препараты, блокирующие фактор некроза опухоли (ФНО), которые нашли применение для лечения РА.

При выборе экспериментальной модели РА важными критериями являются: 1) адекватность клинических проявлений модели и/или патогенеза таковым при РА у человека, 2) возможность прогноза эффективности при-

менения лекарственных препаратов у человека и 3) доступность, простота выполнения модели, воспроизводимость данных, разумная продолжительность испытательного периода и др.

Из-за молекулярной гетерогенности и сложных клинических проявлений данного заболевания в настоящее время не существует «универсальной» модели РА, а разработанные модели весьма разнообразны по способам исполнения. С одной стороны, это является недостатком, поскольку сложно унифицировать результаты экспериментальных исследований, полученных на разных моделях, а с другой — это обстоятельство может стать большим преимуществом, поскольку каждая из используемых моделей демонстрирует частные патофизиологические пути, позволяя, таким образом, оценить РА с различных сторон. По способу исполнения существуют наиболее распространенные экспериментальные модели РА [1]:

1. Артриты, индуцированные введением масляных растворов:

- а) адьювант-индуцированный артрит;
- б) пристан-индуцированный артрит.

2. Модели с преимущественным поражением хрящевой ткани:

- а) коллаген-индуцированный артрит.

3. Артриты, индуцированные инфекционными агентами:

- а) компонентами стрептококковой клеточной стенки;
- б) различного типа.

Помимо данных моделей существуют модели, разработанные на трансгенных животных (мышях).

Индукцированные модели чаще всего используются для скрининга или тестирования потенциальных лекарственных средств.

**Коллаген-индуцированный артрит (КИА)** — «стандартная» экспериментальная модель основана на способности бычьего коллагена II типа, основного белка суставного хряща, стимулировать у мышей или крыс выработку антител против костной и хрящевой ткани. Модель наиболее часто используется для разработки средств профилактики и лечения РА. Длительность исследования — 45 дней.

КИА является экспериментальным аутоиммунным заболеванием, которое развивается у восприимчивых грызунов (крыс и мышей) и приматов вскоре после иммунизации в виде аутоиммунно-опосредованного полиартрита, сходного с РА по клиническим, гистологическим и иммунологическим параметрам. В частности, у мышей и крыс развивается интенсивный синовиит, что точно соответствует начальной клинической картине артрита [2–4]. Как и при РА, у восприимчивых к КИА грызунов молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса играют существенную патогенетическую роль. Развитие артрита сопровождается надежным Т- и В-клеточным ответом к коллагену II типа. Данная модель РА позволяет проводить клиническое тестирование таких лекарственных препаратов, как кортикостероиды, индометацин и в меньшей степени — метотрексат [5].

Индукцию КИА вызывают введением нативного бычьего коллагена II типа с неполным адьювантом Фрейнда однократно внутривенно в заднюю часть спины и основание хвоста в 4–6 точек по 400 мкг коллагена на крысу под анестезией.

Подготовку антигена производят путем растворения и перемешивания при 4 °С 2–4 мг/мл коллагена II типа в 100 мл 10 мМ уксусной кислоты. Важно, чтобы раствор коллагена был охлажденным, что предотвращает его денатурацию. В случае денатурации эффективность индукции артрита снижается примерно наполовину. В ряде случаев к раствору коллагена добавляют тщательно растертые в ступке убитые нагреванием микобактерии туберкулеза.

В коллаген-индуцированной модели артрит возникает у части животных, что позволяет сравнить особенности образования аутоантител у животных, подверженных этому заболеванию и устойчивых к нему. Развитие артрита у восприимчивых крыс ассоциировано со слабой и непродолжительной продукцией ревматоидного фактора в первые две недели после иммунизации бычьим коллагеном, тогда как у устойчивых к артриту крыс наблюдался сильный и продолжительный ответ ревматоидного

фактора. Показано, что уровень антител к бычьему коллагену и аутоантител к коллагену в модели коллаген-индуцированного артрита крыс зависит от уровня продукции ревматоидного фактора, что указывает на вовлечение ревматоидного фактора и лимфоцитов, его продуцирующих, в физиологическую регуляцию антиколлагеновых лимфоцитов посредством идиотип-антиидиотипических взаимодействий [6].

**Адьювант-индуцированный артрит (АИА)** — одна из старейших экспериментальных моделей, которая используется для тестирования лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РА. Длительность исследования — 30 дней. Вид животных — крыса.

Сходство АИА с РА человека заключается в наличии отека конечностей, дегенерации хрящей, лимфоцитарной инфильтрации воспаленной ткани суставов, утрате их функции, кроме того, отмечается резорбция кости и надкостницы; однако повреждение хряща происходит в меньшей степени, чем у крыс с КИА и у человека с РА [7]. Отличие этой модели от РА заключается в том, что у животных с АИА также страдают позвоночник, желудочно-кишечный тракт, моче-половые пути, кожа и глаза, что похоже на спондилоартропатию человека [8]. Модель АИА Т-клеточнoзависима и комплементнезависима [9–12]. В лимфатических узлах и (или) воспаленных суставах крыс с АИА было обнаружено повышенное содержание ФНО, интерферонов с (INF $\gamma$ ) и интерлейкинов типа IL1, IL6 и IL17A [13, 14]. Блокада ФНО, IL1, IL21 и IL17A у крыс с АИА улучшает течение заболевания, что свидетельствует о роли этих цитокинов в патогенезе экспериментального артрита [15–17].

Индукцию АИА осуществляют внутривенным или подкожным введением полного адьюванта Фрейнда (ПАФ), который содержит убитые микобактерии, суспензированные в масле [18]. Масляную эмульсию адьюванта иногда называют неполным адьювантом Фрейнда (НАФ).

Возможно введение полного адьюванта Фрейнда с добавлением микобактерии или в виде инъекций синтетического адьюванта, производного гидроксиэтилпропандиамина. Адьювант может быть введен в основание хвоста или в одну из подушечек лап [19], что позволяет изучить острую воспалительную реакцию в месте введения, а также иммунологическую реакцию, которая развивается примерно через 9 дней в контралатеральной лапе и различных органах. Отек задней лапы контролируется с самого первого дня (9 день — начало болезни) до 15 или более в зависимости от продолжительности эксперимента. На более поздних стадиях заболевания (12 день и далее) крысы с АИА часто неподвижны из-за тяжести отека лапы и им требуется специальный уход, включая га-

рантированный доступ к воде и пище. При использовании модели с целью разработки профилактических мероприятий терапевтические препараты применяют с нулевого дня, а в случае необходимости отработки лечебной стратегии препараты назначают с восьмого дня создания модели.

Известна модификация способа моделирования РА у крыс путем введения 0,07–0,08 мл полного адьюванта Фрейнда, после чего в период с 14 по 28 сутки животного подвергают воздействию иммобилизационного стресса в течение 1 часа ежедневно. Недостатками способа являются большая продолжительность периода создания модели (28 суток), применение на протяжении 2 недель ежедневной часовой иммобилизации, а также трудности технического характера в виде внутрикожного введения ПАФ.

Помимо всего прочего, введение бактериальных антигенов в модели АИА вызывает сильный бактерииспецифический иммунный ответ, что провоцирует иммунную систему крыс на развитие системной адьювантной болезни [20]. Альтернативная модель индукции РА у крыс с неполным адьювантом Фрейнда не требует введения иммуногенного материала, но развивающаяся болезнь не имеет хронического течения, что ограничивает его использование для экспериментального изучения РА.

**Пристан-индуцированный артрит (ПИА)** — неиммуногенная экспериментальная модель, которая наиболее полно имитирует картину РА у человека [21–25]. Длительность исследования — 30 дней. Воспалительный агент — масляный раствор пристана (2,6,10,14-тетраметилпентадекан). Пристан — артритогенный компонент, естественный насыщенный терпеноид алканов, обнаруженный в минеральном масле, нашел важное применение в медицинских исследованиях и биотехнологии, включая индукцию аутоиммунных заболеваний и артрита. Однократное подкожное введение небольшого количества пристана крысам и мышам приводит к развитию острого тяжелого воспаления, переходящего в хроническую рецидивирующую фазу.

Модель имитирует ранние стадии РА и, следовательно, подходит для разработки и изучения эффективности профилактического или терапевтического вмешательства на ранних стадиях заболевания. Вид животных — крыса, мышь.

По данным некоторых авторов, АИА плохо отражает критерии РА и потому не является его адекватной моделью [26], ведет к развитию острого системного воспаления, вызывающего у животных небольшие страдания. Новая модель, разработанная на основе пристана, точно имитирует РА критерии, в том числе хроническое рецидивирующее течение заболевания. Модель, индуцированная синтетическими или естественными маслами пристана, проста в использовании и легко воспроизводима.

Чтобы вызвать иммунную реакцию, приводящую к развитию артрита, 150 мкл пристана вводят внутривожно у основания хвоста (либо внутривентриально). Через 2 недели после однократной внутривожной инъекции пристана у крыс развиваются тяжелые и хронические артриты.

Одной из наиболее важных и полезных особенностей этой модели является формирование выраженного хронического течения суставно-специфического заболевания, которое напоминает РА с характерной хрящевой и костной эрозией суставов. ПИА удовлетворяет клиническим критериям, соответствующим РА, поскольку предполагает участие регуляторных Т-клеточных механизмов и МНС генов. Распространение пристана по организму приводит к ранней местной реакции в лимфатических узлах и к системным реакциям. Уже через несколько дней после адьювантной инъекции можно наблюдать повышение уровня белков острой фазы в крови, фибриногена и  $\alpha$ 1-кислых гликопротеинов, а также ИЛ-6. Ответ может быть связан с прямым влиянием адьюванта на печень, но также может быть косвенно вызван такими цитокинами, как ИЛ-6 и ИЛ-1,  $\alpha$ -ФНО. Макроскопически артрит появляется в периферических суставах после задержки, по крайней мере, 1 или 2 недель с аналогичной локализацией как при РА. Пораженные суставы содержат несколько воспалительных типов клеток, включая Т-клетки [27].

#### **Заключение**

Каждая из рассмотренных моделей РА имеет свои преимущества и недостатки. Коллаген-индуцированный артрит является адекватной экспериментальной моделью РА, недостатками которой являются трудоемкая процедура подготовки антигена, необходимость введения антигена крысам в 4–6 точек под анестезией, длительность проведения эксперимента — 45 дней и медленное развитие клинических проявлений артрита. Недостатками модели адьювант-индуцированного артрита является то, что введение бактериальных антигенов в модели АИА вызывает сильный бактерииспецифический иммунный ответ, приводящий иногда к развитию системной адьювантной болезни и системного острого воспалительного процесса, плохо отражающих РА критерии и приносящего животным значительные страдания. Пристан-индуцированный артрит — неиммуногенная модель, наиболее близко имитирующая РА у человека, в том числе хроническое рецидивирующее течение заболевания, тогда как введение других адьювантов, таких как адьювант Фрейнда и микобактерии туберкулеза, растворенные в минеральном масле, провоцируют развитие острого процесса. Модель также имитирует ранние стадии РА и, следовательно, подходит для разработки различных мер

профилактического или терапевтического характера на ранних стадиях заболевания.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Cuzzocrea, S Characterization of a novel and spontaneous mouse model of inflammatory arthritis / S. Cuzzocrea // Arthritis Research & Therapy. — 2011. — Vol. 13. — P. 126–129.
2. Type II collagen autoimmunity in animals and provocations leading to arthritis / R. Holmdahl [et al.] // Immunol Rev. — 1990. — Vol. 118. — P. 193–232.
3. Histological, immunological and biochemical studies on type II collagen arthritis in rats / K. Terato [et al.] // Biomed Res. — 1982. — Vol. 3. — P. 495–523.
4. Williams, R Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis / R. Williams // Methods Mol Med. — 2004. — Vol. 98. — P. 207–216.
5. Animal models of arthritis: relevance to human disease / A. Bendele [et al.] // Toxicologic Pathol. — 1999. — Vol. 27. — P. 134–142.
6. Бедулева, Л. В. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия как механизм развития коллаген-индуцированного артрита у крыс / Л. В. Бедулева, И. В. Меньшиков // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2006. — № 3. — С. 14–17.
7. Bendele, A. Sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis / A. Bendele // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P. 498–506
8. Waksman, B. Immune regulation in adjuvant disease and other arthritis models: relevance to pathogenesis of chronic arthritis / B. Waksman // Scand J Immunol. — 2002. — Vol. 56. — P. 12–34.
9. Suppression and prevention of adjuvant arthritis in rats by a monoclonal antibody to the a/b T cell receptor / S. Yoshino [et al.] // Eur. J. Immunol. — 1990. — Vol. 20. — P. 2805–2808.
10. Linton, S. Complement activation and inhibition in experimental models of arthritis / S. Linton, B. Morgan // Mol Immunol. — 1999. — Vol. 36. — P. 905–914.
11. Anti-neutrophil monoclonal antibody therapy inhibits the development of adjuvant arthritis / L. Santos [et al.] // Clin Exp Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P. 248–253.
12. Issekutz, T. Rat blood neutrophils express very late antigen 4 and it mediates migration to arthritic joint and dermal inflammation / T. Issekutz, M. Miyasaka, A. Issekutz. // J Exp Med. — 1996. — Vol. 183. — P. 2175–2184.
13. Cytokine mRNA in the joints and draining lymph nodes of rats with adjuvant arthritis and effects of cyclosporine A / L. Ayer [et al.] // Inflammation. — 2000. — Vol. 24. — P. 447–461.
14. Cytokine expression and synovial pathology in the initiation and spontaneous resolution phases of adjuvant arthritis: interleukin-17 expression is upregulated in early disease / K. Bush [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 123. — P. 487–495.
15. Anti-interleukin-1 and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  synergistically inhibit adjuvant arthritis in Lewis rats / U. Feige [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. — 2000. — Vol. 57. — P. 1457–1470.
16. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis / D. Young [et al.] // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56. — P. 1152–1163.
17. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein / K. Bush [et al.] // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P. 802–805
18. Allison, A. An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity / A. Allison, N. Byars // J. Immunol. Methods. — 1986. — Vol. 95. — P. 157–168.
19. Копьева, Т. Н. Патология ревматоидного артрита / Т. Н. Копьева. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
20. Pearson, C. Studies of polyarthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant / C. Pearson, F. Wood // Arthritis Rheum. — 1959. — Vol. 2. — P. 440–459.
21. Pristane-induced arthritis in rats: a new model for rheumatoid arthritis with a chronic disease course influenced by both major histocompatibility complex and non-major histocompatibility complex genes / C. Vingsbo [et al.] // Am J Pathol. — 1996. — Vol. 149. — P. 1675–1683.
22. Bedwell, A. Immunological involvement in the pathogenesis of pristane induced arthritis / A. Bedwell, C. Elson, C. Hinton // Scand J Immunol. — 1987. — Vol. 25. — P. 393–398.
23. Pristane induced arthritis. The immunologic and genetic features of an experimental murine model of autoimmune disease / P. Wooley [et al.] // Arthritis Rheum. — 1989. — Vol. 32. — P. 1022–1030.
24. The role of oil and agalactosyl IgG in the induction of arthritis in rodent models / G. Rook [et al.] // Eur. J. Immunol. — 1991. — Vol. 21. — P. 1027–1032.
25. Hitsumoto, Y. Relationship between interleukin 6, agalactosyl IgG and pristane-induced arthritis / Y. Hitsumoto, et al. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 11. — P. 247–254
26. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis / R. Holmdahl [et al.] // Immunol Rev. — 2001. — Vol. 184. — P. 184–202.
27. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats / C. Vingsbo-Lundberg [et al.] // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P. 544–550.

Поступила 16.03.2012

УДК 572.781

**ОСТЕО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНЫХ ОСТАНКОВ**

**Р. В. Дорошенко<sup>1</sup>, Э. А. Надыров<sup>2</sup>, О. А. Макушников<sup>3</sup>, В. В. Радюк<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>3</sup>Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

В данной статье представлены результаты медико-антропологического исследования костных останков из трех курганов могильника д. Мохов, предоставленных кафедрой истории восточных славян ГГУ им. Ф. Скорины. Целью данной работы являлось сравнение данных об останках, получаемых с помощью археологических и медико-антропологических методов, оценка достоверности информации, полученной при использовании каждого из методов. При сравнении результатов исследования показано, что по отдельным параметрам медико-антропологическое исследование дает значительно более точные результаты.

Ключевые слова: костная ткань, кремация, osteo-антропологическое исследование.

**OSTEOANTHROPOLOGICAL STUDY OF BONE REMAINS**

**R. V. Doroshenko<sup>1</sup>, E. A. Nadyrov<sup>2</sup>, O. A. Makushnikov<sup>3</sup>, V. V. Raduik<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>3</sup>Gomel State University named after F. Skorina

This article presents the results of medical and anthropological study of the bone remains found in the three burial mounds of Mokhov, provided by the Department of Eastern Slavs History of Gomel State University named after F. Skorina. The aim of this work was to compare the data on the fossils obtained by archaeological and medical and an-

thropological methods, and to assess the accuracy of the information received by each of the methods. The comparison of the research results showed that the medical anthropological study by single parameter gave more accurate results.

**Key words:** bone tissue, cremation, osteoanthropological study.

### **Введение**

Проблема исследования костных останков и определения по ним возраста, пола, длины тела, расовой принадлежности, заболеваний, которыми при жизни страдал умерший, прижизненных и посмертных повреждений, стоит не только перед специалистами в области судебной медицины, но также перед исторической наукой, в частности, перед археологией. Следует отметить, что исследование палеоантропологических материалов является источником ценной информации в освещении исторических вопросов в этническом и медико-биологическом аспектах. В этой связи применение классических методов исследования, использующихся в антропологии и судебной медицине, в археологии является крайне полезным и открывает широкие возможности для сотрудничества на стыке наук.

Вследствие особенностей похоронных обрядов у древних славян в качестве материала для исследования зачастую выступают костные фрагменты, оставшиеся после кремации [7]. К сожалению, большинство авторов описывают работу с достаточно свежим материалом, в то время как при исследовании археологических находок приходится иметь дело с фрагментами костей более чем 1000-летней давности, что ставит перед исследователем дополнительные задачи.

Классические остеологические методы, разработанные В. И. Пашковой, В. Н. Звягиным и Й.-В. Й. Найнисом, не затрагивают случаи значительной фрагментации или другого глубокого повреждения костной ткани (а именно подобные останки были предоставлены на исследование) [6]. Такой материал неприемлем при изучении останков, подвергшихся сильному и длительному температурному воздействию с последующей фрагментацией, с формированием многочисленных и мелких отломков, когда практически невозможна реконструкция скелета или даже установка анатомической локализации фрагментов. Данная ситуация требует использования специального оборудования, трудоемких и относительно дорогостоящих методик исследования, которыми мы, к сожалению, не располагаем.

Однако некоторую информацию могут предоставить и классические остеологические и сравнительно-анатомические исследования с учетом особенностей температурного воздействия на костную ткань [2].

При кремации разрушение скелета начинается в последнюю очередь, после сожжения мягких тканей. Обугливание кости начинается при воздействии на нее огня температурой

300–500 °С. Появляются поверхностные трещины, которые необходимо дифференцировать с повреждениями от режущих орудий. При температуре 400–600 °С кость приобретает серый цвет, имеющиеся трещины увеличиваются и от них отходят дополнительные (поперечные). При температуре 680–700 °С кость становится белого цвета и начинается ее усадка, деформация и разрушение. При 700–800 °С изменения нарастают. После 800 °С происходит резкая деформация и максимальная усадка кости, она приобретает черный цвет. Следует помнить о неоднородности структуры огня и о том, что разные участки костра могут иметь разную температуру и различно воздействуют на тело. Следовательно, может развиваться сложная картина повреждения с разнообразными характеристиками [2, 3, 4].

Чтобы определить положение тела умершего во время сожжения, необходимо учитывать, что от термического воздействия кость повреждается только в случае полного обгорания мягких тканей. Направление траектории сгорания кости в определенной степени зависит от положения конечностей во время сгорания. В случае повисшего состояния конечности траектория сгорания направлена косо относительно продольной оси кости, если же она лежит на плоскости — разрушение распространяется параллельно продольной оси с большей выраженностью со стороны действия огня.

Если воздействие огня не было настолько глубоким, то возможно сохранение крупных фрагментов и даже отдельных костей и скелета в целом. В этом случае, а также при относительно неповрежденных костных останках приемлемы стандартные антропологические, сравнительно-анатомические, измерительные и краниоскопические методы.

### **Цель исследования**

Оценка достоверности данных об анатомо-биологических особенностях погребенных, полученных археологическими методами, а также получение дополнительных сведений, необходимых в исследовании древних захоронений методами, используемыми медицинской наукой.

### **Материалы и методы**

В 2009 г. на базе УО «Гомельский государственный медицинский университет» было проведено антропологическое исследование костных останков, полученных во время археологических экспедиций Гомельского государственного университета им. Ф. Скорины из курганов 38, 45 и 47 Моховского могильника в 2008–2009 гг. Мохов-

ский могильник расположенный на юго-восточной окраине Мохова в ур. Курганье, является крупнейшим в Беларуси комплексом археологических памятников периода Древней Руси.

Работа проводилась на базе кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет» и Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз.

Материалы для исследования были предоставлены руководителем раскопок О. А. Макушиным, доктором исторических наук, доцентом кафедры истории славян и специальных исторических дисциплин ГГУ им. Ф.Скорины.

Для чистоты эксперимента исследующим не было сообщено какой-либо информации относительно останков, кроме давности захоронения. Работы проводились отдельно и независимо друг от друга с использованием методов, присущих каждому направлению.

При исследовании костных останков из курганов 38, 45 и 47 Моховского могильника применялись остеометрические, краниометрические и краниоскопические методики В. И. Пашковой и В. Н. Звягина, при сравнительно-анатомическом исследовании использовались таблицы роста по Телькю, формулы роста по Дюпертюи и Хеддену [2]. Применялись следующие инструменты: остеометрическая доска, штангенциркуль, краниоштангенциркуль, мягкая измерительная лента, металлическая линейка, стереомикроскоп SZM 3. Подлежа-

щие изучению костные фрагменты пропитывались воском и скреплялись целлоидином с добавлением синих чернил в качестве красителя.

Методами археологического исследования останки были датированы первой половиной X–XI вв. Курганы 38 и 45 содержали трупосождения, а курган 47 – труположение.

