

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

№ 1 (35)
Январь-март 2013

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызикив 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

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

Подписано в печать 19.03.2013. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,90. Тираж 200 экз. Заказ 79.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С. А. Гуреев, Д. А. Зиновкин, Н. Г. Шебушев Эндотелиальные прогениторные клетки: участие в ангиогенезе и перспективы использования в аутологической клеточной терапии атеросклеротических поражений сосудов	7
М. Л. Каплан Патологическая извитость сонных артерий: история вопроса, этиология, распространенность, классификация (обзор литературы)	11
И. Ф. Крот, Т. Н. Захаренкова Этиопатогенетические аспекты пролапса тазовых органов. Оптимизация хирургического лечения	16
Д. П. Саливончик Адекватная антитромботическая терапия в аспекте снижения смертности по результатам международных клинических исследований (обзор литературы)	22
А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук Гепатоцитарная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (обзор литературы)	29
Е. К. Солодова, А. Ф. Максименко Гистофизиология органов мочевыделительной системы	35
Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев Биологические аспекты апоптоза (обзор литературы)	39
М. А. Юранова, Д. Ю. Рузанов, И. В. Буйневич Анализ факторов, влияющих на формирование приверженности лечению больных туберкулезом (обзор литературы)	45
С. М. Яковец, Ю. А. Лызикова Медико-биологические аспекты климактерия	51

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Т. В. Алейникова Турбулентность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с желудочковыми аритмиями	58
В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк, Н. В. Чубченко, А. В. Коноваленко, Е. М. Каримов Хирургические осложнения аскаридоза органов брюшной полости	63
Е. В. Анищенко, Е. Л. Красавцев, В. В. Кармазин, С. А. Баранчук, Е. В. Морозова Причины летальных исходов у ВИЧ-экспонированных детей	70
А. В. Беляева, И. С. Дорофеев, А. К. Власенко, В. Б. Сазанов, В. Ю. Афонин Фармакологические эффекты комбинации кандесартана и ресвератрола	74
К. У. Вильчук Роль гомоцистеина и окислительного стресса в патогенезе дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами	78
С. В. Зыблева, П. Д. Новиков Динамика иммунного статуса детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей при проведении иммунореабилитации в периоде ремиссии	82
А. А. Козловский, С. К. Лозовик, Н. А. Покульневич, Е. Г. Зубович Клинико-морфологические особенности течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей, проживающих в гомельском регионе	88

А. Ю. Крылов, С. Л. Ачинович, С. В. Малащенко, Е. Ю. Крылов Фармакоэкономический анализ рациональности использования реактивов для диагностики и лекарственных препаратов для таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей.....	92
И. Ю. Лендина, В. В. Макарецова, Л. А. Мартемьянова Клинико-морфологические особенности инвазивных микозов с поражением нижних дыхательных путей у пациентов с онкогематологической патологией.....	95
Я. Л. Навменова, Т. В. Мохорт Алгоритм скрининга депрессивных переживаний при сахарном диабете 1 типа.....	99
И. А. Однокозов, О. Г. Хоров Гортаноглоточный рефлюкс у пациентов с односторонним парезом гортани после операции на щитовидной железе.....	104

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров, Л. А. Мартемьянова Экспериментальная модель геморрагического шока.....	109
И. Л. Кравцова, Н. Г. Мальцева, А. А. Артишевский Системный анализ структурных компонентов тощей кишки белой крысы при инкорпорации радионуклидов.....	113
Н. И. Штаненко, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов, Е. С. Чиркова Сравнительный анализ функционального состояния спортсменов при тренировке в разных зонах энергообеспечения мышечной деятельности.....	116

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

С. А. Анашкина О некоторых вопросах организации медицинского обеспечения населения Гомельской области в особый период (обзор литературы).....	122
Ю. М. Жученко Оценка величины предотвращенной дозы в результате проведения сельскохозяйственных контрмер в общественном секторе сельскохозяйственного производства.....	125
В. А. Кругленя Функциональные резервы организма студентов в конце учебного года по данным программно-аппаратного комплекса «Омега-М».....	131
В. А. Мельник, Н. В. Козакевич Динамика базовых антропометрических показателей школьников г. Гомеля в период с 1978 по 2011 годы.....	135
Л. В. Чернышева Педагогические условия формирования профессионального самоопределения студентов младших курсов медресы через химические дисциплины.....	139
А. А. Шевченко, С. Б. Дорогань, П. И. Сидоренко, К. В. Ярынич Социальные и личностные аспекты восприятия населением онкологических рисков в уранодобывающих регионах.....	144

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, Т. И. Пригожая, В. Н. Беляковский Рак ободочной кишки, осложненный ободочно-двенадцатиперстным свищом (описание клинического случая и обзор литературы).....	148
--	-----

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

S. A. Gureyev, D. A. Zinovkin, N. G. Shebushev Endothelial progenitor cells: their role in angiogenesis and prospects of application in autologous cell therapy of atherosclerotic vascular disease.....	7
M. L. Kaplan Pathologic tortuosity of carotid arteries: background, etiology, prevalence, classification (literature review).....	11
I. F. Krot, T. N. Zakharenkova Etiopathogenetic aspects of pelvic organ prolapse. Optimization of surgery	16
D. P. Salivonchyk Adequate antithrombotic therapy: reduction of mortality by the results of international clinical trials (literature review).....	22
A. G. Skuratov, D. R. Petrenyov, A. N. Kondrachuk Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells (literature review).....	29
E. K. Solodova, A. F. Maximenko Histophysiology of the urinary system organs	35
N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev Biological aspects of apoptosis (literature review)	39
M. A. Yuranova, D. Yu. Ruzanov, I. V. Buynevich Analysis of the factors influencing formation of insusceptibility in tuberculosis patients (literature review).....	45
S. M. Yakovets, Yu. A. Lyzikova Biomedical aspects of menopause.....	51

CLINICAL MEDICINE

T. V. Aleynikova Heart rate turbulence in patients with arterial hypertension with ventricular arrhythmia.....	58
V. V. Anichkin, V. V. Martyniuk, N. V. Chubchenko, A. V. Konovalenko, E. M. Karimov