Исторические методы основаны на анализе вещественных находок, их расположения и почвенного горизонта, в котором они залегают. При изучении содержимого курганов это позволяет судить об эпохе, к которой принадлежит захоронение, культурно-племенной и социальной принадлежности захороненного, особенностях обряда и ритуала погребения и т. д., но может лишь косвенно указывать на анатомо-физиологические особенности погребенного. Антропологическое исследование было направлено непосредственно на сами останки, что позволило получить значительно более точные и полные сведения о биологических характеристиках погребенного. Применение судебно-остеологических и антропологических методов исследования приемлемо при изучении останков возрастом около тысячи лет, так как костная ткань, являясь самой устойчивой к разрушению тканью организма, может сохраняться в удовлетворительном состоянии большое количество лет (в зависимости от типа почвы) [2].

В таблице 1, представленной ниже, приведен сравнительный анализ osteo-антропологических и археологических методов исследования костных останков.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика osteo-антропологических и археологических методов исследования применительно к вопросам экспертизы костных останков

Исследуемые биологические признаки	Оsteo-антропологические методы		Археологические методы	
	научная основа метода	достоверность результатов	научная основа метода	достоверность результатов
Пол*	Выявление половых различий в строении, форме и относительных размеров скелета женщин и мужчин	При наличии полного скелета определение пола является практически безошибочным и близким к 95–98 %, отдельных костей — составляет в среднем 75–90 %, фрагментов костей — 50–60 %, по золе — не представляется возможным	Основывается на специфических находках, характерных для инвентаря лица определенного пола (височные кольца для женских захоронений, нож — для мужских)	Средняя степень достоверности ввиду возможных разночтений и противоречий при трактовке данных и часто низкой сохранности находок
Возраст*	Исследование степени стертости зубов и очередности их появления (с учетом или без учета расы, пола, патологии зубочелюстного аппарата), выявление возрастных маркеров черепа, костей кисти и т. д., анализ микроструктуры кости	В зависимости от степени сохранности и используемой методики костный возраст можно установить с точностью от $\pm 1$ до $\pm 5$ лет	Основывается на специфических находках, характерных для инвентаря лица определенного возраста (топор или меч для взрослых мужчин-воинов, особенности украшений замужних женщин)	Дает только примерные результаты ввиду широкой вариабельности находок и довольно условного разделения инвентаря по возрасту



Окончание таблицы 1

Исследуемые биологические признаки	Остео-антропологические методы		Археологические методы	
	научная основа метода	достоверность результатов	научная основа метода	достоверность результатов
Длина тела*	Построение и решение корреляционных уравнений при измерении длинных трубчатых костей	При надлежащем использовании уравнений и корректирующих костей коэффициентов результаты обладают высокой достоверностью	Замеры костяка при расчистке курганов (при труположении)	Низкая степень достоверности ввиду возможного движения почвы, при трупосождении не возможно
Раса и расовый тип*	Краниоскопическое выявление расовых особенностей	Средняя степень достоверности результатов ввиду широкой вариации признаков и множества переходных типов	Основывается на специфических находках, характерных для инвентаря лица определенной племенной группы и особенностей обряда захоронения	Высокая степень достоверности ввиду ярких отличий и стабильность и процедуры обряда у различных племен
Видовая принадлежность	Основана на сравнительно-анатомическом исследовании костных останков с выявлением видовых особенностей	При наличии крупных фрагментов хорошей сохранности практически безошибочно	Локализация костяка в кургане и наличие рядом других находок	При наличии только костяка и недостаточной его сохранности может представлять значительные трудности
Принадлежность останков одному или нескольким трупам	Путем простого подсчета черепов или длинных трубчатых костей одной половины тела (например, левых бедренных), при значительной фрагментации только лабораторными методами	Высокая степень достоверности	Основывается на специфических находках, характерных для инвентаря лиц обоего пола в одном захоронении	Высокая степень достоверности
Тип телосложения	Определение массивности и пропорций скелета, функциональных особенностей костей (выраженность бугорков и гребней), остеометрия отдельных костей	Средняя степень достоверности ввиду широкой вариабельности признаков и недостаточной методологической разработки данного вопроса	Невозможно	Невозможно
Прижизненные соматические и наследственные заболевания и оперативные вмешательства	Обнаружение характерных костных деформаций	Возможно только для патологии затрагивающей опорный аппарат тела	Невозможно	Невозможно
Причина смерти и вероятное оружие травмы	Обнаружение повреждений, которые сами по себе или через вызванные осложнения могли привести к смерти, и их изучение	Высокая достоверность (если травмирующее воздействие оставило следы на скелете)	Невозможно	Невозможно

\* «Большая четверка» признаков, выявление которых проводится в первую очередь

В приведенной выше таблице не представлены многочисленные лабораторные и молекулярно-генетические методы, значительно расширяющие диапазон исследований, упрощающие работу и значительно повышающие достоверность результатов. Однако следует отметить, что использование этих методов яв-

ляется дорогостоящим, а кроме того, их применение возможно лишь в специализированных учреждениях, но не в полевых условиях в ходе проведения археологических работ.

Учитывая хрупкость обугленных костных фрагментов, применялся метод монтажа, который предусматривает консервацию останков

путем пропитывания костной ткани воском. Для скрепления костных отломков по линиям разломов использовался пластилин.

### **Результаты и обсуждение**

*Курган № 38.* Исследование с использованием исторических методов позволило сделать вывод, что захоронение относится к X в. Судя по наличию в захоронении женского украшения (височное кольцо), погребение — женское.

Остео-антропологическое исследование: останки из данного кургана пребывали в крайне плохой сохранности. Насчитывался 121 фрагмент костей черного и белого цветов. Костные отломки крайне мелкие, деформированные и не пригодны для антропологического исследования. Основная масса останков была представлена костной мукой. Сожжение проводилось при температуре более 800 °С. Другую информацию с помощью использованных методик исследования предоставить не представляется возможным.

*Курган № 45.* Исследование с использованием исторических методов позволило сделать вывод, что погребение было совершено по обряду сожжения. Судя по инвентарю, найденному в захоронении, оно принадлежит женщине.

Остео-антропологическое исследование: останки из кургана 45 были представлены 1226 фрагментами неправильной формы, в основном серого и серо-белого каления, а также костной мукой. Наблюдалось преобладание отломков трубчатых костей. Размеры колебались в диапазоне 1,1–2,6 см, доходили в единичных случаях до 6 см. Отломки сильно деформированы. Останки тела были сожжены при температуре 600–800 °С. Положение тела умершего во время сожжения было горизонтальным, верхние и нижние конечности располагались вдоль продольной оси тела. Среди останков из кургана сохранилось 6 фрагментов зубов. После сравнительно-анатомического исследования установлено, что 2 фрагмента принадлежат человеку, а 4 — животного происхождения. Последние принадлежали хищнику из семейства псовых, предположительно, собаке. Единственным информативным фрагментом останков оказалась хорошо сохранившаяся дистальная фаланга пальца кисти с ярко выраженным апиостозом грибовидной формы. Исходя из этого, было сделано предположение, что объекту исследования на момент смерти могло быть около 55 лет, так как подобную форму апиостоз приобретает в возрастном интервале 50–60 лет. Следует отметить, что данный признак не является метрическим и достоверен даже при условии температурной усадки кости.

*Вывод:* Останки принадлежат субъекту старшего возраста (55 ± 5 лет), труп которого был сожжен при температуре 600–800 °С. Вместе с ним были сожжены животное семейства псовых и птица.

*Курган № 47.* Исследование с использованием исторических методов: погребение по обряду труположения. Скелет ориентирован на запад. Руки покойного были вытянуты вдоль тела. Кости скелета смещены, что объясняется процессами оползания кургана. В захоронении обнаружены остатки кресала, два малых железных ножа. Вывод: инвентарь погребения указывает на захоронение мужчины.

Остео-антропологическое исследование: останки представлены в основном длинными трубчатыми костями без следов термического воздействия. Череп представлен только мозговым отделом, лицевой отдел не сохранился, поэтому установление расового типа имеющимися методиками невозможно. При проведении краниоскопического исследования по сохранившимся особенностям черепа (ярко выраженные сосцевидные отростки, наружный затылочный выступ и надбровные дуги) и краниометрическим было сделано заключение о принадлежности останков мужчине. При изучении особенностей облитерации швов черепа был установлен возраст погребенного в диапазоне 45–49 лет. Данные выводы были подтверждены исследованиями других костей, в частности, бедренных и плечевых. Размеры, конфигурация и соотношение отдельных элементов данных костей указывают на их принадлежность мужчине возрастом от 40 до 49 лет. Благодаря использованию формул для реконструкции роста (по Дюпертюи и Хеддена) и таблиц определения роста (по данным Телькья) при изучении бедренной кости удалось выяснить, что рост погребенного составлял 167–169 см. Информация подтвердилась идентичным исследованием плечевой кости.

*Вывод:* Останки принадлежат мужчине 45–49 лет, ростом 167–169 см.

### **Заключение**

При сравнении полученных данных с результатами археологических исследований было определено, что они не противоречат и дополняют друг друга, а по многим параметрам остео-антропологическое исследование превосходит методики, используемые в настоящее время отечественной исторической наукой, но имеет и свои ограничения вследствие крайне высокой степени фрагментации и разрушения костной ткани. Эта проблема может быть решена при использовании лабораторных и молекулярно-генетических методов, что требует соответствующей материальной базы. Данная работа также подтверждает адекватность и достоверность археологических методик, является обоснованием для дальнейшего сотрудничества в данной области специалистов в области антропологии, судебной медицины и археологии Республики Беларусь. Эта практика широко распространена

в странах Запада. Внедрение ее в нашей стране является полезным и целесообразным.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вопросы судебно-медицинской экспертизы: сб. науч. ст. // Гос. изд. науч. лит.; под ред. М. И. Авдеева. — М., 1958. — 430 с.
2. Пашкова, В. И. Очерки судебно-медицинской остеологии / В. И. Пашкова. — М.: Гос. изд-во. мед. лит-ры, 1963. — 155 с.
3. Голубович, Л. Л. Современные возможности идентификации личности по костям, подвергшимся воздействию высокой температуры: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Л. Голубович. — М., 1991. — 29 с.
4. Щеголев, С. Б. Судебно-медицинская экспертиза кремнированных останков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Б. Щеголев. — СПб., 2000. — 20 с.

5. Звягин, В. Н. Проблемный анализ медико-антропологической идентификации личности в судебной экспертизе / В. Н. Звягин; под ред. Ю. И. Пиголкина // Судебно-медицинская экспертиза. — 2003. — № 5. — С. 6–14.

6. Пиголкин, Ю. И. Судебно-медицинское определение возраста / Ю. И. Пиголкин, М. В. Федулова, Н. Н. Гончаров; под ред. Ю. И. Пиголкина. — М., 2006. — 223 с.

7. Макушников, О. Между Гнездово и Киевом: Моховский археологический комплекс X–XI вв. на юго-востоке Беларуси / О. Макушников // ГАЗ. Навук. выд. / ІГ НАН Беларусі. — Мінск, 2006. — Вып. 22.

8. Историческая экология человека: методика биологических исследований / Под ред. А. П. Бужиловой, М. В. Козловской, М. Б. Медниковой. — М., 1998.

9. Forensic Pathology Reviews.volum 1/ Michael Tsokos, MD. — New-Jersey, 2003. — 365 с.

Поступила 28.05.2012

УДК 616.329-002-05-053.6

### ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВОЛОС У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ

С. Э. Загорский<sup>1</sup>, С. Б. Мельнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова, г. Минск

В работе освещены результаты исследования элементного состава волос 112 детей и подростков 12–18 лет с рефлюкс-эзофагитом. Из эссенциальных биоэлементов отмечалось снижение уровня селена в 60,7 % случаев, увеличение концентрации хрома — в 76,4 %. Зарегистрировано повышенное содержание таких токсичных металлов, как свинец — в 26,6 % случаев и кадмий — 11,5 % при нормальном уровне висмута и ртути. У девочек чаще, чем у мальчиков имело место повышение уровня кальция, калия и меди. У подростков 15–18 лет выявлена высокая частота превышения допустимой концентрации свинца, которая увеличивалась с возрастом — от 12,5 % у детей 12–14 лет до 32,5 % — у подростков 15–18 лет ( $p = 0,035$ ).

Ключевые слова: биоэлементы, дети, рефлюкс-эзофагит.

### THE FEATURES OF ELEMENTAL HAIR STRUCTURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH REFLUX-ESOPHAGITIS

S. E. Zagorskiy<sup>1</sup>, S. B. Melnov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarussian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>International State Ecological University named after A. D. Sakharov, Minsk

The article covers the results of the research of elemental hair structure in 112 children and adolescents with reflux-esophagitis aged from 12 to 18. Among essential bioelements, low level of selenium and high level of chromium were determined in 60,7 and 76,4 % cases, respectively. High concentration of such toxic metals as lead and cadmium was registered in 26,6 and 11,5 % patients respectively; level of mercury and bismuth was normal. The girls had high levels of calcium, potassium and copper oftener than the boys. The frequency rate of abnormal high lead level increased with age: from 12,5 % children at age of 12–14 to 32,5 % in adolescents at age of 15–18 ( $p = 0,035$ ).

Key words: bioelements, children, reflux-esophagitis.

#### Введение

Одной из важнейших составляющих здоровья человеческого организма является стабильность его химического состава. Многие химические элементы принимают непосредственное участие в сложной физиологической системе организма на всех этапах его развития. В процессе эволюции совершенствовались механизмы регуляции обмена химическими элементами между окружающей средой и человеком. В настоящее время участие различных химических элементов в возникновении и течении

разнообразных патологических процессов неоспоримо признается в медицине [1–5].

В зависимости от количества содержащихся в организме человека химических элементов все они разделены на макро-, микро- и ультрамикроэлементы [5]. Содержание макроэлементов (O, C, H, N, Ca, P, K, Na, S, Cl, Mg) превышает 0,01 % и составляет более 95 % массы тела. В группу микроэлементов входят Fe, Zn, F, Sr, Mo, Cu, Br, Si, Cs, J, Mn, Al, Pb, Cd, B, Rb, и их концентрация в организме составляет 0,00001–

0,01 %. В группу ультрамикроэлементов входят элементы, содержание которых в организме не превышает 0,00001 % (Se, Cr, Hg, Bi, Ag, As и др.).

Исходя из физиологической роли химических элементов в организме, выделяют структурные, эссенциальные и токсичные элементы. Структурные элементы (O, S, N, Ca, Mg, P, Na, K) обеспечивают основную массу клеток и тканей. К эссенциальным, или жизненно-необходимым относят макро- (Ca, Mg, P, Na, K) и микроэлементы (Fe, J, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn). Химический элемент считается эссенциальным, если при его отсутствии или недостаточном поступлении в организм нарушается нормальная жизнедеятельность и прекращается развитие. К токсичным элементам отнесены Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Bi, Tl. Результатом воздействия этих элементов на организм является развитие интоксикационных синдромов. При определенных условиях «эссенциальные» элементы могут становиться «токсичными», и наоборот, в низких концентрациях некоторые «токсичные» элементы чрезвычайно необходимы для организма.

Состояния дефицита, избытка или дисбаланса химических элементов, которые отражаются на здоровье человека, называют микроэлементами [1].

Среди многочисленных причин дисбаланса элементов в организме можно выделить следующие: биогеохимические особенности региона проживания, антропогенное воздействие человека на окружающую среду, современную индустрию производства продуктов питания, психоэмоциональные стрессы, нерациональное использование медикаментов и др. [3].

В условиях нарастающего экологического неблагополучия в научных публикациях появляется все больше сведений, демонстрирующих нарушение содержания различных химических элементов в детском организме [2–4, 6–10].

Дисбаланс элементного состава человеческого организма ассоциируется со многими мультифакториальными заболеваниями, в том числе с хронической патологией пищеварительного тракта [2–4, 6, 8, 10].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в последние годы прогрессивно растет заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [11]. В основе этого заболевания лежит множество эндо- и экзогенных факторов, влияющих на его развитие [12].

Классическим клиническим проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является рефлюкс-эзофагит (РЭ) [13].

Ряд исследователей указывает на возрастную динамику и половые различия в содержании некоторых элементов, дисбаланс которых может участвовать в формировании воспалительного процесса в пищеводе [3, 14].

### **Цель исследования**

Установить гендерные и возрастные особенности элементного состава волос детей старшего возраста с РЭ.

### **Материал и методы**

Для исследования методом сплошной случайной выборки было отобрано 112 детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с РЭ. Диагноз эзофагита был верифицирован эндоскопически и морфологически при проведении эзофагогастродуоденоскопии в 2009–2010 гг. на базе 3 и 4-й городских детских клинических больниц г. Минска. Средний возраст обследованных детей с РЭ составил: Me (LQ/UQ) — 15,75 (14,75/16,5) года, девочек было 61 (54,5 %), мальчиков — 51 (45,5 %). Распределение обследованных детей и подростков по возрасту не соответствовало нормальному распределению (согласно критерию Шапиро-Уилка,  $W = 0,96$ ,  $p = 0,002$ ).

Волосы представляют собой биологический субстрат, отражающий в своем составе процессы депонирования, концентрирования и элиминации химических элементов в течение длительного времени, и соответственно, характеризуют элементный статус организма [3, 5, 15]. Волосы состригались с 4–5 мест затылочной части головы в количестве не менее 0,2 г с последующей маркировкой проб и указанием антропометрических данных пациентов (рост, масса тела). Исследование элементного состава волос проводилось методом рентгено-флуоресцентной спектрометрии (аппарат ELVAX, НПП «Элватех», Киев) с определением эссенциальных (Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr) и токсичных элементов (Pb, Cd, Hg, Bi). За нормальные показатели были приняты референтные значения, приведенные А. В. Скальным и И. А. Рудаковым [5].

Для дальнейшего анализа обследованные пациенты с РЭ были разделены на две возрастные группы: 12–14 лет ( $n = 33$ ) и 15–18 лет ( $n = 79$ ). Выбор данных возрастных диапазонов был обусловлен значительными изменениями нейроэндокринной регуляции, происходящими в организме ребенка в пубертатный период, который, как правило, заканчивается к началу подросткового возраста (15 годам).

Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакета программ «Statistica», 6.0. Для оценки нормальности распределения групп по возрасту и содержанию биоэлементов в волосах обследованных пациентов применяли критерий Шапиро-Уилка. В качестве показателей рассчитывали медиану (Me), нижние и верхние квартили (LQ/UQ). При анализе данных использовали непараметрические методы с расчетом U-критерия Манна-Уитни. При сравнении относительных частот рассчитывали двухсторонний критерий статистической значимости  $p$ . За уровень статистической достоверности принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

При исследовании элементного состава волос у обследованных детей с РЭ были получены результаты, которые приведены в таблице 1. По данным исследования, содержание селена в исследуемой группе было ниже нормальных показателей (0,56 при норме

0,65–2,43 мкг/г), что соответствует приводимым в научных публикациях сведениям для населения Республики Беларусь [3, 9, 15]. Имеются данные о высокой частоте недостаточного содержания селена у детей с хроническими заболеваниями желудка и 12-перстной кишки [3].

Таблица 1 — Содержание элементов в образцах волос детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом

Элемент	Среднее содержание элемента, мкг/л, Me (LQ/UQ)*	Частота снижения уровня элемента, %	Частота повышения уровня биоэлемента, %
Ca (n = 112)	454,29 (244,24/936,79)	26,8 %	37,5 %
K (n = 112)	80,54 (41,81/118,73)	29,5 %	0,9 %
Zn (n = 112)	121,02 (98,97/140,52)	17,9 %	4,5 %
Fe (n = 112)	14,66 (10,82/21,13)	36,6 %	13,4 %
Cu (n = 112)	8,09 (6,07/11,03)	46,4 %	19,6 %
Se (n = 112)	0,56 (0,35/0,8)	60,7 %	3,6 %
Cr (n = 110)	1,18 (0,79/1,77)	10,0 %	76,4 %
Pb (n = 109)	1,67 (0,94/3,10)	—	26,6 %
Cd (n = 87)	0,12 (0,07/0,14)	—	11,5 %
Bi (n = 112)	0,37 (0,18/0,59)	—	0,9 %
Hg (n = 112)	0,21 (0,18/0,38)	—	—

\* Среднее содержание для всех элементов приведено в показателях медианы и квартилей, так как распределение их уровня не являлось нормальным (по критерию Шапиро-Уилка)

На нижних границах нормы находились у детей с РЭ уровни железа и меди в волосах (14,66 и 8,09 мкг/г соответственно). Участие обоих элементов в ферментативных системах, обеспечивающих регуляцию важнейших механизмов регуляции гомеостаза (включая окислительные процессы), предполагает значительную роль их дефицита во многих патологических реакциях, включая воспалительные изменения в слизистых оболочках. В исследованиях по изучению содержания этих элементов у детей с хронической гастроудоденальной патологией показана высокая частота дефицита железа [10] и меди [8, 10], хотя данные о содержании меди не столь однозначны [6].

В волосах пациентов с РЭ отмечалось повышенное содержание хрома (1,18 при нормальном уровне в волосах 0,26–0,7 мкг/г), что соответствует результатам исследований, проведенных при заболеваниях гастроудоденальной области [6, 8]. Регулирующая роль хрома в процессах апоптоза также подразу-

мекает его участие в развитии и течении воспалительных процессов.

Среднее содержание других определяемых эссенциальных элементов (кальция, калия, цинка) у детей с РЭ находилось в пределах нормальных значений. Следует отметить, что в литературных источниках приводятся противоречивые данные по частоте изменений (чаще снижении) уровня цинка у пациентов с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки [6, 8, 10].

По результатам исследования, среднее содержание токсичных элементов (свинца, кадмия, висмута и ртути) в волосах обследованных пациентов не превысило допустимых значений.

Однако, как видно из данных таблицы 1, несмотря на нормальные показатели среднего содержания ряда элементов, обращает на себя внимание высокая частота дисбаланса их уровня в волосах у детей с РЭ.

При дальнейшем анализе результатов исследования волос в зависимости от пола были выявлены статистически значимые различия по содержанию кальция, калия и меди (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 — Среднее содержание элементов в волосах детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от пола (мкг/г)

Среднее содержание элемента*	Девочки (n = 61), Me (LQ/UQ)*	Мальчики (n = 51), Me (LQ/UQ)	p**
Ca (n = 112)	623,15 (403,67/1262,71)	260,00 (185,48/511,24)	< 0,0001
K (n = 112)	85,49 (54,95/145,86)	67,12 (29,90/105,88)	0,039
Zn (n = 112)	123,58 (106,58/140,09)	118,13 (94,16/144,41)	> 0,05
Fe (n = 112)	15,95 (11,90/21,62)	14,60 (10,28/20,46)	> 0,05

Окончание таблицы 2

Среднее содержание элемента*	Девочки (n = 61), Me (LQ/UQ)*	Мальчики (n = 51), Me (LQ/UQ)	p**
Cu (n = 112)	8,84 (6,89/14,74)	6,76 (5,72/8,66)	0,0007
Se (n = 112)	0,59 (0,33/0,80)	0,54 (0,36/0,81)	> 0,05
Cr (n = 110)	1,22 (0,95/1,77)	1,15 (0,60/1,75)	> 0,05
Pb (n = 109)	1,77 (1,15/3,25)	1,36 (0,83/3,10)	> 0,05
Cd (n = 87)	0,13 (0,08/0,15)	0,12 (0,07/0,14)	> 0,05
Bi (n = 112)	0,38 (0,19/0,56)	0,34 (0,17/0,67)	> 0,05
Hg (n = 112)	0,23 (0,18/0,38)	0,20 (0,18/0,37)	> 0,05

\* Среднее содержание для всех элементов приведено в показателях медианы и квартилей, так как распределение их уровня не являлось нормальным (по критерию Шапиро-Уилка); \*\* по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 3 — Частота дисбаланса эссенциальных элементов у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от пола

Уровень биоэлемента	Девочки (n=61)			Мальчики (n=51)		
	снижен	повышен	изменен	снижен	повышен	изменен
Ca	8,2 %	49,2 %	57,4 %	49,0 %**	21,6 %	70,6 %
K	21,3 %	1,6 %	22,9 %	39,2 %***	0 %	39,2 %
Zn	13,1 %	4,9 %	18,0 %	23,5 %	3,9 %	27,4 %
Fe	32,8 %	13,1 %	45,9 %	41,2 %	13,7 %	54,9 %
Cu	36,1 %	31,1 %	67,2 %	58,8 %****	5,9 %	64,7 %
Se	60,7 %	3,3 %	64,0 %	60,8 %	3,9 %	64,7 %
Cr*	9,8 %	78,7 %	88,5 %	10,2 %	73,5 %	83,7 %

\* Содержание хрома в волосах определялось у 61 девочки и 49 мальчиков; \*\* статистически значимые различия показателя в зависимости от пола ( $p < 0,0001$ ); \*\*\*  $p = 0,039$ ; \*\*\*\*  $p = 0,017$ .

Более низкое содержание этих элементов у мальчиков по сравнению с девочками отмечалось как по их среднему уровню в волосах, так и по относительной частоте снижения показателей. При этом наиболее выраженные различия были выявлены по содержанию кальция: среднее содержание в волосах девочек — 623,15 мкг/мг и 260,0 мкг/мг — у мальчиков ( $p < 0,0001$ ) при частоте снижения его уровня в 8,2 и 49,0 % случаев соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Если результаты исследования в отношении кальция совпадают с приводимыми в литературных источниках данными [3, 14], то гендерные особенности по уровню калия значительно отличались от результатов единичных исследований, проведенных в педиатрической элементологии [14]. По нашим данным, низкий уровень калия в волосах чаще наблюдался у мальчиков с РЭ, чем у девочек (67,12 и 85,49 мкг/г соответственно,  $p=0,039$ ), в то время как в вышеуказанном исследовании отмечалась противоположная тенденция. На аналогичные нашим результатам гендерные различия в содержании меди указывает в своей работе А. Р. Грабеклис [14].

Содержание других исследуемых эссенциальных элементов (цинк, железо, селен, хром) не имело гендерных отличий у обследованных пациентов, хотя некоторые исследователи вы-

явили половые особенности в отношении цинка и железа [3, 14].

По результатам исследования, из токсичных элементов (свинец, кадмий, висмут, ртуть) повышенное содержание в волосах регистрировалось: по свинцу — у 29 (26,6 %) пациентов с РЭ; по кадмию — у 10 (11,5 %), по висмуту — у 1 (0,9 %) девочки и по ртути — ни у одного из обследованных детей. При этом половые различия по их содержанию практически отсутствовали (рисунок 1).

В некоторых исследованиях получены данные о более высоком уровне тяжелых металлов (свинца, кадмия, ртути) у представителей мужского пола [14], однако имеются работы, где не выявлено половых различий в содержании токсичных элементов в волосах детей [15].

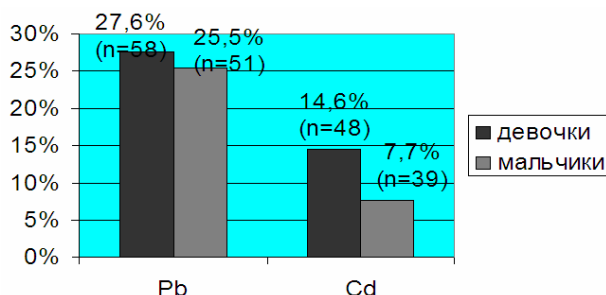
При сопоставлении результатов исследования волос у детей с РЭ в зависимости от возраста различия по содержанию элементов не достигали статистически значимых показателей (таблицы 4 и 5). В то же время в старшей возрастной группе по сравнению с младшими детьми с РЭ отмечалась тенденция к снижению уровня калия, цинка, железа и хрома при увеличении среднего содержания свинца в волосах обследованных пациентов. Кроме того, в старшем возрасте чаще встречался дефицит кальция и селена ( $p > 0,05$ ).

Вероятно, отсутствие значительных возрастных различий в элементном составе волос у

обследованных детей может быть связано с однотипным характером нейроэндокринной регуляции в этом возрастном диапазоне.

По данным А. Р. Грабеклис, у детей 7–14 лет с возрастом увеличивается концентрация

кальция, цинка, железа и магния в волосах при снижении содержания калия и натрия. Опубликованы результаты других исследований, демонстрирующие возрастную динамику уровня этих элементов в волосах детей [3].



**Рисунок 1 — Частота повышенного содержания свинца и кадмия у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от пола**

**Таблица 4 — Среднее содержание элементов в волосах детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от возраста (мкг/г)**

Среднее содержание элемента*	Дети 12–14 лет (n = 33), Me (LQ/UQ)	Подростки 15–18 лет (n = 79), Me (LQ/UQ)**
Ca (n = 112)	452,79 (338,07/843,54)	454,9 (242,0/964,0)
K (n = 112)	83,67 (31,36/117,15)	78,35 (49,32/120,31)
Zn (n = 112)	123,80 (98,22/148,48)	119,16 (99,72/139,99)
Fe (n = 112)	17,29 (11,95/26,27)	14,10 (10,28/20,33)
Cu (n = 112)	8,06 (5,85/12,81)	8,25 (6,21/10,03)
Se (n = 112)	0,62 (0,42/0,88)	0,56 (0,35/0,8)
Cr (n = 110)	1,26 (0,79/1,85)	1,15 (0,94/1,75)
Pb (n = 109)	1,46 (0,82/2,13)	1,77 (1,01/3,43)
Cd (n = 87)	0,14 (0,09/0,16)	0,12 (0,07/0,14)
Bi (n = 112)	0,38 (0,19/0,64)	0,36 (0,17/0,56)
Hg (n = 112)	0,20 (0,18/0,29)	0,23 (0,18/0,39)

\* Среднее содержание для всех элементов приведено в показателях медианы и квартилей; \*\* при сравнении всех показателей в обеих группах  $p > 0,05$ .

**Таблица 5 — Частота дисбаланса эссенциальных элементов у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от возраста**

Уровень биоэлемента	Дети 12–14 лет (n = 33)			Подростки 15–18 лет (n = 79)		
	снижен	повышен	изменен	снижен	повышен	изменен
Ca	18,2 %	33,3 %	51,5 %	30,4 %	39,2 %	69,6 %
K	33,3 %	3,0 %	36,3 %	27,8 %	0 %	27,8 %
Zn	15,2 %	6,1 %	21,3 %	19,0 %	3,8 %	22,8 %
Fe	30,3 %	24,2 %	54,5 %	39,2 %	8,9 %	48,1 %
Cu	45,5 %	27,3 %	72,8 %	46,8 %	15,2 %	62,0 %
Se	57,6 %	0 %	57,6 %	62,0 %	5,1 %	67,1 %
Cr*	6,1 %	78,8 %	84,9 %	11,7 %	75,3 %	87,0 %

\* Наличие хрома в волосах определялось у 33 детей 12–14 лет и у 77 подростков 15–18 лет.

При оценке частоты избыточного содержания тяжелых металлов в волосах детей с РЭ (рисунок 2) следует отметить статистически значимую разницу между двумя возрастными группами по концентрации свинца. У пациентов 15–18 лет повышение уровня свинца встречалось в 2,6 раза чаще, чем у детей 12–14 лет

(в 32,5 и 12,5 % соответственно,  $p = 0,035$ ). Это совпадает с результатами других исследований [3, 14]. Отмечалась тенденция к снижению с возрастом частоты повышенной концентрации кадмия ( $p = 0,25$ ). Избыточное накопление висмута выявлено у 1 пациента старшей возрастной группы.

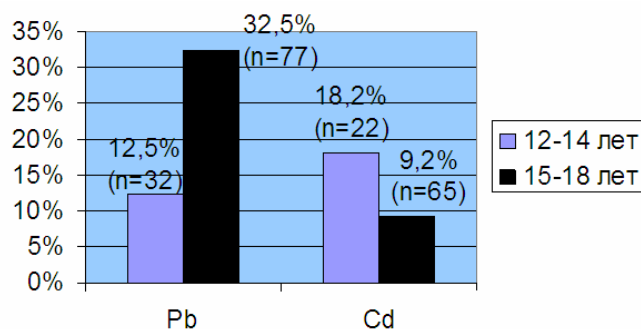


Рисунок 2 — Частота повышенного содержания свинца и кадмия у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом в зависимости от возраста

### Заключение

Таким образом, у детей и подростков с РЭ отмечается определенный дисбаланс в содержании ряда эссенциальных и токсичных элементов в волосах, имеющий гендерные и возрастные особенности.

У детей и подростков с РЭ отмечались следующие изменения концентрации эссенциальных элементов в волосах: снижение селена (в 60,7 % случаев), повышение хрома (76,4 %), маргинизация уровня железа и меди. При сохранении допустимого уровня тяжелых металлов (свинец, кадмий, висмут, ртуть) имела место высокая частота избытка свинца (в 26,6 % случаев) и кадмия (в 11,5 %).

Половые различия у обследованных пациентов включали более высокое содержание кальция, калия и меди у девочек по сравнению с мальчиками.

При анализе содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах детей и подростков с РЭ в зависимости от возраста превышение допустимого уровня свинца значительно чаще регистрировалось в 15–18 лет по сравнению с группой пациентов 12–14 лет (у 32,5 % против 12,5 %,  $p = 0,035$ ).

Требуется дальнейшее изучение элементного состава при воспалительных поражениях пищевода для оценки участия различных элементов в развитии и течении этой патологии в детском возрасте.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, Л. С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

2. Бельмер, С. В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Вопросы совр. педиатрии. — 2008. — № 6. — С. 91–96.

3. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты / под ред. Н. А. Гресь, А. В. Скального. — Минск: Харвест, 2011. — 352 с.

4. Курец, Н. И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей / Н. И. Курец // Мед. новости. — 2006. — № 2. — С. 7–17.

5. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. — М.: Ониск XI век, 2004. — 271 с.

6. Аминова, А. И. Содержание некоторых металлов в биосубстратах у детей с заболеваниями желудка и гепатобилиарной системы / А. И. Аминова, Е. С. Голованова // Рос. пед. журнал. — 2006. — № 2. — С. 29–33.

7. Вильмс, Е. А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е. А. Вильмс, Д. В. Турчанинов, М. С. Турчанинова // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 96–101.

8. Войтова, Е. В. Характер микроэлементных нарушений у детей г. Минска, страдающих хроническими заболеваниями / Е. В. Войтова, С. М. Король // Мед. панорама. — 2006. - № 1. - С. 31-34.

9. Мохорт, Е. Г. Йодная и селеновая обеспеченность детей и подростков, проживающих в г. Минске / Е. Г. Мохорт // Мед. новости. — 2004. — № 7. — С. 86–89.

10. Файзуллина, Р. А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при хронической гастроэзофагеальной патологии у детей школьного возраста и разработка методов их коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / Р. А. Файзуллина; Казан. гос. мед. акад. — Н. Новгород, 2002. — 41 с.

11. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease / J. Dent [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.

12. Белоусов, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю. В. Белоусов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — С. 64–71.

13. Vakil, N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD / N. Vakil // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, № 6. — P. 759–764.

14. Грабеклис, А. Р. Возрастные и половые различия в элементном составе волос детей школьного возраста / А. Р. Грабеклис // Рос. пед. журнал. — 2004. — № 4. — С. 60–61.

15. Элементный состав волос жителей Беларуси / А. Ф. Маленченко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2009. — № 1. — С. 126–130.

Поступила 12.03.2012

УДК 611.716.4:615.015

## РАЗВИТИЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦИКЛОФОСФАНА

В. В. Китель

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Изучены механизмы формирования аномалий нижней челюсти, индуцированные действием циклофосфана. Материалом для исследования послужили 18-, 20-суточные плоды беспородных самок белой крысы, которым на 12 сутки эмбриогенеза вводили циклофосфан в дозе 20 мг/кг. При изучении просветленных пре-



паратом и серийных гистологических срезов выявлено, что однократное введение беременным самкам циклофосфана приводит к гипоплазии тела и ветви нижней челюсти. Репаративная регенерация, проявляющаяся в усилении процессов хондро- и остеогенеза, не обеспечивает полного восстановления структуры кости как органа. Образующиеся отростки недоразвиты, что впоследствии приводит к задержке формирования височно-нижнечелюстного сустава и нарушению сбалансированного развития всей зубо-челюстной системы.

Ключевые слова: эмбриогенез, нижняя челюсть, циклофосфан, белая крыса.

## CYCLOPHOSPHAN — INDUCED DEVELOPMENT OF MANDIBLE

V. V. Kitel

Belarusian State Medical University, Minsk

We have studied the mechanisms of developing mandible anomalies induced by cyclophosphan. The material of the research was 18- and 20-days' fetuses of outbred white rats given cyclophosphan in the dosage of 20 mg/kg on the twelfth day of embryogenesis. While studying the clarified specimens and series of histological sections it was revealed that a single introduction of cyclophosphan into pregnant rats caused hypoplasia of body and mandible ramus. The reparative regeneration, which became apparent in the enhancement of chondro- and osteogenesis, did not provide complete structural restoration of the bone as an organ. The formed appendices were not fully developed, which resulted later in the retardation of temporomandibular joint formation and impairment of the balanced development of teeth-gum system.

Key words: embryogenesis; mandible; cyclophosphan; white rat

### **Введение**

Циклофосфан широко используется для лечения злокачественных новообразований, оказывая цитостатическое, противоопухолевое, иммунодепрессивное действие, обладает избирательной противоопухолевой активностью [1].

Риск появления на свет ребенка с врожденными дефектами возрастает у женщин, принимающих цитостатики даже в терапевтических дозах, и составляет 1:10-1:50 в зависимости от применяемого средства. У медицинских работников, постоянно контактирующих с цитостатиками, в клетках крови обнаруживается повышенная частота хромосомных aberrаций [2].

### **Цель исследования**

Выявить патогенетические механизмы формирования аномалий нижней челюсти и других структур лицевого черепа, индуцированных действием циклофосфана.

### **Материалы и методы**

Материалом для исследования послужили 18-, 20-суточные плоды беспородных самок белой крысы весом 170–210 г.

Для получения плодов с датированным сроком беременности использовался метод вагинальных мазков. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке считался нулевым днем беременности. Классификация эмбрионального материала осуществлялась по суткам внутриутробного развития.

Выбор дозы воздействия определялся необходимостью вызвать максимальный тератогенный эффект и получить наибольшее разнообразие аномалий нижней челюсти. По данным научных публикаций и на основе собственных поисковых экспериментов, таковой для

циклофосфана является доза 20 мг/кг [3]. Более высокие дозы тератогенов оказывают уже эмбриотоксический эффект, вызывая раннюю гибель и резорбцию эмбрионов. Снижение дозы воздействия уменьшает число зародышей с врожденными аномалиями развития.

Введение циклофосфана осуществлялось в хвостовую вену. Контрольной группе самок вводилась дистиллированная вода — растворитель циклофосфана. Животные содержались в одинаковых условиях и получали идентичный рацион питания. При проведении экспериментов были соблюдены требования Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными. Выведение животных экспериментальной и контрольной групп из опыта осуществлялось путем их декапитации под эфирным наркозом на 18 и 20 сутки беременности. Часть зародышей фиксировалась в спирте и использовалась для приготовления просветленных препаратов, другие фиксировались в жидкости Буэна и 12 % нейтральном формалине, затем заливались в парафин для приготовления гистологических препаратов.

Морфометрическое изучение нижней челюсти производилось на тотально окрашенных и просветленных препаратах. Для этого плоды фиксировались в 96° спирте, окрашивались альциановым синим и ализариновым красным [11], избирательно выявляющим скелетные ткани (костную и хрящевую), просветлялись в растворе щелочи. Нижняя челюсть выделялась под бинокулярной лупой, производилась ее съемка цифровым фотоаппаратом с применением масштабной шкалы. В связи с тем, что нижняя челюсть имеет небольшие размеры, для удобства и точности измерений в основу

изучения тотальных препаратов был положен метод «проекционной остеометрии», погрешность которого по сравнению с другими методами (непосредственной и рентгенологической проекционной остеометрией) не превышает 0,1 мм [4]. Измерение линейных размеров между общепринятыми краниометрическими точками [5, 6] производилось с использованием компьютерной программы «Bioscan», разработанной в лаборатории ЦНИЛ БГМУ.

Для характеристики структуры клеточных популяций развивающегося хряща проводили цито- и кариометрическое исследование всего дифферона хондроцитов. С использованием аппаратно-программного комплекса «Bioscan» в составе мышечного хряща производилась обводка контура клеток и их ядер. В каждом случае рассчитывали площадь, логарифм площади, минимальный и максимальный диаметр, форм-фактор и элонгацию, поскольку именно эти параметры являются достоверными количественными критериями дифференцировки клеток [7, 8]. В одном случае измеряли не менее 50 клеток и ядер в каждом из пяти слоев мышечного хряща, что считается достаточным для получения достоверных результатов [9]. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы «Statistica», 6.0. Полученные данные были обработаны с помощью информационного анализа. В основе применения информационных показателей, отображающих сложность организации биологических систем, лежат понятия различия и разнообразия. Информационные характеристики использовали как интегральные критерии организации многокомпонентных систем [10]. В исследовании использовались информационная энтропия (H), относительная энтропия (h) и избыточность (R).

Изучение гистогенеза хрящевой и костной тканей у плодов проведено на сериях парафиновых срезов, окрашенных с помощью обзорных (гематоксилин-эозин, Ван-Гизон) и гистохимических методик. Для выявления гликозаминогликанов срезы окрашивали метиленовым синим, альциановым синим, гликоген выявляли с помощью ШИК-реакции; ДНК — по методу Фельгена, РНК — галлоцианин-хромовыми красками. Окрашивание производилось по общепринятым прописям.

### **Результаты и обсуждение**

Циклофосфан агрессивно воздействует на процессы органогенеза и гистогенеза плодов белой крысы. По сравнению с контрольными животными все плоды экспериментальной группы имеют меньшие размеры. При визуальном осмотре выявляются мозговые грыжи, деформации и недоразвитие верхних и нижних конечностей.

На просветленных препаратах обнаружено нарушение органогенеза нижней челюсти, пре-

имущественно ее ветви. Мышечковый и угловой отростки слабо выражены и деформированы, особенно у 18-суточных плодов, состоят преимущественно из хрящевой ткани.

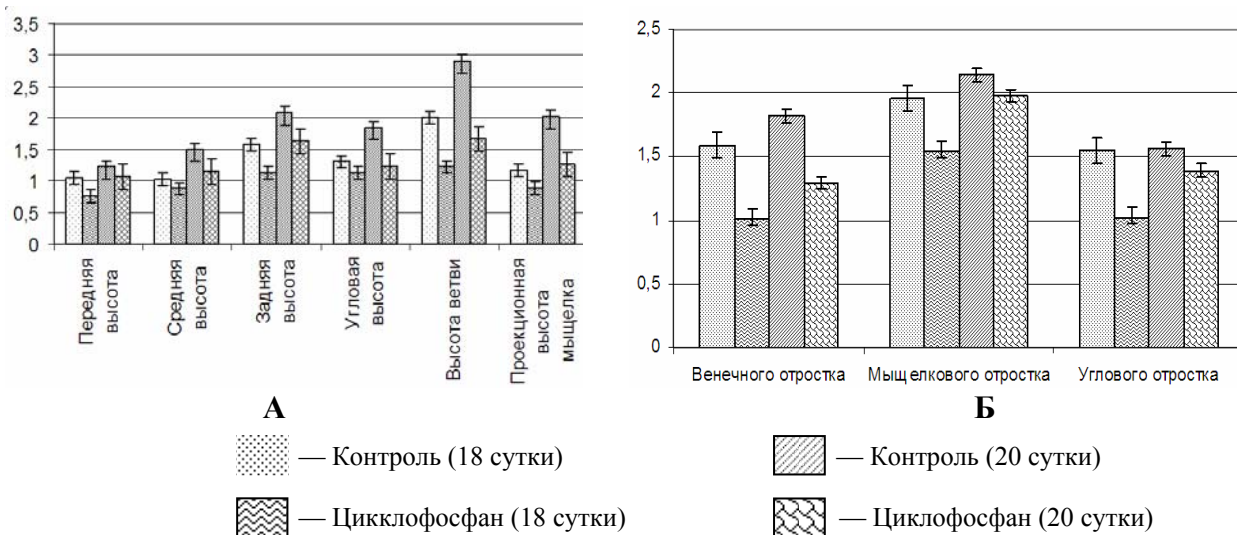
Между тем с 18 по 20 сутки развития у животных экспериментальной группы происходит увеличение  $\frac{1}{2}$  площади нижней челюсти, площади венечного и мышечкового отростков (в среднем в 2 раза), площади углового отростка в 3 раза ( $P \leq 0,01$ ). На 45 % увеличивается площадь хряща в составе мышечкового отростка ( $P \leq 0,01$ ). Объем  $\frac{1}{2}$  нижней челюсти возрастает на 63 % ( $P \leq 0,01$ ). Объем венечного, мышечкового и углового отростков также увеличивается в изученном возрастном интервале на 55 % ( $P \leq 0,05$ ), 67 % ( $P \leq 0,01$ ) и 84 % ( $P \leq 0,01$ ) соответственно, что свидетельствует о компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на действие тератогена. Однако размеры челюсти в целом и отдельных ее частей в экспериментальной группе достоверно ниже, чем у контрольных животных.

Передняя высота тела нижней челюсти меньше контрольных значений у 18-суточных плодов, задняя и угловая высота тела — у 20-суточных. Высота ветви нижней челюсти и проекционная высота мышечка у плодов экспериментальной группы ниже по сравнению с контрольными животными (рисунок 1-А).

На 20 сутки эмбриогенеза наименьшую высоту нижняя челюсть имеет в области закладки коренных зубов (задняя высота), что свидетельствует о нарушении процессов гистогенеза тканей зубов при воздействии циклофосфана. Линейные параметры всех трех отростков также ниже, чем у контрольных 20-суточных плодов ( $P \leq 0,01$ ) (рисунок 1-Б).

Изучение микроскопических препаратов плодов экспериментальной группы позволило выявить отклонения от нормального морфогенеза на органном, тканевом и клеточном уровнях. Так, образующиеся костные балки нижней челюсти у плодов экспериментальных животных более тонкие, их значительно меньше, чем у контрольных животных. На поверхности костных балок располагается небольшое количество остеобластов и остеокластов. Остеокласты часто лежат группами и имеют крупные размеры, содержат от 10 и более ядер. Костная ткань нижней челюсти окружена преимущественно мезенхимными клетками, мышечных волокон мало, лежат рыхло.

Циклофосфан угнетает пролиферативную активность эпителия ротовой полости, что приводит к нарушению гисто- и органогенеза тканей зубов. Образующиеся зачатки зубов, особенно производные эпителия, отстают по степени дифференцировки от контроля, часто деформированы.



**А** — высота нижней челюсти; **Б** — длина отростков нижней челюсти  
 Рисунок 1 — Линейные размеры нижней челюсти плодов белой крысы после воздействия циклофосфана

Мыщелковый отросток нижней челюсти имеет неодинаковую толщину на всем протяжении, часто искривлен. Однако на сериях гистологических препаратов в его центральной части можно проследить все слои, характерные для контрольной группы животных.

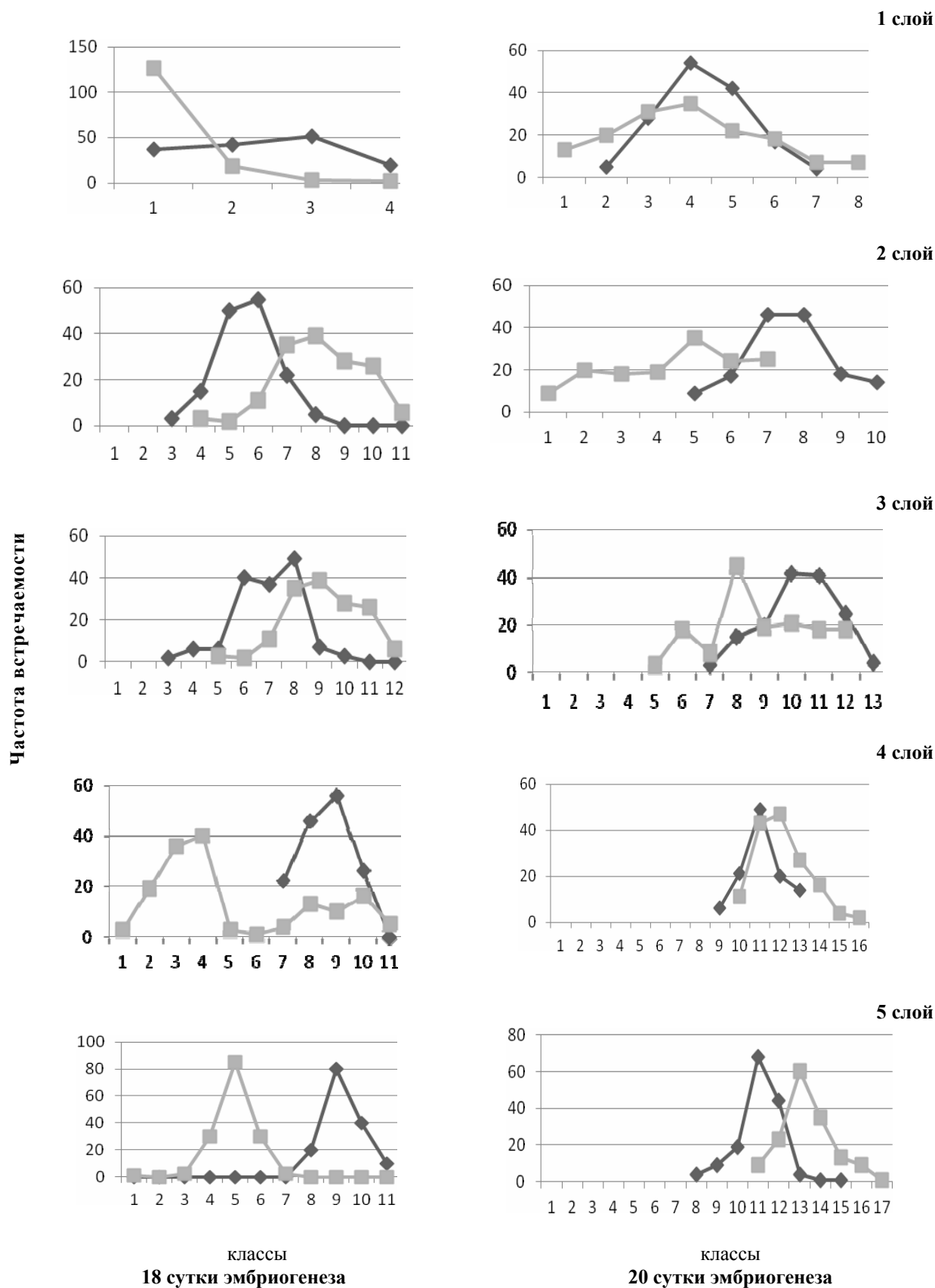
В поверхностном (суставном) слое, обращенном в полость сустава, располагаются коллагеновые фибриллы и малодифференцированные клетки. Клетки дискоидальной формы с небольшим количеством цитоплазмы содержат более вытянутые ядра. Максимальный и минимальный диаметры клеток (max —  $6,94 \pm 0,48$ ; min —  $4,14 \pm 0,85$ ) и их ядер (max —  $4,9 \pm 0,1$ ; min —  $2,6 \pm 0,8$ ) ниже, чем в контроле. Показатели информационной (H) и относительной (h) энтропий выше, чем в контроле (H = 2,06, в контроле H = 1,89; h = 0,53, в контроле h = 0,48 ( $P < 0,001$ ), в то время как избыточность системы уменьшается (R = 47,26, в контроле 51,62 ( $P < 0,001$ )).

Слой полиморфных клеток по сравнению с клетками поверхностного слоя представлен более крупными клетками полигональной формы. На 18 сутки эмбриогенеза число клеток, имеющих ядра с большей площадью, преобладает в экспериментальной группе, к 20 суткам развития, наоборот — в контроле (рисунок 2). У плодов экспериментальных животных под воздействием циклофосфана увеличивается число ядер с меньшей площадью и снижается доля клеток с более крупными ядрами, что указывает на неоднородность клеток в данном слое. Информационные характеристики сохраняют такую же тенденцию, как и в предыдущем слое, свидетельствуя о всевозрастающей нестабильности системы в ответ на тератогенное воздействие. Показатели информационной и относительной энтропии возрастают, избыточность системы снижается ( $P < 0,001$ ).

Слой уплощенных клеток представлен клетками веретеновидной формы с крупными ядрами округлой или овальной формы. Преобладают клетки с большими ядрами по сравнению с контролем. К 20 суткам на гистограммах большинство ядер в клетках распределяется с 9 по 12 классы (рисунок 2). В клетках этого слоя выше оптическая плотность ДНК, оптическая плотность РНК достигает контрольных значений у 20-суточных плодов (рисунок 3). Увеличение размеров клеток и их ядер, концентрации ДНК и РНК указывают на усиление пролиферативной активности. Анализ информационных характеристик свидетельствует об увеличении гетерогенности популяции данного слоя по сравнению с контролем. На это указывают уменьшающиеся по сравнению с контролем показатели информационной и относительной энтропий, их значения увеличиваются на 36 % (H = 2,20 — опыт; H = 1,61 — контроль, h = 0,56 — опыт, h = 0,41 контроль ( $P < 0,001$ )).

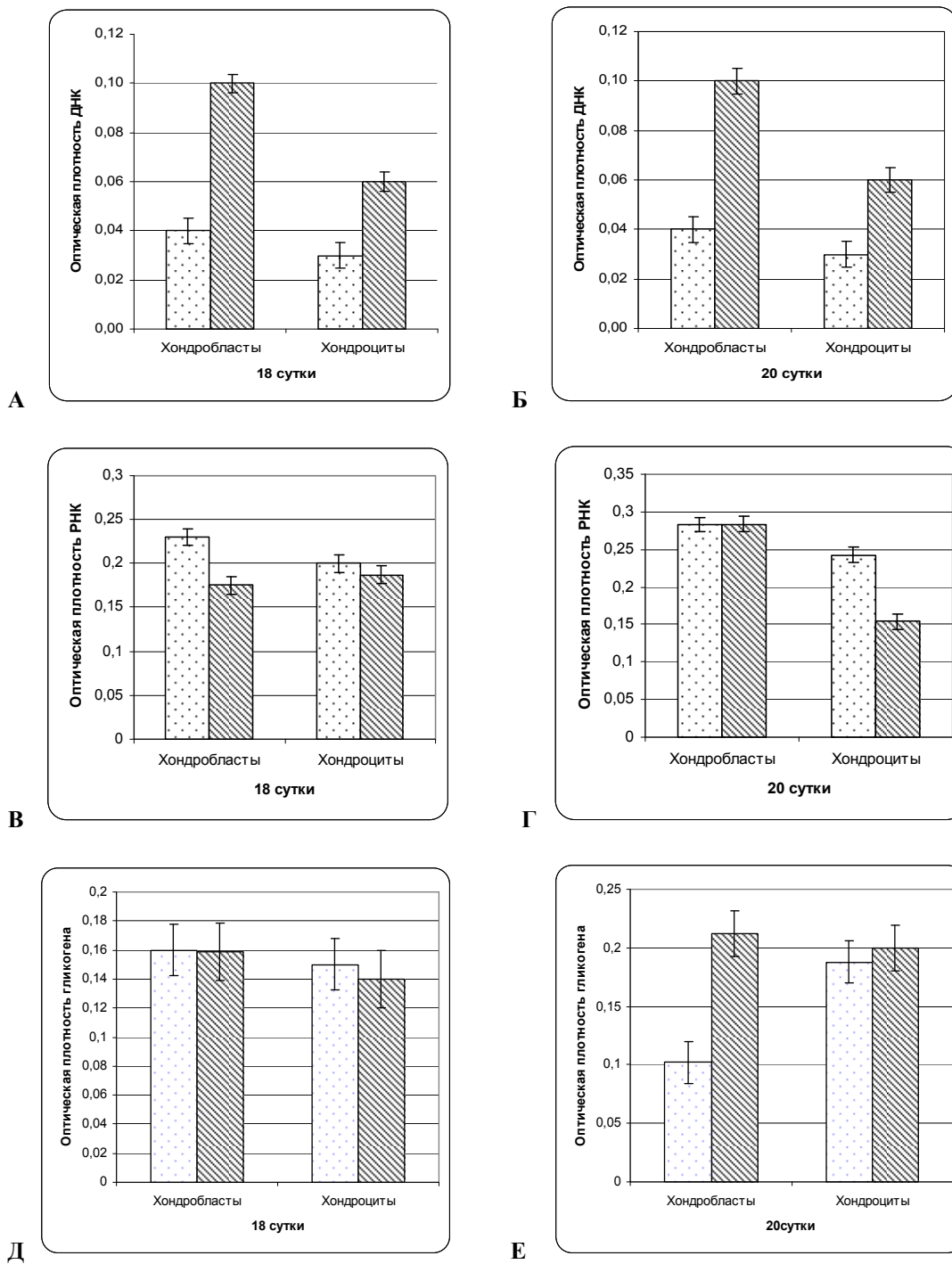
Верхний и нижний слои гипертрофированных клеток (хондроцитов) представлены в основном хондроцитами округлой формы. На 18 сутки гестации в клетках верхнего гипертрофированного слоя преобладают ядра меньших размеров, и только незначительная их часть соответствует контрольным значениям. К 20 суткам эмбриогенеза число клеток, имеющих большую площадь, увеличивается. Такая же тенденция наблюдается и в нижнем слое гипертрофированных клеток (рисунок 2).

Оптическая плотность ДНК выше контрольных значений ( $P < 0,05$ ), оптическая плотность РНК не имеет достоверных отличий на 18 сутки развития и снижена только на 20 сутки по сравнению с контролем (рисунок 3).



1 — суставной слой; 2 — слой полиморфных клеток; 3 — слой уплощенных клеток; 4 — верхний слой гипертрофированных хондроцитов; 5 — нижний слой гипертрофированных хондроцитов. ■ — контроль; □ — циклофосфан.

Рисунок 2 — Гистограмма распределения ядер клеток по десятичному логарифму площади в составе хряща мышечкового отростка нижней челюсти плодов белой крысы в норме и после введения циклофосфана



Оптическая плотность ДНК (А, Б), РНК (В, Г) и гликогена (Д, Е).  
 А, В, Д — 18 сутки эмбриогенеза; Б, Г, Е — 20 сутки эмбриогенеза  
 □ — контроль ▨ — циклофосфан

Рисунок 3 — Оптическая плотность ДНК, РНК и гликогена в составе хряща мышечкового отростка нижней челюсти плодов белой крысы

Информационные показатели слоев гипертрофированных клеток сохраняют такую же тенденцию, как и в предыдущих слоях, подчеркивая неоднородность, нестабильность популяции клеток, пытающихся компенсировать неблагоприятное воздействие.

У 18-суточных плодов белой крысы, подвергнутых действию цитостатика, выявлена

частичная расщелина неба. Небные отростки лежат в горизонтальном положении на расстоянии друг от друга.

**Заключение**

Однократное введение циклофосфана беременным самкам на 12 день эмбриогенеза в дозе 20 мг/кг приводит к гипоплазии тела нижней челюсти, которая развивается в ре-

зультате снижения пролиферативной активности мезенхимных клеток, уменьшения интенсивности хондро- и остеогенеза. Гипоплазия тела нижней челюсти часто сочетается с недоразвитием ее ветвей и деформацией отростков.

Наиболее активно на тератогенное воздействие в популяции клеток хряща мышечного отростка реагируют клетки полиморфного и уплощенного слоев. Анализ информационных характеристик позволил установить сходство в реакции клеток на экспериментальное воздействие, проявляющееся в возрастании информационной и относительной энтропий и снижении избыточности, а значит, и стабильности системы. Репаративная регенерация, проявляющаяся в усилении процессов хондро- и остеогенеза, не обеспечивает полного восстановления структуры кости как органа. Отростки нижней челюсти остаются недоразвитыми, что впоследствии приводит к задержке формирования височно-нижнечелюстного сустава и нарушению сбалансированного развития всей зубочелюстной системы, одним из следствий такого нарушения является формирование расщелины твердого неба.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Машковский, Д. М.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 15 изд. — М.: Новая волна, 2005. — С. 969.
2. *Куценко, С. А.* Основы токсикологии: науч.-метод. издание / С. А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — 720 с.
3. *Кабак, С. Л.* Врожденные аномалии скелета и суставов конечностей белой крысы, индуцированные циклофосфаном / С. Л. Кабак, Л. Н. Бойцов, Е. П. Аниськова // Докл. АН БССР. — 1985. — Т. 29, № 6. — С. 565–567.
4. *Окушко, В. Р.* Особенности развития нижней челюсти крысы при спонтанном и экспериментальном пародонтозе // В кн.: Морфология органов и тканей лица, полости рта в норме и патологии. — Труды Смоленского медицинского института. — 1975. — Т. 46. — С. 18–21.
5. *Алексеев, В. П.* Краниометрия. Методика антропологических исследований / В. П. Алексеев, Г. Ф. Дебец. — М.: Наука, 1964. — 128 с.
6. *Сперанский, В. С.* Основы медицинской краниологии / В. С. Сперанский. — М.: Медицина, 1988. — С. 268.
7. *Леонтьев, А. С.* Структурное разнообразие как критерий системной характеристики процессов морфогенеза / А. С. Леонтьев // Морфология. — 1996. — Т. 109, № 2. — С. 67.
8. *Белюсов, Л. В.* Биологический морфогенез / Л. В. Белюсов. — М.: МГУ, 1987. — 238 с.
9. *Ташке, К.* Введение в количественную цитогистологическую морфологию / К. Ташке. — Бухарест: СФФ, 1980. — 176 с.
10. *Леонтьев, А. С.* Информационный анализ в морфологических исследованиях / А. С. Леонтьев, Л. А. Леонтьев, А. И. Сыкало. — Минск: Наука и техника, 1981. — 160 с.
11. *Methods in prenatal toxicology: evaluation of embryotoxic effects in experimental animals / P. Peters [et al.]. — Berlin, 1977. — P. 153.*

Поступила 18.05.2012

УДК.616.5-003.93-018.46-089.843-092.4

### ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖНОГО ПОКРОВА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ДЕФЕКТОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А. Сахаб Хайдар<sup>1</sup>, С. И. Третьяк<sup>1</sup>, М. К. Недзведь<sup>1</sup>, Е. В. Баранов<sup>2</sup>,  
Э. А. Надыров<sup>3</sup>, Е. С. Лобанок<sup>2</sup>, И. Б. Василевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАН РБ, г. Минск

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

В статье представлены результаты экспериментальных исследований у лабораторных животных с моделированной инфицированной раной, в лечении которых использовались мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из жировой ткани. Установлено, что при применении МСК имеются особенности в регенерации кожных дефектов: быстрее купируются признаки воспаления, ускоряются процессы заживления ран, а также наблюдается стимуляция роста придатков кожи. Полученные результаты могут быть основанием к проведению дальнейших исследований и разработок с целью внедрения в клиническую практику клеточных технологий для лечения пациентов с раневыми дефектами различной этиологии.

**Ключевые слова:** инфицированные раны, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань.

### THE SKIN REGENERATION FEATURES IN APPLICATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS FROM ADIPOSE TISSUE OF LABORATORY ANIMALS WITH SOFT TISSUE DEFECTS

A. Sahab Haidar<sup>1</sup>, S. I. Tretiak<sup>1</sup>, M. K. Nedzved<sup>1</sup>, E. V. Baranov<sup>2</sup>,  
E. A. Nadyrov<sup>3</sup>, E. S. Lobanok<sup>2</sup>, I. B. Vasilevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences, the Republic of Belarus, Minsk

<sup>3</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The paper presents the results of experimental studies in laboratory animals with a simulated infected wound. Their treatment included the application of mesenchymal stem cells (MSCs) derived from adipose tissue. It was established that the application of MSCs was accompanied by the regeneration features of skin defects, i.e. the inflammation

was cut short faster, the wound healing processes accelerated, as well as the stimulation of growth of skin appendages was observed. The received results may be used as a basis for further research and development aimed at the introduction of cellular technologies for the treatment of wound defects of various etiology into clinical practice.

**Key words:** infected wounds, mesenchymal stem cells, adipose tissue.

### **Введение**

Среди важнейших проблем хирургии лечение гнойных ран и трофических язв занимает особое место. В течение последних десятилетий в решении этой проблемы достигнут ряд определенных успехов как в теоретическом, так и в практическом направлении. На сегодняшний день предложено достаточно много методов и лекарственных композиций, направленных на ускорение репаративно-регенераторных процессов в ранах и язвах, а также предотвращающих их вторичное инфицирование. Однако при широкой апробации большинство из применяемых методов лечения оказались не достаточно эффективными. Поэтому проблема лечения этой категории пациентов в целом остается еще далекой от своего разрешения. В последнее время значительный интерес и перспективы в лечении длительно незаживающих, а также инфицированных ран представляет использование клеточных технологий, в том числе и с применением МСК. Стволовая клетка (СК) — это незрелая клетка, способная к самообновлению и развитию в специализированные клетки организма. Способность давать большое разнообразие клеточных типов делает их важнейшим восстановительным резервом в организме, который используется для замещения дефектов [1, 2].

Плюри- и мультипотентность стволовых клеток делает их идеальным материалом для использования в трансплантационных методах клеточной и генной терапии [4]. При этом следует учитывать то, что наряду со стволовыми клетками, которые при повреждении тканей соответствующего органа мигрируют к зоне повреждения, делятся и дифференцируются, образуя в этом месте новую ткань (локальные СК, фибробласты и др.), существуют как бы и «центральные склады запчастей» — стромальные клетки различных органов: жировая ткань (ЖТ), красный костный мозг (ККМ) и др.

МСК являются универсальными клетками. Они, по-видимому, способны поступать с кровотоком в поврежденный орган или ткань и локально, под влиянием ряда факторов давать начало специализированным клеткам, в том числе и нервным, которые замещают погибшие клетки. В настоящее время источниками МСК взрослого организма являются: красный костный мозг, жировая ткань, кровь, кожа, и др.

МСК из жировой ткани были описаны не так давно, в 2002 г. американские ученые впервые предложили использовать жировую ткань человека в качестве источника мультипотентных стволовых клеток [4, 5]. Несколько позже, в 2003 г.,

появились сообщения из Японии о перспективах клинического применения МСК из жировой ткани [6]. Учитывая, что у человека жировая ткань имеется в большом количестве, пациент может являться собственным донором, в результате чего реакция иммунологической несовместимости не будет происходить [3]. Костномозговая ткань человека и млекопитающих рассматривается как один из предпочтительных источников МСК. Однако клиническое использование костного мозга в качестве источника МСК проблематично, так как процедура его получения затруднительна, и в результате удается выделить малое количество клеток [7, 8]. Данные ряда авторов показывают, что из жировой ткани могут быть получены клетки, которые подобно костномозговым мезенхимальным стволовым клеткам имеют морфологию фибробластов, поддерживаются и размножаются *in vitro* в стандартной среде, способны к мультилинейной дифференцировке [9, 10]. Учитывая то, что способ получения МСК из жировой ткани по сравнению с МСК из костного мозга проще и количество полученных клеток больше, можно надеяться на хорошие перспективы использования их в медицине при восстановлении поврежденных тканей.

### **Цель работы**

Изучить особенности регенерации кожи лабораторных животных при применении мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани для улучшения результатов лечения экспериментальных ран.

### **Материалы и методы**

Для проведения экспериментальных исследований были использованы взрослые белые крысы линии Vistar весом 160–200 г. Все животные находились на стандартном рационе питания в виварии со свободным доступом к пище и воде. У экспериментальных животных выполняли моделирование округлой раны на спине по отработанной методике. С этой целью предварительно сбривали шерсть на спине, а затем иссекали кожно-фасциальный лоскут в виде круга диаметром 1,5 см (площадь раны около 1,77 см<sup>2</sup>). Для получения одинаковых по размеру дефектов использовали эталон такого же диаметра, изготовленный из металла. После обработки антисептиками эталон прикладывали к операционному полю и маркером по краям круга наносили ориентиры, по которым в дальнейшем делали насечки кожи скальпелем. Выкраивали лоскуты указанного размера и формы, состоящие из кожи, подкожной клетчатки и фасции до мышц, с использованием глазных ножниц и пинцета (рисунок 1).

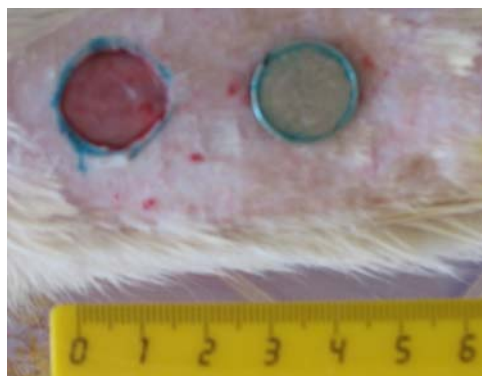


Рисунок 1 — Моделирование хирургической раны

Затем дно и края раны инфицировали путем инъекций 24-часовой монокультуры эталонных штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*), суспендированной в 0,9 % растворе натрия хлорида до  $1 \times 10^9$  КОЕ/мл (концентрация определялась по стандарту мутности). Объем вводимой взвеси микробов составлял не более 2,0 мл. Гнойную рану получали спустя 2 суток от начала моделирования.

Все животные были разделены на 2 группы: контрольную ( $n = 10$ ) и основную ( $n = 10$ ). В контрольной группе, начиная со 2 суток от начала эксперимента, ежедневно для локальной санации раны применялись стандартные антисептики (перекись водорода 3 %, хлоргексидин 0,05 %). В основной группе экспериментальных животных лечение включало клеточную терапию с использованием аутологических МСК из ЖТ крыс на 2 сутки с начала эксперимента. В этой группе после санации инфицированной раны в асептических условиях выполняли трансплантацию МСК ЖТ методом локальной трансплантации в околограневую область. Клеточный биоматериал доставляли

путем инъекции в количестве  $1 \times 10^6$  клеток/мл. Ежедневно проводили наблюдение за состоянием животных, а также объективный осмотр ран с динамической фотосъемкой и последующей компьютерной планиметрией. Животных в основной и контрольной группе выводили из эксперимента на 3, 5, 10, 14 и 30 сутки. В эти же сроки вырезались кусочки тканей по большему диаметру раны с краями и подлежащими тканями для гистологического исследования. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. В дальнейшем выполняли световую микроскопию срезов тканей экспериментальной раны в разных полях зрения.

#### Результаты и обсуждение

На 2 сутки после инфицирования раны в сравнимых группах были однотипны и характеризовались наличием геморрагического струпа с умеренным количеством серозно-геморрагического экссудата, а иногда имеющего и гнойный характер. Вокруг ран отмечался воспалительный инфильтрат, покраснение и отек окружающих тканей (рисунок 2).



Рисунок 2 — Макроскопическая характеристика кожной раны животных на 2 сутки после инфицирования

Морфологически на поверхности ран определялись гнойно-некротические массы, достигающие до жировой клетчатки. Вся поверхность ран покрывал тонкий струп, состоящий из белковой массы и нейтрофилов.

При изучении морфологической картины было выявлено, что в контрольной группе животных на 3 сутки поверхность раны на всем протяжении была покрыта тонким струпом, который покрывал жировую клетчатку. Мес-



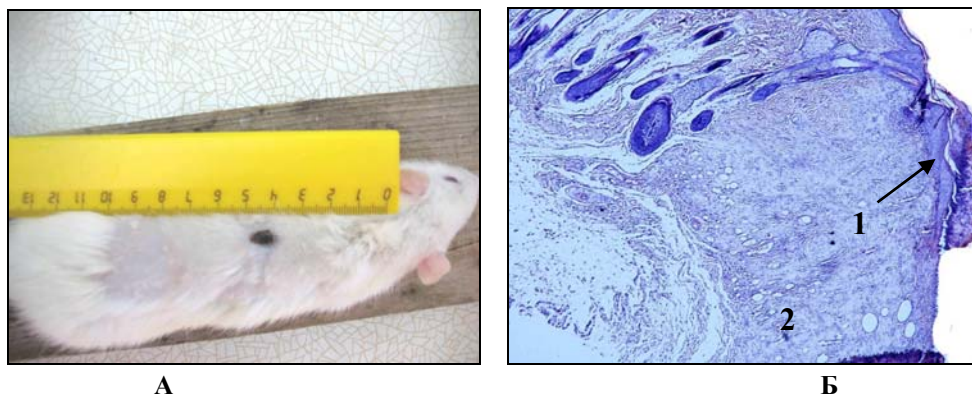
тами под струпом располагались небольшие участки некротизированной ткани, которая была пропитана белками. Жировая клетчатка была инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными лейкоцитами. В области краев раны определялась очаговая пролиферация фибробластов с образованием коллагеновых волокон.

В динамике на 5-е сутки наблюдения рану по-прежнему покрывал струп, отделенный от подлежащей жировой клетчатки слоем некротизированной ткани, которая была пропитана белками и эритроцитами. Все подлежащие ткани были инфильтрированы нейтрофилами и лимфоцитами. Местами вокруг некротических фокусов формировалась грануляционная ткань.

На 10 сутки исследования поверхность раны была покрыта тонким слоем струпа, под которым располагалась созревающая грануляционная ткань с большим количеством фиб-

робластов и лимфоцитов с умеренным количеством коллагеновых волокон.

При визуальном наблюдении на 14 сутки эксперимента в основной группе определялся небольшой раневой дефект, покрытый тонким слоем струпа, шерсть по периферии раны отсутствовала (рисунок 3а). При исследовании срезов рана была представлена созревающей грануляционной тканью с остатками мелких кровеносных сосудов, ориентированных вдоль раны, и фибробластами. В более глубоких слоях раны наблюдалась зрелая соединительная ткань, скопление гемосидерофагов, лимфоцитов и плазматических клеток. Формирование саленных желез и волосяных фолликул в области раны не определялось. По периферии раневого дефекта наблюдалось прорастание многослойного эпителия, сохранялся дефект эпителизации. Под многослойным эпителием располагалась созревающая грануляционная ткань (рисунок 3б).

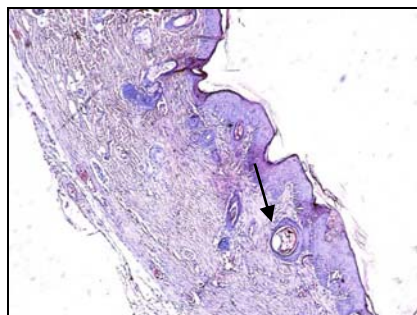


а) визуальное наблюдение кожной раны; б) по периферии раневого дефекта многослойный эпителий прорастает под струп (1), сохраняется дефект эпителизации. Под многослойным эпителием — грануляционная ткань (2). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 40$ .

Рисунок 3 — Макро- и микроскопическая характеристика кожной раны животных контрольной группы на 14 сутки эксперимента

На 30 сутки дефекта эпителизации не было выявлено. Кожа в месте раны была неподвижна и спаяна с окружающими тканями. Отмечалось формирование роговых кист на отдельных уча-

стках многослойного эпителия. Под многослойным эпителием определялась формирующаяся рубцовая ткань. Придатки кожи в фиброзной ткани также отсутствовали (рисунок 4).



Дефект эпителизация отсутствует. Под многослойным эпителием — формирующаяся рубцовая ткань, стрелкой указана роговая киста. Придатки кожи в фиброзной ткани отсутствуют. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 60$ .

Рисунок 4 — Микроскопическая характеристика кожной раны животных контрольной группы на 30 сутки эксперимента

В основной группе на 3 сутки после трансплантации МСК из ЖТ поверхность раны была представлена гнойно-фибринозными наложениями, под которыми определялось образование грануляционной ткани с единичными кровеносными сосудами. Воспалительный инфильтрат в препарате распространялся на жировую клетчатку и мышцы. Очаги некроза у животных этой группы в отличие от контрольной отсутствовали.

В динамике на 5 сутки наблюдения у животных экспериментальной группы в отличие от контрольной поверхность раны была покрыта плотным струпом, под которым диффузно располагалась молодая грануляционная ткань, инфильтрированная лимфоцитами и небольшим количеством нейтрофилов. Местами лейкоцитарная инфильтрация распространялась на жировую клетчатку, однако она была значительно менее выражена в отличие от кон-

трольной группы. В поверхностных отделах грануляционной ткани выявлялись единичные тонкостенные сосуды.

При наблюдении на 10 сутки у всех животных определялась чистая поверхность раны, которая была представлена созревающей грануляционной тканью с наличием коллагеновых волокон. Площадь, занимаемая грануляциями, была значительно больше, чем в контрольной группе.

При исследовании срезов на 14 сутки наблюдения дефект эпителизации отсутствовал, визуально поверхность раны была покрыта многослойным плоским эпителием, волосяной покров в области раневой поверхности был практически восстановлен (рисунок 5а). Под многослойным эпителием имелась молодая соединительная ткань, среди зрелых коллагеновых волокон располагались единичные жировые клетки (рисунок 5б).



А



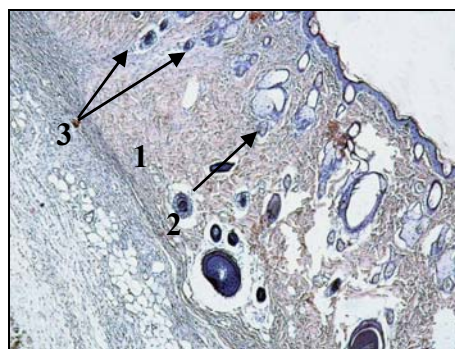
Б

а) визуальное наблюдение кожной раны; б) дефект эпителизации отсутствует. Под многослойным эпителием (стрелка) — созревающая грануляционная ткань (1).  
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: ×40.

Рисунок 5 — Макро- и микроскопическая характеристика кожной раны животных основной группы на 14 сутки эксперимента

При динамическом наблюдении на 30 сутки дефекта эпителизации у всех лабораторных животных не отмечалось. Волосяной покров был полностью восстановлен. Кожа в месте

раны подвижна и не спаяна с окружающими тканями. В фиброзной ткани под многослойным эпителием формировались сальные железы и волосяные фолликулы (рисунок 6).



Дефект эпителизации отсутствует. В фиброзной ткани (1) под многослойным эпителием формируются сальные железы (2) и волосяные луковицы (3) (указано стрелками).  
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: ×40.

Рисунок 6 — Микроскопическая характеристика кожной раны животных основной группы на 30 сутки эксперимента

### Заключение

Использование стволовых клеток в комплексном лечении инфицированных ран позволяет быстрее по сравнению с традиционными методами лечения восстанавливать целостность кожи. Благодаря способности стволовых клеток усиливать противовоспалительные и регенераторные процессы, регенерация в области раны значительно ускоряется. МСК стимулируют развитие полноценного эпидермиса, ускоряют заживление раневой поверхности, улучшают косметические результаты лечения. По-видимому, это обусловлено тем, что клетки мононуклеарной фракции из жировой ткани продуцируют ряд цитокинов и факторов роста, стимулирующих образование грануляционной ткани и регенерацию придатков кожи [4]. Кроме того, использование МСК позволяет ускорить процессы регенерации за счет присутствия им способности дифференцироваться в различные элементы кожной ткани. Обращает на себя внимание и тот, факт, что было достигнуто полное заживление раневых поверхностей.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Викторов, И. В. Стволовые клетки мозга млекопитающих: биология стволовых клеток *in vitro* и *in vivo* / И. В. Викторов // Изв. АН. Сер. биол. — 2001. — № 6. — С. 645–655.
2. Сухих, Г. Т. Нейральная стволовая клетка: биология и перспективы нейротрансплантации / Г. Т. Сухих, В. В. Малайцев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — Т. 131, № 2. — С. 244–255.
3. Эффект чужеродного гена GDNF на развитие гомо- и ксенотрансплантатов в мозгу крысы / М. А. Александрова [и др.] // Генетика. — 2000. — Т. 36, № 11. — С. 1553–1560.
4. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol Biol Cell. — 2002. — № 13(12). — P. 4279–4295.
5. Comparison of multi-Lineage cells from human adipose tissue and bone marrows / D. A. De Ugarte [et al.] // Cell Tissue Organs. — 2003. — № 174(3). — P. 101–109.
6. Mizuno, H. Mesengenic potential and future clinical perspectives of human processed lipoaspirate cells / H. Mizuno, H. Hyakusoku // J Nippon Med Sch. — 2003. — № 70(4). — P. 300–306.
7. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells / D. T. Covas [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — Vol. 36(9). — P. 1179–1183.
8. Fickert, S. Identification, quantification and isolation of mesenchymal progenitor cells from osteoarthritic synovium by fluorescence automated cell sorting / J. Fiedler, R. E. Brenner // Osteoarthritis Cartilag. — 2003. — Vol. 11(11). — P. 790–800.
9. Mizuno, H. Versatility of adipose tissue as a source of stem cells / H. Mizuno // J. Nippon. Med. Sch. — 2003. — Vol. 70(5). — P. 428–431.
10. Bone marrow accessory cells regulate human bone precursor development / P. G. Eipers [et al.] // Exp. Hematol. — 2000. — Vol. 28. — P. 815–825.

Поступила 23.03.2012

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 613.81/.84:613.955

### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ШКОЛЬНИКОВ

Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова

Гомельский государственный медицинский университет

*Цель:* изучение распространенности психоактивных веществ среди учащихся г. Гомеля.

*Материалы и метод.* В исследовании приняли участие 1278 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Методом анкетирования были изучены факторы риска образа жизни школьников, их распространенность. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

*Результаты.* Установлено, что курят 1,3 % детей 3–4 классов. Удельный вес детей, пробовавших курить, с возрастом увеличился в 14 раз (с 2,4 до 33,3 %;  $\chi^2 = 55,075$ ,  $p < 0,001$ ). В старших классах курят 37,6 % учащихся. Основные мотивы курения: «сильный стресс», «интерес, любопытство» и «пример и влияние друзей». 24,5 % детей начальных классов пробовали спиртные напитки. В среднем школьном возрасте в 2 раза увеличился удельный вес детей, пробовавших спиртные напитки (с 36,9 до 68,1 %;  $\chi^2 = 54,455$ ,  $p < 0,001$ ). Причем девочки достоверно чаще пробуют спиртные напитки, чем мальчики (55,1 и 45,7 % соответственно,  $\chi^2 = 3,746$ ;  $p < 0,05$ ). По данным опроса, первый опыт употребления алкоголя у детей младшего и среднего школьного возраста произошел в пять лет, старшего школьного возраста — в 7. Ежедневно употребляют энергетические напитки и пиво 1,6 % старшеклассников, вино — 0,2 %, крепкие алкогольные напитки — 0,5 %. Несколько раз в неделю употребляют пиво и энергетические напитки 8 % опрошенных, вино — 1,2 %, крепкие алкогольные напитки — 2,1 % школьников. Пробовали наркотические, токсические вещества 17,6 % детей среднего и старшего школьного возраста.

*Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют о необходимости активизации работы школьных психологов и социальных педагогов по раннему выявлению детей с проблемным поведением и неблагополучных семей для своевременного вмешательства на уровне школы и семьи. Одновременно полученные данные указывают на необходимость систематического проведения воспитательной и образовательной работы среди детей и подростков и с их семьями по формированию здорового образа жизни и навыков противостояния употреблению психоактивных веществ, начиная с младшего школьного возраста, с оценкой эффективности проводимых мероприятий.

*Ключевые слова:* курение, употребление спиртных напитков, школьник, употребление наркотиков, поведенческие факторы.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCE ADDICTION RATE AMONG SCHOOLCHILDREN

L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova

Gomel State Medical University

*Materials and method.* The study involved 1278 children aged from 10 to 18. The behavioral risk factors for the schoolchildren lifestyle and their rate were studied by the method of questioning. The statistical processing of the material was carried out using the software packages SPSS-13, SPSS-16 with comparative evaluation of the distributions according to the row of registration signs.

*Results.* As a result of the research, it has been determined that 1.3 % of children of third and fourth forms smoke. The number of the average school-age children who tried smoking increases in 14 times with age (from 2,4 to 33,3 %;  $\chi^2 = 55,075$ ,  $p < 0,001$ ). In high school, 37,6 % schoolchildren smoke. The main reasons for smoking are «severe stress», «interest, curiosity» and «example and influence of friends». 24,5 % of primary school children tried alcohol. In the average school age the proportion of the children who tried alcohol increased twice (from 36,9 to 68,1 %;  $\chi^2 = 54,455$   $p < 0,001$ ). And the girls were more likely to try alcohol than boys (55,1 and 45,7 %, respectively,  $\chi^2 = 3,746$   $p < 0,05$ ). According to the questioning data, primary and middle school-age children first try alcohol when they are five, and high school-age children at age of seven. 1,6 % of high school-age children use energy drinks and beer, 0,2 % of the children drink wine, 0,5 % of teenagers drink ardent spirits daily. 8 % of the children drink beer and energy drinks, 1,2 %, drink wine, 2,1 % of the schoolchildren ardent spirits several times a week. 17,6 % of senior schoolchildren tried drugs and toxic substances.

*Conclusion.* The results of the study indicate the necessity for the school psychologists and social workers to reconsider their methods of the early detection of children with challenging behavior and dysfunctional families for early intervention at school and family levels. At the same time, the received data indicate the need for systematic implementation of educational work among children and adolescents and their families to promote healthy lifestyles and habits of confrontation against psychoactive substance use starting from primary school age with the assessment of the effectiveness of the actions.

**Key words:** smoking, drinking alcohol, schoolchild, drug use, behavioral factors.

### Введение

В условиях современного общества и с учетом существующих ценностных установок проблема сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения приобретает перво-степенное значение. Произошедшие перемены в образе жизни населения обусловили высокую распространенность саморазрушающих видов поведения — употребление учащимися никотина, алкоголя и наркотиков [1, 2, 4, 6, 7, 8]. Изменить сложившиеся негативные тенденции можно, прежде всего, на основе современных, эффективных технологий профилактики, для чего следует изучать факторы риска в целом и с акцентом внимания на управляемые.

С 2006 по 2010 гг. в Беларуси заболеваемость несовершеннолетних наркологическими расстройствами выросла на 5 % — с 963,5 до 1011,2 случая на 10 тыс. детей. На 1 октября 2011 г. под наблюдением врачей-наркологов находилось 16 814 несовершеннолетних, употребляющих алкоголь, наркотические или токсические вещества. Из них от наркотической зависимости страдали 5 человек, алкогольной — 23, токсической — 35. Алкоголь «с вредом для здоровья» потребляли 16 256 человек, токсические вещества — 440, наркотические — 55 [5].

Нужно отметить, что рост алкоголизации и наркотизации подростков особенно губительно влияет на несформировавшийся организм, постепенно разрушая его. От злоупотребления психоактивными веществами в молодежной среде страдает

не только общество, но, в первую очередь, под угрозу ставится подрастающее поколение: дети, подростки, молодежь, а также здоровье будущих матерей.

Формируясь в детском и подростковом возрасте, эти факторы риска продолжают воздействовать в зрелом возрасте, внося свой вклад в общее ухудшение здоровья, затрудняют получение хорошего образования, приводят к отрицательным социальным последствиям [4, 6, 9].

Таким образом, наносится большой урон обществу, его культурным, материальным и духовным ценностям.

### Материалы и метод

Исследование проводилось в 1–11 классах школ г. Гомеля. Выборочную совокупность составили 1278 учащихся, из них 620 девочек и 658 мальчиков в возрасте от 6 до 18 лет. Авторами была разработана специальная анкета на основе рекомендаций и международной программы ВОЗ. Методом анкетирования была изучена распространенность курения, употребления спиртных напитков, наркотических средств среди школьников. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

### Результаты и обсуждение

Курение является одним из ведущих факторов риска, способствующих формированию хронических неинфекционных заболеваний. В результате исследования было установлено, что приобщены к курению 1,3 % детей 3–4 классов.

98,7 % респондентов — некурящие дети. 95,3 % респондентов начальных классов не курят, так как считают, что «курение вредно для здоровья». 34,5 % детей не курят, так как не курят их родители и 33,6 % — так как берут пример с некурящих друзей. Следует отметить, что у 60 % школьников вторых классов друзья не курят, а у детей первых классов процент некурящих друзей составляет 11,1 % ( $\chi^2 = 42,424$ ,  $p < 0,001$ ). 47,4 % учащихся вторых классов не курят, так как считают, что курение не модно ( $\chi^2 = 35,068$ ,  $p < 0,001$ ).

18,1 % детей начальных классов считают, что мотивом их некурения послужило влияние рекламы о вреде курения ( $\chi^2 = 17,311$ ,  $p < 0,05$ ).

Наибольший удельный вес опрошенных, мотивом у которых является «беспокойство о своем здоровье», был выявлен в четвертых классах (84 %). Учащиеся первых классов составляют меньший процент по данной мотивации (44,4%;  $\chi^2 = 25,514$ ,  $p < 0,001$ ).

В среднем школьном возрасте пробовали курить 19,5 % детей. Необходимо отметить, что если в пятом классе пробовали курить 2,4 % школьников, то в восьмом уже 33,3 % ( $\chi^2 = 55,075$ ,  $p < 0,001$ ). Нами было выявлено, что с возрастом в 1,5 раза уменьшился удельный вес детей, не пробовавших курить (с 97,6 %, до 66,7 %,  $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1 — Опыт первой сигареты в среднем школьном возрасте (%)

Курение	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Да	2,4	4,8	6,0	5,1	32,2	14,9	33,3**	33,3**	19,5	16,2
Нет	97,6**	95,2**	94,0	94,9	67,8	85,1	66,7	66,7	80,5	83,8

\*\* Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,001$ )

На заданный вопрос: «Куришь ли ты сейчас?» был получен положительный ответ 5,4 % респондентов, однако 4,7 % учащихся хотят бросить курить. 5,4 % детей хотят бросить курить, так как курение наносит вред их здоровью. Причем 13,8 % учащихся восьмых классов более осознанно относятся к своему здоровью ( $\chi^2 = 29,097$ ,  $p < 0,001$ ). Хотят бросить курить, так как у них ухудшилось здоровье, 4,2 % опрошенных. Вместе с тем, если по данному показателю наименьший удельный вес детей был выявлен в 7 классах, то в 8 — он составляет 8,7 % ( $\chi^2 = 11,506$ ,  $p < 0,05$ ). 2,1 % детей предпочитают бросить курить, так как наблюдают недовольство родителей. Недовольство учителей отметили 1,2 % опрошенных. 54 % школьников отрицают курение.

Проводимая на государственном уровне работа по контролю за курением закрепила в сознании детей информацию, что курение вредит здоровью. Эту точку зрения разделяют 75,1 % респондентов, причем их наибольший удельный

вес был выявлен в 6 классах ( $\chi^2 = 8,499$ ,  $p < 0,05$ ). 64,1 % учащихся беспокоятся о своем здоровье. Информированность детей о вреде табачного курения следует рассматривать как позитивный показатель. В то же время их знания могут быть поверхностными и не отражать сути вреда курения. 17,4 % респондентов мотивируют отказ от курения тем, что не курят их друзья. Некурящие родители являются примером для 18,8 % опрошенных. 17,6 % детей считают, что курение не модно. 4,7 % респондентов не знают, что явилось мотивом их некурения. Следует отметить, что если наименьший удельный вес таких детей был выявлен в седьмых классах (2,3 %), то в восьмых данный показатель составляет 8,7 % ( $\chi^2 = 15,571$ ,  $p < 0,05$ ).

Интересно, что удельный вес некурящих детей с возрастом резко увеличился (с 2,4 до 78,3 %;  $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ), (таблица 2).

Ответы на вопрос: «Сколько лет тебе было, когда ты попробовал первую сигарету?» — приведены в таблице 3.

Таблица 2 — Курение в среднем школьном возрасте (%)

Курение	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Курю иногда	0	0	2,6	0,9	8,0**	3,4	5,8	6,5**	4,2	3,1
Курю постоянно	0	0	0	0	1,1	0	2,9	6,5**	1,2	2,1
Не курю	2,4	7,1	49,6	4,3	71,3	57,5	78,3**	81,2**	54,0	40,6

\*\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,001$ )

Таблица 3 — Возраст, на который приходится опыт курения первой сигареты у детей среднего школьного возраста (%)

Возраст	5 класс, n = 84		6 класс, n = 117		7 класс, n = 87		8 класс, n = 138		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Не помню	2,4	0	0	0,9	2,3	2,3	0,7	0,7	1,2	0,9
5 лет	0	0	1,7	0	0	0	0,7	2,2	0,7	0,7
6 лет	0	0	0	0	2,3	1,1	3,6	1,4	1,6	0,7
7 лет	0	0	0	0	1,1	0	0	2,9	0,2	0,9
8 лет	0	3,6	0	0,9	8,0**	1,1	4,3	2,9	3,1	2,1
9 лет	0	0	0	0	1,1	0	2,2	0,7	0,9	0,2
10 лет	0	1,2	0,9	2,6	5,7**	2,3	2,9	4,3	2,3	2,8
11 лет	0	0	2,6	0	3,4	4,6	3,6	3,6	2,6	2,1
12 лет	0	0	0,9	0	6,9**	2,3	4,3	7,2	3,1	2,8
13 лет	0	0	0	0	1,1	0	5,1**	4,3	1,9	1,4
14 лет	0	0	0	0	0	0	5,8**	2,9	1,9	0,9

\*\*Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,001$ )

Основными мотивами курения респонденты отметили: «сильный стресс» (4,5 %) и «интерес, любопытство» (3,5 %). Вместе с тем, если наименьший удельный вес детей, которые назвали мотивом курения сильный стресс, был установлен в шестых классах, то в восьмом данный показатель составляет 8 % ( $\chi^2 = 9,239$ ,  $p < 0,05$ ). Если в седьмых классах 9,2 % детей указали мотивом курения интерес, любопытство, то в шестых такое мнение разделяют только 0,9 % учащихся ( $\chi^2 = 14,038$ ,  $p < 0,05$ ).

2,8 % детей ответили, что на начало их курения повлиял пример друзей, 1,6 % учащихся — пример родителей. Причем наибольший удельный вес таких детей был установлен в 7 классах (6,9 %,  $\chi^2 = 12,297$ ,  $\chi^2 = 18,934$   $p < 0,05$ ).

«Желание понравиться кому-то» отметили как мотивацию для начала курения 1,2 % учащихся.

Среди учащихся старшего школьного возраста, по результатам проведенного исследования, показатели распространенности курения выглядят следующим образом: курят постоянно — 11,5 %, иногда — 26,1 %, курили, но бросили — 25,1 %, никогда не пробовали курить — 37,3 %. Число некурящих подростков составляет 37,3 %. Первый опыт курения среди старшеклассников приходится на 7-летний возраст.

41,5 % учащихся 11 классов ответили, что мотивом курения для них послужили интерес и любопытство, в 9 классах эту причину назвали 26,8 % ( $\chi^2 = 7,914$ ,  $p < 0,05$ ). Между выявленными различиями была установлена корреляционная зависимость ( $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). В 3 раза увеличился удельный вес подростков, мотивом курения для которых стал сильный стресс (с 13,4 до 39,4 %;  $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). Причем девочки достоверно чаще начинали курить по этой причине, чем мальчики (соответственно, 35,9 и 23,6 %;  $\chi^2 = 7,710$ ,  $p < 0,05$ ).

14,3 % старшеклассников считают, что началом их курения послужило влияние друзей и 2,1 % — пример взрослых. Следует подчеркнуть, если наибольший удельный вес детей, поддавшихся влиянию друзей, был выявлен в десятых классах (25,5 %), то в девятом данный показатель составил наименьший процент (3,1 %,  $\chi^2 = 29,486$ ,  $p < 0,001$ ).

Влияние сверстников стало причиной курения у 1,6 % учащихся старшего школьного возраста, 5,4 % закурили из-за желания казаться взрослыми, 2,1 % учащейся молодежи надеялись таким образом похудеть. А у 21,8 % — просто было «много свободного времени», что, кстати, составляет наибольший удельный вес среди старшеклассников ( $\chi^2 = 31,389$ ,  $p < 0,001$ ). Также необходимо подчеркнуть, что с увеличением года обучения растет процент учащихся, связывающих свое курение с появлением свободного времени ( $r = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). 12,1 % десятиклассников считают, что они начали курить из-за недостатка знаний о вреде никотина, в девятом классах эту причину назвали только 3,1 % ( $\chi^2 = 10,048$ ,  $p < 0,05$ ), причем среди мальчиков ее удельный вес выше, чем среди девочек ( $\chi^2 = 26,196$ ,  $p < 0,001$ ).

На начало курения 4,5 % учащихся 9–11 классов повлияло кино, реклама, причем в большей степени — на учащихся 11 классов, чем на 9-классников (соответственно, 9,2 и 1,3 %,  $\chi^2 = 11,597$ ,  $p < 0,05$ ). Интересно, что мальчики достоверно чаще подвергаются данному влиянию, чем девочки (8,6 и 0 % соответственно,  $\chi^2 = 18,621$ ,  $p < 0,001$ ).

Стремление выглядеть «круто» стало причиной курения у 3,1 % опрошенных, причем одиннадцатиклассники с данной мотивацией составляют наибольший удельный вес среди учащихся старшего школьного возраста (6,3 %,  $\chi^2 = 10,130$ ,  $p < 0,05$ ).

36,4 % учащихся не курят, так как знают, что курение вредно для здоровья. Необходимо отметить, что данный показатель к 11 классу уменьшился в 2,3 раза (с 55,9 до 24,65 %;  $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Считают, что курение «не модно», 8,9 % респондентов. Вместе с тем, если наибольший процент таких детей был выявлен в 9 классах (14,2 %), то в 11 классах данный показатель составил только 5,6 % ( $\chi^2 = 6,516$ ,  $p < 0,05$ ).

6,1 % детей старшего школьного возраста отказались от курения, так как не курят их друзья, 9,9 % — так как не курят их родители. 26,8 % учащихся отказались от курения, потому что хотят выглядеть здоровыми и красивыми. Необходимо подчеркнуть, что удельный вес детей с дан-

ной мотивации уменьшился к 11 классу в 3,2 раза (с 43,3 до 13,4 %;  $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Распространенность употребления алкоголя в молодежной среде является одной из самых тревожных и опасных социальных проблем нашего времени. Особенно тревожный фактор — их раннее приобщение и быстрое привыкание к спиртному. Нами было установлено, что 24,5 % детей начальных классов уже пробовали спиртные напитки. Впервые употребили спиртные напитки в 1 классе 25,9 % респондентов, во 2 — 20 %, в 3 — 25,5 %, в 4 — 26,4 %.

Отмечается значительное омоложение первого опыта приема спиртного (таблица 4).

Таблица 4 — Возраст, на который приходится первый опыт употребления алкоголя у школьников начальных классов (%)

Возраст	1 класс, n = 27		2 класс, n = 95		3 класс, n = 141		4 класс, n = 163		Всего, n = 426	
	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.	осн.	кон.
Не употребляли	77,8	66,7	80,0	84,2	74,5	87,9**	74,2	64,4	75,8	76,8
5 лет	7,4	7,4**	2,1	1,1	2,8	0	3,1	5,5	3,1	2,8
6 лет	14,8	14,8**	6,3	5,3	7,1	3,5	4,3	4,3	6,3	4,9
7 лет	0	11,1**	6,3	4,2	7,1	2,8	3,1	9,8	4,9	6,3
8 лет	0	0	5,3	5,3	5,7	5,0	6,7	8,0**	5,6	5,9
9 лет	0	0	0	0	2,8	0,7	6,1	5,5	3,3	2,3
10 лет	0	0	0	0	0	0	2,5	2,5	0,9	0,9

\*\* Различия по классам статистически достоверны ( $p < 0,001$ )

По возрасту первого опыта употребления спиртных напитков учащимися начальных классов в основной группе достоверных различий не выявлено, но удельный вес мальчиков выше, чем девочек (соответственно, 29,7 и 15,7 %;  $\chi^2 = 11,566$ ,  $p < 0,001$ ).

50,5 % детей среднего школьного возраста пробовали спиртные напитки, при этом следует отметить, что в 5 классе таковых было 36,9 %, а в 8 уже 68,1 % ( $\chi^2 = 54,455$ ,  $p < 0,001$ ). Нами было установлено, что 63,1 % учащихся 5 классов не пробовали спиртные напитки, но к 8 году обучения данный показатель снизился и составляет 31,9 % ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,01$ ).

Анкетирование показало, что первый опыт как курения, так и употребления спиртных напитков приходится на пятилетний возраст, что вызывает серьезное беспокойство.

Наибольший процент детей, пробовавших спиртные напитки, приходится на возраст от 10 до 12 лет (соответственно, 9,4, 8 и 7,0 %;  $\chi^2 = 161,023$ ,  $p < 0,001$ ). Причем девочки достоверно чаще пробуют спиртные напитки, чем мальчики (55,1 и 45,7 % соответственно,  $\chi^2 = 3,746$ ,  $p < 0,05$ ).

Ежедневно употребляют энергетические напитки 1,6 % старшеклассников, несколько раз в неделю — 8 % опрошенных, несколько

раз в месяц — 15,3 %, несколько раз в год — 21,8 % респондентов. Отказались от употребления энергетических напитков 53,3 % школьников. Нами были установлены различия по употреблению данных напитков в зависимости от пола ( $\chi^2 = 13,178$ ,  $p < 0,05$ ): мальчики достоверно чаще употребляют энергетические напитки несколько раз в месяц и несколько раз в год (соответственно 18,2 и 25 %), а девочки — ежедневно и несколько раз в неделю (2,4 и 11,7 %).

Установлены существенные различия в употреблении пива учащимися 9–11 классов ( $\chi^2 = 92,352$ ,  $p < 0,001$ ): 1,6 % употребляют его ежедневно, 8 % — несколько раз в неделю. При этом, если наименьший удельный вес по этому показателю составляют учащиеся 9 классов (2,4 %), то в 11 классах он наибольший (12,7 %). По частоте употребления пива несколько раз в месяц учащиеся 10 классов занимают лидирующее положение (43,3 %), а наименьший удельный вес — у школьников 9 классов: 10,3 %. 32,9 % старшеклассников употребляют пиво несколько раз в год. Подчеркнем, что среди них 28,6 % — это учащиеся 9 классов, а 45,8 % — 11 классов. Следует отметить, что удельный вес детей, не употребляющих пиво, уменьшился к 11 классу в 3,6 раза (с 55,6 до 15,5 %,  $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Также были выявлены различия по упот-

реблению пива в зависимости от пола ( $\chi^2 = 27,229$ ,  $p < 0,001$ ). Мальчики ежедневно достоверно чаще употребляют пиво, чем девочки (соответственно, 3,2 и 0 %). Также мальчики чаще употребляют пиво несколько раз в неделю и несколько раз в год (11 и 37,4 % соответственно), а девочки опережают их в употреблении пива несколько раз в месяц (36,4 %).

В употреблении вина и крепких алкогольных напитков учащимися 9–11 классов также были выявлены определенные различия ( $\chi^2 = 39,837$ ;  $\chi^2 = 31,621$ ,  $p < 0,001$ ). Ежедневно употребляют вина 0,2 % старшеклассников, несколько раз в неделю — 1,2 %, а 22,5 % учащихся 11 классов употребляют его несколько раз в месяц, что составляет наибольший удельный вес среди детей старшего школьного возраста, у 9-классников данный показатель — 7,9 %. При этом девочки достоверно чаще употребляют вино несколько раз в месяц, чем мальчики (19,9 и 10,9 % соответственно,  $\chi^2 = 43,624$ ,  $p < 0,001$ ). Наименьший удельный вес по употреблению вина несколько раз в год был установлен у учащихся 9 классов (29,9 %), наибольший — 11 классов (51,4 %). Отметим, что девочки составили наибольший удельный вес по частоте потребления (53,4 %), чем мальчики (30,9 %,  $\chi^2 = 43,624$ ,  $p < 0,001$ ). Учащиеся 9 классов чаще отказываются от употребления вина, чем школьники 11 классов (соответственно, 59,1 и 25,4 %).

0,5 % учащихся 9–11 классов ежедневно употребляют крепкие алкогольные напитки, 2,1 — несколько раз в неделю. 16,9 % одиннадцатиклассников употребляют крепкие алкогольные напитки несколько раз в месяц, что составляет наибольший удельный вес среди детей старшего школьного возраста. Наименьший удельный вес по данному показателю — у школьников 9 классов (9,4%). 21,1 % учащейся молодежи употребляют крепкие алкогольные напитки несколько раз в год. Причем, если в 9 классах данный показатель составлял 9,4 %, то в 11 — уже 26,8 %. Следует отметить, что 78 % учащихся 9 классов не употребляют крепкие алкогольные напитки, но к 11 классу данный показатель уменьшается и составляет 52,1 %.

Пробовали наркотические, токсические вещества в 9 классе 16,5 %, в 10 классе — 22,9 %, в 11 — 13,4 % опрошенных.

### Заключение

Результаты анализа поведенческих факторов риска среди учащихся показали следующее:

1. Приобщены к курению 1,3 % детей 3–4 классов.

2. Удельный вес детей, пробовавших курить, в среднем школьном возрасте с годами вырос в 14 раз (с 2,4 до 33,3 %;  $\chi^2 = 55,075$ ,  $p < 0,001$ ). Продолжают курить 5,4 % детей. В старшем школьном возрасте курят 37,6 % учащихся.

3. У детей среднего и старшего школьного возраста были установлены основные мотивы курения: «сильный стресс», «интерес, любопытство» и «пример и влияние друзей».

4. 24,5 % детей начальных классов пробовали спиртные напитки. Причем, удельный вес мальчиков по этому показателю выше, чем у девочек (соответственно, 29,7 и 15,7 %;  $\chi^2 = 11,566$ ,  $p < 0,001$ ).

5. В среднем школьном возрасте в 2 раза увеличился удельный вес детей, пробовавших спиртные напитки (с 36,9 до 68,1 %;  $\chi^2 = 54,455$   $p < 0,001$ ). Причем девочки достоверно чаще пробуют спиртные напитки, чем мальчики (55,1 и 45,7 % соответственно,  $\chi^2 = 3,746$   $p < 0,05$ ). Наибольший процент детей, пробовавших спиртные напитки в среднем школьном возрасте, приходится на 10–12 лет (соответственно, 9,4, 8,0 и 7,0 %;  $\chi^2 = 161,023$ ,  $p < 0,001$ ).

6. Первый опыт употребления спиртных напитков среди детей младшего и среднего школьного возраста происходит в 5 лет, старшего школьного возраста — в 7 лет.

7. Ежедневно употребляют энергетические напитки и пиво 1,6 % детей старшего школьного возраста, вино — 0,2 %, крепкие алкогольные напитки — 0,5 % старшеклассников.

8. Несколько раз в неделю употребляют пиво и энергетические напитки 8 % опрошенных, вино — 1,2 %, крепкие алкогольные напитки — 2,1 % школьников.

9. Несколько раз в месяц употребляют энергетические напитки 15,3 % учащейся молодежи, пиво — 27,1 % опрошенных, вино — 15,3 %, крепкие алкогольные напитки — 13,8 % школьников.

10. Пробовали наркотические, токсические вещества в 9 классе 16,5 %, в 10 — 22,9 %, в 11 — 13,4 % школьников. В среднем данный показатель составляет 17,6 %.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости активизации работы школьных психологов и социальных педагогов по раннему выявлению детей с проблемным поведением и неблагополучных семей для своевременного вмешательства на уровне школы и семьи. Одновременно полученные данные указывают на необходимость систематического проведения воспитательной и образовательной работы среди детей и подростков и с их семьями по формированию здорового образа жизни и навыков противостояния употреблению психоактивных веществ, начиная с младшего школьного возраста, с оценкой эффективности проводимых мероприятий.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов, М. В российских школах не осталось здоровых выпускников / М. Давыдов // Информационный Центр Правительства Москвы [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: [http://www.school-city.by/index.php?option=com\\_content&task=view&id=9337&Itemid=3](http://www.school-city.by/index.php?option=com_content&task=view&id=9337&Itemid=3). — Дата доступа: 21.08.07.



2. Динамика факторов риска среди подростков / О. К. Лосева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. мед. наук. — 2001. — № 5. — С. 26–27.

3. Оценка информированности педиатров о факторах формирующих здоровье детей Крайнего Севера / С. А. Токарев [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. Мед. наук. — 2007. — № 3. — С. 29–30.

4. Особенности поведенческих рисков, связанных со здоровьем, среди подростков трех регионов РФ / В. Н. Касаткин [и др.] // Школа здоровья. Сер. мед. наук. — 2000. — № 3. — С. 5–15.

5. Осипчик, С. Белорусских школьников будут тестировать на наркотики / С. Осипчик // Информационный портал газеты «Светлогорский бизнес» [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.sv-biznes.info/allnews/54589/>. — Дата доступа: 29.03.12.

6. Скворцова, Е. С. О некоторых факторах риска здоровья подростков и организации их мониторинга в Российской Федерации / Е. С. Скворцова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. мед. наук. — 1998. — № 4. — С. 20–24.

7. Сухарев, А. Г. Научное обоснование системы социально-гигиенического мониторинга детского и подросткового населения / А. Г. Сухарев // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. Сер. мед. наук. — 1999. — № 1. — С. 11–14.

8. Швецова, Л. Факторы, влияющие на состояние психического здоровья школьников / Л. Швецова // Библиотека статей о здоровом образе жизни [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://besthealth.spb.ru/?p=32>. — Дата доступа: 08.12.07.

9. Усанова, Е. П. Современные подходы к формированию здоровья детей в образовательных учреждениях / Е. П. Усанова // Школа здоровья. Сер. мед. наук. — 1998. — № 3-4. — С. 81-87.

Поступила 10.05.2012

УДК 613.1:546.265.1:612.119

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДИОКСИДА СЕРЫ НА ГЕМОПОЭТИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

М. А. Чайковская<sup>1</sup>, С. В. Гончаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель

*Цель:* изучить влияние диоксида серы на гемопоэтическую систему белых мышей линии Af.

*Материал и методы.* Объект исследования — белые мыши линии Af (возраст 2,5–3 мес.) массой 22–28 г. Ингаляционное воздействие диоксида серы (SO<sub>2</sub>) проводилось на установке УИН-2М в течение 2 ч. Концентрация газа в камере составляла C<sub>SO<sub>2</sub></sub> = 5 мг/м<sup>3</sup>. Изучены морфометрические параметры органов системы эритронов у мышей линии Af после 2-часовой ингаляции SO<sub>2</sub>. Методами исследования была гематологические, биохимические, иммунологические, статистические.

*Результаты.* Диоксид серы статистически значимо не влияет на массу печени и легких. Масса селезенки на 7 сутки после ингаляции SO<sub>2</sub> не отличается от контроля, а к 14 суткам статистически значимо снижается на 18 %. При ингаляционном воздействии SO<sub>2</sub> на мышей уровень MetHb к 7–14 суткам значимо не отличается от контроля (имеет тенденцию к повышению на ~ 10 %). При действия SO<sub>2</sub> на 4 сутки изменений со стороны НМГО не происходит, а на 7 — реакция значимо ускорена по параметру t<sub>1/2</sub> на 20 %. К 14 суткам данная тенденция сохраняется и, помимо уменьшения лаг-фазы, ускорение реакции происходит и за счет увеличения C<sub>Met/T</sub>, но без значимых различий.

*Заключение.* Проведенное исследование показало, что диоксид серы при данной концентрации вызывает незначительные изменения со стороны гемопоэтической системы. Выраженность изменений зависит от концентрации и времени воздействия данного поллютанта.

**Ключевые слова:** диоксид серы, белые мыши линии Af, метгемоглобин, нитрит натрия.

## EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF SULFUR DIOXIDE AFFECT ON HAEMOPOETIC SYSTEM

M. A. Chaikovskaya<sup>1</sup>, S. V. Goncharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Belarus

<sup>2</sup>Institute of Radiobiology, National Academy of Sciences, Gomel, Belarus

*Objective:* to study the effect of sulfur dioxide on haemopoetic system of Af line white mice.

*Material and methods.* The object of the study is Af white mice (2,5–3 months) with mass of 22–28 g. The inhalation of sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) was conducted on the facility UIN-2M for 2 hours with the concentration of gas in the chamber S<sub>SO<sub>2</sub></sub> of 5 mg/m<sup>3</sup>. The morphometric parameters of erythron system were studied in the Af mice after the 2-hour SO<sub>2</sub> inhalation. The methods of the study included hematologic, biochemical, immunological, and statistical.

*Results.* Sulfur dioxide does not significantly affect liver and lungs mass. Spleen mass after SO<sub>2</sub> inhalation did not differ from the control one on day 7, and on day 14 it significantly reduced by 18 %. MetHb level to days 7–14 after the SO<sub>2</sub> inhalation on the mice was not significantly different from the control one (it had a tendency to increase by ~ 10 %). After the SO<sub>2</sub> effect on day 4 there were no NMGO changes, but on day 7 the reaction was significantly accelerated by the parameter t<sub>1/2</sub> by 20 %. By day 14 this trend persisted, in addition to reducing the lag phase, the acceleration of the reaction occurred at the expense of S<sub>Met/T</sub> increase, but without any significant differences.

*Conclusion.* The carried out research showed that sulfur dioxide at the given concentration caused slight changes in haemopoietic system. The magnitude of the changes depended on the concentration and exposure time of the pollutant.

**Key words:** sulfur dioxid, AF line white mice, methemoglobin, sodium nitrite.

**Введение**

Одним из приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха является диоксид серы. В 2009 г. произошло резкое увеличение валовых выбросов данного соединения (за счет выбросов от стационарных источников) в Республике Беларусь. В целом за последние 5 лет выбросы  $\text{SO}_2$  увеличились в 1,9 раза. Выбросы диоксида серы в расчете на единицу территории страны увеличились на 89 %, в расчете на душу населения — на 94 %. По распределению плотности выбросов оксидов серы Гомельская область является одной из ведущих в стране. Так, максимальная плотность выбросов  $\text{SO}_2$  отмечается в Витебской области ( $1,1 \text{ т/км}^2$ ), далее идут Минская и Гомельская области ( $0,7\text{--}0,9 \text{ т/км}^2$ ) [1].

Время жизни  $\text{SO}_2$  в атмосфере 4 сут., концентрации его могут колебаться от  $0,02$  до  $15,0 \text{ мкг/м}^3$ . Диоксид серы является раздражающим газом, который может вызвать спазм бронхов, особенно при физической нагрузке или у больных бронхиальной астмой. Кроме того, он способствует нарушению мукоцилиарного клиренса и усилению бронхоспастического эффекта, вызываемого  $\text{O}_3$  и холодным воздухом. Эффект обусловлен раздражением холинэргических рецепторов и повышением активности тучных клеток, то есть нервным и воспалительным механизмами. Серная кислота в атмосфере сорбируется на ультрамелких частицах оксидов металлов. Такие частицы могут проникать глубоко в легкие и вызывать в критических зонах значительные физиологические, биохимические и морфологические изменения с повреждением эпителиальных и эндотелиальных клеток и нарушением диффузионной способности [2].

При исследовании длительного воздействия диоксида серы крысы подвергали воздействию в концентрациях  $0,1$ ,  $0,5$  и  $1,5 \text{ мг/м}^3$  в течение 96 дней. Гистологическое исследование выявило интерстициальную пневмонию, бронхит, трахеит и перибронхит после воздействия двух высших концентраций [3]. Хроническое ингаляционное воздействие диоксида серы в концентрации  $0,01 \text{ мг/м}^3$  вызывает увеличение уровня общих фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости, в основе которого лежит раздражение эпителиальных структур в нижних дыхательных путях, ответом на которое, в частности, может быть стимуляция сурфактантстимулирующего аппарата, что носит компенсаторный характер.

Ряд исследований был посвящен изучению действия диоксида серы в сочетании с другими агентами. Так, крысы в течение 65 дней круглосуточно подвергали воздействию диоксида серы в концентрации  $4,86 \text{ мг/м}^3$  в смеси с аэрозолем серной кислоты в концентрации  $1 \text{ мг/м}^3$ . Имела место суммация эффектов (гистопатологические изменения в альвеолярной ткани),

вызываемых изолированным воздействием каждого из загрязняющих веществ [4]. Различные аэрозоли металлов, в том числе растворимые соли двухвалентного железа, марганца и ванадия могут катализировать окисление диоксида серы. Суммация эффекта у белых крыс обнаружена при совместном воздействии диоксида серы в концентрации  $0,15 \text{ мг/м}^3$  и диоксида азота в концентрации  $0,1 \text{ мг/м}^3$  в течение 3-месячного периода.

Значительные колебания результатов экспериментов на животных отражают различия чувствительности отдельных видов, уровней воздействия (в основном высокие, на порядок превышающие ПДД) и методов, использованных для оценки эффектов. Следует подчеркнуть, что экстраполяция этих результатов с животных на человека значительно затруднена, но тем не менее эти данные дают некоторое представление о возможных механизмах действия и реакциях, которые могут наблюдаться.

Исследования воздействия диоксида серы на население были проведены на основе как кратковременных, так и длительных воздействий и касались изменения показателей смертности и заболеваемости. Об увеличении смертности при комбинированных воздействиях сообщалось в связи с эпизодами высокого загрязнения при средних 24-часовых концентрациях для диоксида серы порядка  $0,5 \text{ мг/м}^3$  [5].

**Цель исследования**

Экспериментальное изучение действия диоксида серы на гемопозитивную систему.

**Материалы и методы**

Объектом исследования служили белые мыши линии Af (возраст  $2,5\text{--}3$  мес.) массой  $22\text{--}28$  г, которые содержались на стандартной диете в виварии г. Минска. Часть мышей использовалась для снятия фоновых показателей и оценки их реакции к действию данного поллютанта. Аналогичные действия в соответствии со сроками проводили с животными, находившимися в виварии г. Минска.

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 г., согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

Ингаляционное воздействие диоксидом серы (SO<sub>2</sub>) проводилось на установке УИН-2М в течение 2 ч. Концентрация газа в камере составляла C<sub>SO<sub>2</sub></sub> = 5 мг/м<sup>3</sup>.

Проводилось изучение морфометрических параметров органов системы эритрона у мышей линии Af после 2-часовой ингаляции SO<sub>2</sub>.

Концентрацию метгемоглобина (MetHb) определяли в отмытых эритроцитах по методу Evellyn-Malloy [6] на спектрофотометре Ultrospec Amersham при λ = 630 нм. Изучение процесса нитритного метгемоглобинообразования (НМГО) проводили по методу Betke [7].

Определяемыми параметрами были: 1) T — время реакции, 2) t<sub>1/2</sub> — время образования 50 % MetHb, 3) t<sub>1/10</sub> — время образования 10 % MetHb (уровень «бессимптомной метгемоглобинемии»), 4) скорость реакции (C/T) — производная концентрации от времени, 5) лаг-фаза (период индукции) — время, определяемое по точке пересечения участка кривой, соответствующей автокаталитической реакции, с прямолинейным участком начала реакции.

Выбор морфофизиологических показателей в качестве тестов для оценки повреждающих воздействий, в частности, индекса селезенки, обусловлен тем, что они являются индикаторами физиологического состояния, позволяющими судить о напряженности обменного баланса в организме в качестве одного из стрессовых маркеров в лабораторных исследованиях [8].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований «Microsoft Excel», «Statistica», 6.0.

**Результаты и обсуждение**

В процессе обработки методик у мышей линии Af определены:

- а) исходные исследуемые показатели системы эритрона: эритроциты — 10,22 ± 0,42 трлн/л; гемоглобин — 138,62 ± 5,81 г/л; метгемоглобин (MetHb) — 0,56–1,79 (1,31 ± 0,42) %; индекс массы селезенки — 464,43 ± 115,73 мг/100 г тела;
- б) кинетические параметры НМГО (таблица 1):

Таблица 1 — Кинетические параметры НМГО у мышей линии Af

№ опыта	T, с	t <sub>1/2</sub> , с	t <sub>1/10</sub> , с	лагфаза, с	C/T, %/с	t <sub>1/2</sub> //T, %	t <sub>1/10</sub> //T, %	лаг-фаза // T, %
1	670,00 ± 51,77	535,50 ± 36,75	371,83 ± 21,13	497,00 ± 39,67	1,11 ± 0,27	80,03 ± 3,60	55,65 ± 3,36	74,35 ± 5,49
2	623,33 ± 34,45	502,83 ± 28,83	399,67 ± 23,97	469,50 ± 29,29	1,18 ± 0,04	80,67 ± 1,23	64,11 ± 1,02	75,31 ± 1,33

Ингаляция мышей диоксидом серы приводит к незначительному уменьшению индекса массы печени во все сроки по сравнению с контролем (таблица 2). Масса селезенки у животных, подвергшихся воздействию SO<sub>2</sub>, к 14 сут-

кам была статистически значимо снижена — на 18 % (рисунок 1). Динамика массы легких относительно массы печени и селезенки носит обратный характер: увеличивается на 5,8 % на 7 сутки и на 22 % — на 14.

Таблица 2 — Индексы массы органов лабораторных мышей линии Af после воздействия SO<sub>2</sub> в течение 2 часов

Группы	Печень <sup>1</sup>	Селезенка <sup>2</sup>	Легкие <sup>2</sup>
7 сутки после заправки			
Контроль	5,59 ± 0,15	449,71 ± 96,80	708,49 ± 85,30
SO <sub>2</sub>	5,21 ± 0,45	420,11 ± 112,89	749,72 ± 101,50
14 сутки после заправки			
Контроль	5,37 ± 0,28	501,76 ± 26,97	816,87 ± 88,77
SO <sub>2</sub>	4,90 ± 0,25	425,73 ± 26,77*	999,47 ± 162,05

Примечание. 1 — единица измерения г/100 г веса животного; 2 — единица измерения мг/100 г веса животного; \* различия достоверны при p ≤ 0,05.

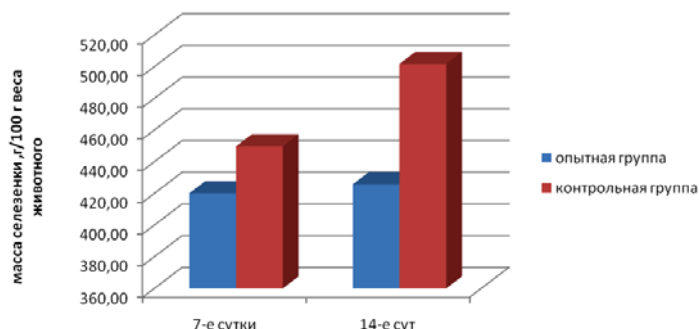


Рисунок 1 — Индекс массы селезенки у мышей линии Af на 7 и 14 сутки

В ходе исследований было изучено состояние Hb по уровню MetHb, а также степень резистентности Hb на добавочное действие нитрита натрия (НМГО).

Результаты показали, что после ингаляции SO<sub>2</sub> у мышей уровень MetHb к 7–14 суткам имел тенденцию к повышению (MetHb повышался на ~ 10 %), но статистически значимых различий между опытной и кон-

трольной группой не обнаружено (таблица 3, рисунок 2).

Изучение кинетики НМГО показало, что у мышей на 4 сутки изменений не происходило, а на 7 — реакция была значимо ускорена по параметру t<sub>1/2</sub> на 20 %. К 14 суткам данная тенденция сохранялась и, помимо уменьшения лаг-фазы, реакция ускорялась и за счет увеличения C<sub>Met</sub>/T, но значимых различий с контролем не отмечалось (рисунок 3).

Таблица 3 — Уровень MetHb (%) у мышей Af на 7–14 сутки после ингаляции SO<sub>2</sub>

Группы		Mean ± S	M
7 сутки после затравки	Контроль	1,14 ± 0,23	1,12
	SO <sub>2</sub>	1,27 ± 0,24	1,23
14 сутки после затравки	Контроль	0,93 ± 0,02	0,94
	SO <sub>2</sub>	1,03 ± 0,20	1,06

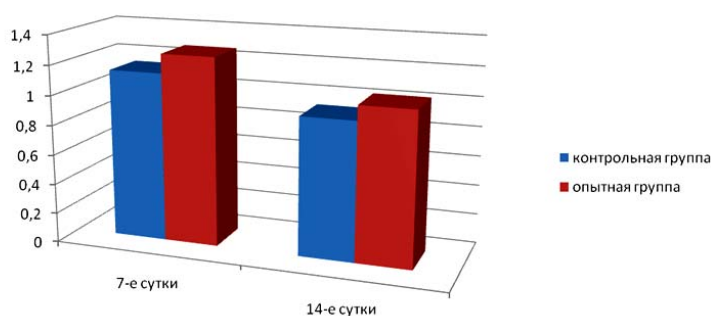


Рисунок 2 — Уровень метгемоглобина у мышей линии Af на 7 и 14 сутки

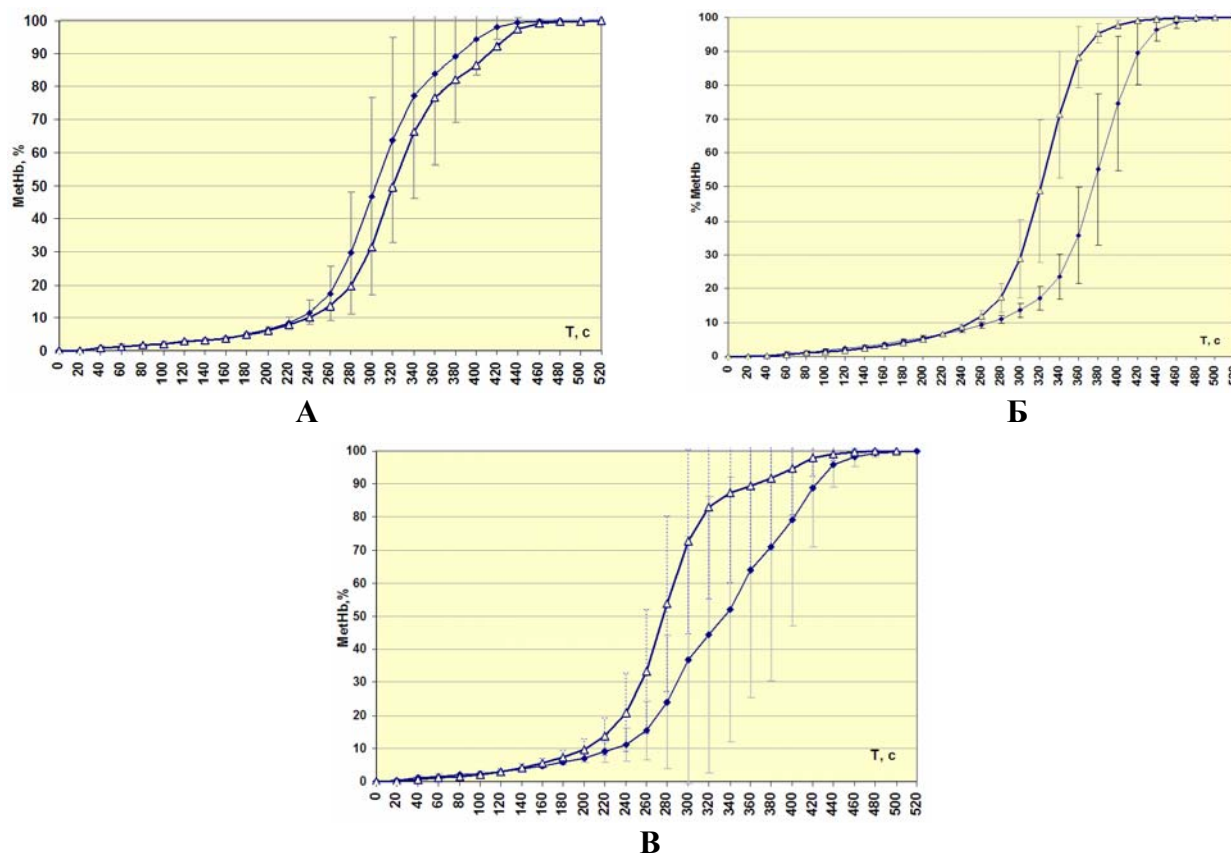


Рисунок 3 — Кинетика НМГО у мышей Af на 4 (А), 7 (Б) и 14 (В) сутки после ингаляции SO<sub>2</sub> (5 мг/м<sup>3</sup>, 2 часа):

◆ — контроль; ▲ — SO<sub>2</sub>.

**Выводы**

1) Диоксид серы статистически значимо не влияет на массу печени и легких. Масса селезенки на 7 сутки после ингаляции SO<sub>2</sub> не отличается от контроля, а к 14-м суткам статистически значимо снижается — на 18 %.

2) При ингаляции SO<sub>2</sub> на мышцей уровень MetHb к 7–14 суткам значимо не отличается от контроля, (имеет тенденцию к повышению на ~ 10 %).

3) При действии SO<sub>2</sub> на 4 сутки изменений со стороны НМГО не происходит, а на 7 реакция значимо ускорена по параметру t<sub>1/2</sub> на 20 %. К 14 суткам данная тенденция сохраняется и, помимо уменьшения лаг-фазы, ускорение реакции происходит и за счет увеличения CMet/T, но без значимых различий.

Проведенное исследование показало, что диоксид серы при данной концентрации вызывает незначительные изменения со стороны гемопозитической системы. Выраженность изменений зависит от концентрации и времени воздействия данного поллютанта.

Исследования проведены при финансовой поддержке Белорусского республиканского

фонда фундаментальных исследований НАН Беларуси (грант БРФФИ № Б11М-031).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Состояние окружающей среды Республики Беларусь: нац. доклад / М-во природ. ресур. и окружающей среды Республики Беларусь, Гос. науч. учр-е «Инс-т природопользования НАН РБ». — Минск: Белтаможсервис, 2010. — С. 14–19.
2. Биличенко, Т. Н. Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения (обзор литературы) / Т. Н. Биличенко // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 94–103.
3. Окислы серы и взвешенные частицы. ВОЗ. Серия «Гигиенические критерии состояния окружающей среды». — Женева, 1982. — Вып. 8. — 131 с.
4. Буштуева, Н. А. Биологическое действие и гигиеническое значение атмосферных загрязнений / Н. А. Буштуева. — М.: Медицина, 1966. — С. 142–172.
5. Human response to controlled levels of sulfur dioxide / I. Andersen [et al.] // Arch. Environ Health. — 1974. — Vol. 28. — P. 31–39.
6. Клинические формы повреждения гемоглобина / М. С. Кушаковский [и др.]. — М.: Медицина, 1968. — 326 с.
7. Betke, K. I. Oxydation menschlicher und tierischer Oxyhaemoglobine durch Kaliumferricyanid / K. I. Betke, I. Greinacher, F. Hecker // Arch. Exp. Path. Pharmac. — 1956. — Vol. 229. — P. 207–213.
8. Выявление тестов для оценки биологических последствий воздействия рентгеновского излучения в малых дозах переменной мощности на животных / М. А. Климович [и др.] // Радиационная биология. Радиозкология. — 2009. — Т. 49, № 4. — С. 473–477.

Поступила 14.05.2012

УДК-614.876.06:621.039.58

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСЧЕТНО-ЭМПИРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СРЕДНИХ НАКОПЛЕННЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ ЧЕРНОБЫЛЬСКИМИ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ**

Л. А. Чунихин<sup>1</sup>, Н. Г. Власова<sup>1</sup>, Д. Н. Дроздов<sup>1</sup>, В. Н. Бортновский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Проведен сравнительный анализ оценок накопленных доз облучения населения, проживающего на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях, по методикам, действующим в Республике Беларусь и Российской Федерации. Выполнена модификация методики, использующейся в Беларуси, на основе инструментальных результатов СИЧ-измерений и ТЛ-дозиметрии. Было показано, что имеются существенные различия в оценках дозы внутреннего облучения, полученных при использовании методик Беларуси и РФ. Сравнение оценок дозы внутреннего облучения, проведенных по методике Беларуси и ее модификации, показало различия, начиная с 1993 г. Оценки дозы внешнего облучения, которые проводились по методике РФ, также отличаются от результатов белорусских методик. Для того, чтобы в полной мере использовать данные Единого регистра, необходимо согласование методов оценки дозы облучения.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, радионуклиды, накопленная доза облучения, цезий-137, Регистр лиц.

**THE COMPARATIVE ANALYSIS OF EMPIRIC-CALCULATED ASSESSMENT METHODS FOR ACCUMULATED DOSES IN POPULATION OF BELARUS RESIDING ON THE CHERNOBYL RADIONUCLIDE CONTAMINATED TERRITORIES**

L. A. Chunikhin<sup>1</sup>, N. G. Vlasova<sup>1</sup>, D. N. Drozdov<sup>1</sup>, V. N. Bortnovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>2</sup>Gomel State Medicine University

The article presents the comparative analysis of assessed accumulated doses in the population residing on the territories contaminated with Chernobyl radionuclides conducted by methods valid in the Republic of Belarus and the Russian Federation. The technique, used in Belarus, was modified on basis of WBC-measurements and TL-

dosimetry. It was shown that there were essential differences in the assessment of internal radiation dose, conducted by Byelorussian and Russian methods. The comparison of the internal dose estimations, conducted according to the method used in Belarus and its modification, showed differences since 1993. The assessments of external doses that were conducted by Russian methods differed from the results of Byelorussian methods. In order to use the United Chernobyl Register data, the methods of the dose assessment have to be coordinated.

Сравнение оценок дозы внутреннего облучения, проведенных по методике Беларуси, и ее модификации, показало различия, начиная с 1993 г. Оценки дозы внешнего облучения, которые проводились по методике РФ, также отличаются от результатов белорусских методик.

**Key words:** Chernobyl nuclear accident, radionuclides, accumulated radiation dose, Caesium-137, Register of persons.

### **Введение**

На территории, загрязненной радиоактивными выпадениями в результате аварии на ЧАЭС, проживало несколько миллионов человек, подвергшихся радиоактивному воздействию в различной степени.

Согласно Постановлению Кабинета Министров Республики Беларусь № 83, в 1993 г. был создан Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий [1]. Регистр способствует повышению качества и эффективности работ по диспансеризации населения, информационному сопровождению лечебно-профилактических мероприятий для снижения возможных отдаленных эффектов облучения, изучению уровня, структуры, динамики и тенденций заболеваемости, выработке рекомендаций по проведению организационно-медицинских мероприятий и реализации специальных программ по изучению медицинских последствий аварии на ЧАЭС.

Дозы облучения определяют основные медико-биологические последствия для пострадавшего от радиационного воздействия населения. Для оценки индивидуализированных доз в России и Беларуси разработаны соответствующие методики реконструкции среднegrupповых и коллективных доз облучения жителей населенных пунктов (НП), расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях [2, 3], причем методический подход к проблеме реконструкции доз постоянно совершенствуется.

Базовой пространственной структурой для реконструкции дозы облучения является отдельный НП с окружающим его ареалом.

Реконструкция дозы опирается в основном на расчетные методы, подкрепляемые результатами инструментальных измерений. При проведении расчетных оценок разделяют источники и пути формирования дозы и периоды развития аварии. По закономерностям формирования период после аварии можно разделить на два принципиально различающихся временных отрезка: 1986 и 1987 гг. и далее.

В 1986 г. характерными путями облучения были: внешнее и внутреннее облучение при прохождении радиоактивного облака, облучение щитовидной железы от поступивших в организм радионуклидов йода, внутреннее облу-

чение организма от поступивших с воздухом, питьевой водой и продуктами питания радионуклидов, главным образом,  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , внешнее облучение от значительного количества  $\gamma$ -излучающих радионуклидов, выпавших на объекты окружающей среды. Период, начинающийся с 1987 г., характеризуется сокращением источников и путей облучения. Источниками внутреннего облучения на долгие годы становятся продукты питания из сельскохозяйственной продукции местного произрастания и местного производства. Содержание в организме радионуклидов, в основном  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$  приобретает равновесный характер, и для оценки дозы облучения на организм используют инструментальные методы: массовые СИЧ-измерения. Впоследствии, после распада всех  $\gamma$ -излучающих радионуклидов, кроме  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$ , для определения дозовых коэффициентов при оценке дозы внешнего облучения в НП различного типа успешно была применена ТЛ-дозиметрия.

### **Цель работы**

Сравнительная оценка средних эффективных накопленных доз облучения жителей НП Республики Беларусь, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, по методикам, действующим в РФ и Республике Беларусь; модификация расчетной методики [2] для верификации результатов расчета данными, полученными при помощи СИЧ- и ТЛД-измерений.

### **Материалы и методы**

Материалами для проведения сравнительных оценок являлись средние эффективные накопленные дозы облучения жителей реперных НП Республики Беларусь для мониторинга дозы. Данные СИЧ-измерений были взяты из банка данных Государственного дозиметрического регистра за период 1987–2008 гг. Информация по плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  была предоставлена Департаментом по гидрометеорологии Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды. Дозовые коэффициенты для НП различного типа были получены по данным ТЛ-дозиметрии [5, 6].

Средняя эффективная накопленная доза облучения жителей НП Республики Беларусь, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, формируется за

счет внешнего облучения всего тела от  $\gamma$ -излучающих радионуклидов, находившихся в радиоактивном облаке и выпавших на почву, и внутреннего облучения от инкорпорированных в организм радионуклидов, в основном,  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$ . Мощность эффективной дозы от  $i$ -го радионуклида радиоактивного облака для взрослого человека рассчитывается при помощи математических выражений, приведенных в работе [2].

Значение суммарной мощности эффективной дозы от всех радионуклидов в период прохождения радиоактивного облака в момент времени  $t$  рассчитывается как:

$$E_i^{ext, h}(t) = \sum_{i=1}^n \dot{E}_i^{ext, h}(t) \quad (1)$$

Дозу внешнего облучения от радиоактивного облака за период его прохождения над НП от  $t_1$  до  $t_2$  оценивают следующим образом:

$$E_i^{ext, h}(\Delta t) = \int_{t_1}^{t_2} \dot{E}_i^{ext, h}(t) dt \quad (2)$$

Мощность экспозиционной дозы от радиоактивных выпадений в предположении экспоненциального распределения активности чернобыльских радионуклидов по глубине почвы оценивали согласно формуле, приведенной в работе [2].

Значение суммарной МЭД получается суммированием по всем  $i$  радионуклидам:

$$\dot{D}(t) = \sum_{i=1}^n \dot{D}_i(t) \quad (3)$$

Мощность эффективной дозы внешнего облучения взрослого жителя НП в момент времени  $t$  определяется формулой:

$$\dot{E}^{ext, h} = PF \times e_{exp} \times \dot{D}(t) \quad (4)$$

где  $\dot{E}^{ext, h}$  — мощность эффективной дозы внутреннего облучения взрослого жителя НП, мЗв/сут;

$PF$  — безразмерный обобщенный коэффициент защищенности взрослого жителя НП, отн. ед.;

$e_{exp}$  — дозовый коэффициент перехода от экспозиционной дозы в воздухе к эффективной дозе в организме взрослого человека, равный  $6,5 \times 10^{-6}$  мЗв/мкР [6];

$\dot{D}(t)$  — мощность экспозиционной дозы, мкР/сут мощность экспозиционной дозы в воздухе на момент  $t$  на территории НП, мкР/сут.

Дозу внешнего облучения взрослого жителя НП определяют интегрированием выражения (4):

$$E^{ext, h}(\Delta t) = \int_{t_1}^{t_2} \dot{E}^{ext, h}(t) dt \quad (5)$$

**Доза внутреннего облучения от радиоцезия в 1986 г.**

Дозу внутреннего облучения взрослого жителя НП рассчитывают через суточное поступление  $i$ -го радионуклида цезия с молоком следующим образом:

$$q_i(t) = K \times C_i(t) \quad (6)$$

где  $q_i$  — величина суточного поступления в момент времени  $t$   $i$ -го нуклида цезия в организм взрослого человека на единицу загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$ , Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ сут;

$K$  — коэффициент увеличения поступления активности с полным рационом, по сравнению с поступлением цезия только с молоком (принимается равным 1,1);

$C_i(t)$  — содержание  $i$ -го нуклида цезия в покое в момент времени  $t$ , нормализованное на плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$ , Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ л.

Содержание  $^{137}\text{Cs}$  в молоке в момент времени  $t$  рассчитывается с помощью модифицированной модели Гарнера [7].

Во втором временном периоде поступление радиоцезия в организм человека определяется на основе почвенных характеристик перехода радионуклидов в сельскохозяйственную продукцию [2].

Динамика содержания радионуклидов цезия в организме взрослого жителя НП определяется, эмпирическим выражением:

$$Q_{\zeta}(t) = ae^{-\lambda_1 t} + be^{-\lambda_2 t} - ce^{-\lambda_{\zeta} t} \quad (7)$$

где  $a, b, c$  — эмпирические константы, зависящие от характеристики преобладающего типа почв в местах проживания людей;

$\lambda_1$  и  $\lambda_2$  — эмпирические постоянные снижения содержания радиоцезия в организме, сут<sup>-1</sup>;

$\lambda_{\zeta}$  — постоянная полувыведения радиоцезия из организма взрослого жителя НП, сут<sup>-1</sup>.

Содержание  $^{134}\text{Cs}$  в организме рассчитывается по содержанию  $^{137}\text{Cs}$  с учетом радиоактивного распада следующим образом:

$$Q_{134}(t) = 0,52 \times Q_{137}(t) \times e^{-(\lambda_{134} - \lambda_{137})t} \quad (8)$$

где  $Q_{134}$  и  $Q_{137}$  — содержание в организме взрослого человека в момент времени  $t$   $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$ , соответственно, Бк.

По величине коэффициентов перехода (КП) радиоцезия из почвы в коровье молоко было выделено 4 основных типа почв для сельских НП: 0,3 Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ л, 0,3–1,0 Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ л, 1,0–5,0 Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ л и более 5,0 Бк  $\times$  м<sup>2</sup>/кБк $\cdot$ л. Все используемые математические выражения для расчета константы приведены в работе [2]. Накопленную дозу облучения жителей НП рассчитывали также по методике, разработанной и действующей в РФ [3]. Основные принципы реконструкции дозы совпадают с приведенными в работе [2]. Основные различия заключаются в трактовании модели Гарнера [7], которую в работе [2] модифицировали с учетом СИЧ-измерений.

**Модификация методики реконструкции накопленных доз**

Модификация методики [2] реконструкции накопленных доз была проведена в русле развития методологических подходов к оценке дозы. В работах [8, 9] было показано, что основным фактором, влияющим на формирова-

ние дозы внутреннего облучения жителей НП, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, является потребление молока и пищевых продуктов леса, особенно грибов. При этом молочный компонент дозы уменьшается вследствие проведенных контрмер и радиационного улучшения пастбищного хозяйства; в то время как уровень загрязнения даров леса практически не меняется. Потребление даров леса жителями сельских НП в значительной степени варьирует в зависимости от урожайности грибов и лесных ягод. В работах [8, 9] выделены основные факторы формирования дозы внутреннего облучения: коэффициенты

перехода из почвы в молоко, кислотность почв, удельная площадь леса в ареале НП. Использование обоснованного в работе [8, 9] методического подхода дало возможность получить кинетику формирования доз внутреннего облучения взрослых жителей загрязненных чернобыльскими радионуклидами НП по результатам СИЧ-измерений для трех регионов, отличающихся по условиям дозоформирования. На рисунке 1 приведены средние по годам значения дозы внутреннего облучения жителей НП, отнесенных к плотности загрязнения территории проживания, для трех регионов: Полесье (регион 1), Центр (регион 2), Северо-восток (регион 3).

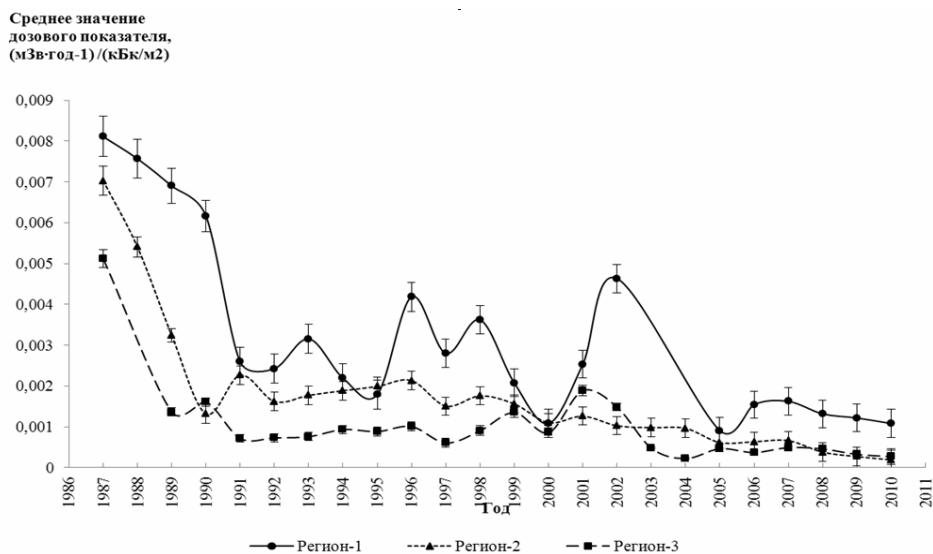


Рисунок 1 – Изменение дозового показателя внутреннего облучения в период 1987–2008 гг. по данным массовых СИЧ-измерений

Для получения средних значений дозовых показателей (доза, деленная на плотность) по всем годам СИЧ-измерений, за исключением 1987, 1988, 2001 гг. был использован «золотой стандарт», то есть выборка представительных по отношению к Каталогу доз-2009 [10] НП по количеству жителей и значению удельной площади леса [8]. Накопленную дозу внутреннего облучения для  $j$ -го региона 1987 г. можно рассчитать по зависимостям изменения дозы, приведенным на рисунке 1 при помощи следующего математического выражения:

$$E_j^{int}(t) = \sum_{i=1}^n \sigma_{ij} \times K_{ij} \quad (9)$$

где  $E_j^{int}$  — накопленная доза внутреннего облучения  $j$ -го региона, мЗв;

$K_{ij}$  — показатель доза на плотность, мЗв  $\times$  м<sup>2</sup>/Ки;

$\sigma_{ij}$  — плотность загрязнения территории НП <sup>137</sup>Cs, Ки/км<sup>2</sup>.

Второй аспект модификации обусловлен внедрением методики оценки средней годовой дозы внешнего облучения в НП различного ти-

па способом индивидуальной ТЛ-дозиметрии, который стали применять в Беларуси и России, начиная с 1991 г. [5].

Такое методологическое развитие оценки дозы внешнего облучения является более прогрессивным по сравнению с оценкой с использованием коэффициентов защиты зданий, так как позволяет определить интегральные дозовые коэффициенты для НП различного типа, которые учитывают реальное поведение жителей НП. На рисунке 2 приведены зависимости изменения коэффициентов внешней дозы во времени, полученные для НП различного типа (село, городской поселок, город) по результатам ТЛД-измерений [4, 5]. Все они с высоким коэффициентом корреляции экспоненциальному спаду с периодом полууменьшения величины коэффициента внешней дозы для села и города — 17,8 года, для городского поселка — 15 лет, что удовлетворительно коррелирует с периодом полууменьшения коэффициента внешней дозы, полученной в работе [11].



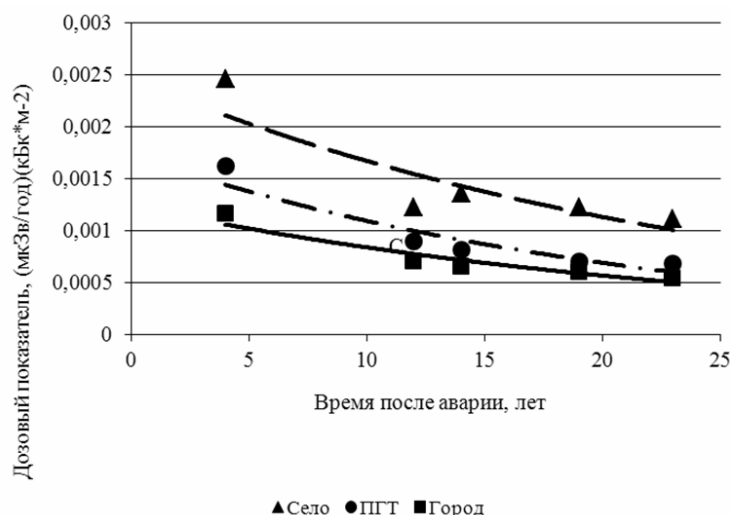


Рисунок 2 – Зависимости изменения дозового показателя во времени для сельских, поселковых и городских НП

Во всех используемых источниках, за исключением работы [4], были приведены средние значения коэффициентов внешней дозы. Приведенные в работе [4] значения предназначались для разработанного Каталога доз 1992 г. и были взяты консервативно на уровне 75 % квантиля распределения. Отношения, полученные в работе [4] значений 75 % квантиля к среднему значению, составляют величину 1,4. При получении аппроксимаций, приведенных на рисунке 2, использовали скорректированные значения коэффициента внешней дозы.

**Результаты и обсуждение**

Расчетные значения были разделены на периоды: 1986 г., 1987–1992 гг., 1993–2008 гг. Это было сделано для удобства сравнений, так как модификация методики, выполненная в 2010 г., относилась к периоду после 1986 г. для расчетов дозы внутреннего облучения и после 1992 г. — дозы внешнего.

Была проведена сравнительная оценка сходимости расчетных значений, получен-

ных по разным методикам, для 3 периодов: 1986 г., 1987–1992 гг., 1993–2008 гг., суммарной накопленной дозы, дозы внутреннего и внешнего облучения. Предварительная оценка характера распределения не позволила использовать параметрические критерии сравнения, поэтому при оценке был использован непараметрический критерий для зависимых выборок Уилкоксона (принятый уровень значимости  $\alpha = 0,05$ ). Результаты парных сравнений приведены в таблице 2.

По данным таблицы 2 видно существенное отличие результатов дозы внутреннего облучения, оцененных по методике РФ, от результатов, полученных по методикам 2002 и 2010 гг. В то же время есть расхождения и между этими методиками по оценке внутренней дозы в периоде 1993–2008 гг., которые проявляются на оценке суммарной дозы.

Аналогичное сравнение было проведено для оценок доз внешнего облучения. Результаты сравнения приведены в таблице 3.

Таблица 2 — Результаты сравнения доз внутреннего облучения, оцененных по различным методикам

Парное сравнение результатов расчета		Достоверная вероятность (p-уровень)			
		1986 г.	1987–1992 гг.	1993–2008 гг.	суммарная доза
Методика 2002	Методика РФ	0,00013	0,00013	0,00013	0,00013
Методика 2002	Модиф. 2010	—	0,794	0,0036	0,007
Модификац.2010	Методика РФ	0,00013	0,00013	0,0002	0,00013

Таблица 3 — Результаты сравнения доз внешнего облучения, оцененных по различным методикам

Парное сравнение результатов расчета		Достоверная вероятность (p-уровень)			
		1986 г.	1987–1992 гг.	1993–2008 гг.	суммарная доза
Методика 2002	Методика РФ	0,00025	0,0002	0,0121	0,00027
Методика 2002	Модиф. 2010	—*	—	—	—
Модиф. 2010	Методика РФ	0,00025	0,0002	0,0049	0,00025

\* Оценка дозы внешнего облучения производилась одинаковым способом.

Различие в оценках дозы, выполненной по методике 2002 г. и модификации 2010 г., обусловлено, главным образом, различиями в оценках дозы внутреннего облучения. При модификации «автоматически» учтены: изменение потребления молока местного производства вследствие колебаний величины молочного стада в личных подсобных хозяйствах, снижение уровня загрязнения молока вследствие проведения контрмер и естественных причин, значительные различия в потреблении грибов и других пищевых продуктов леса вследствие существенных колебаний в урожайности «даров леса». Модификация была проведена на основе представительных выборок большого числа СИЧ-результатов и адекватно отражает реальные процессы формирования дозы внутреннего облучения. Так, региональные отличия в значениях дозовых показателей внутреннего облучения подтверждаются измеренными значениями дозы внутреннего облучения, полученными в НП различных регионов в разные годы.

#### **Заключение**

Проведенные оценки средних эффективных накопленных доз облучения жителей НП Республики Беларусь, расположенных на загрязненных чернобыльскими радионуклидами территориях, выполненные по официальным методикам Республики Беларусь и Российской Федерации за период 1986–2010 гг., выявили существенные различия, что требует уточнения в параметрах расчетных моделей, используемых в представленных методиках, и дополнения расчетных оценок статистически достоверными результатами СИЧ- и ТЛД-измерений.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. О создании Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС: Постановление Совета министров Республики Беларусь № 283 05.05.93 г. — Минск, 1993. — 6 с.
2. Реконструкция среднegrупповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. гл. сан. вр. Республики Беларусь В. И. Ключеновичем 30.06.2002 г. — Минск, 2002. — 41 с.
3. Реконструкция средней накопленной в 1986–2001 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов РФ, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на ЧАЭС в 1986 г. Методические указания МУ 2.6.1.114-02: утв. гл. сан. вр. РФ Г.Г. Онищенко. — М.: Минздрав России, 2002. — 23 с.
4. Определения годовых суммарных эффективных эквивалентных доз облучения населения для контролируемых районов РСФСР, УССР, БССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. гл. сан. вр. СССР А. И. Кондрусевым 28.06.91 г. — М.: Минздрав СССР, 1991. — 11 с.
5. Радиационный мониторинг облучения населения в отдельный период после аварии на ЧАЭС. Отчет по проекту RER19/074 (закл.) / МАГАТЭ. — Вена, Австрия, 2007. — 119 с.
6. ICRP Publication 67. Age-Depended Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides. Part 2. Ingestion Dose Coefficients. Oxford: Pergamon Press, 1993. — 138 p.
7. Савкин, М. А. Распределение индивидуальных и коллективных доз облучения населения Беларуси в первый год после Чернобыльской аварии / М. А. Савкин, А. В. Титов, А. А. Лебедев // Радиация и риск. — М.-Обнинск, 1996. — Вып. 7. — С. 87–113.
8. Власова, Н. Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н. Г. Власова, Д. Н. Дроздов, Л. А. Чунихин // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2009. — № 4. — С. 397–406.
9. Оценка средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территории радиоактивного загрязнения Республики Беларусь, для целей зонирования. Инструкция по применению № 044-0508: утв. 1-м зам. мин. Мин. Здравоохран. РБ Р.А. Часнойть 27.06.08. — Гомель, 2008. — 16 с.
10. Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь / Н. Г. Власова [и др.]; утв. М-стром здравоохранения Республики Беларусь 7.07.2009 г. — Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2009. — 86 с.
11. Optimal Management Routes for the Restoration of Territories Contaminated during and after the Chernobyl Accident: Report for the Contract COSU-CT94-0101 (Final) / European Commission; Sc. Man. G. Frank. — Brussel, 1997. — B76340/95/001064/Mar./C3. — 568 p.

*Поступила 16.03.2012*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются**. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

#### **Уважаемые коллеги!**

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.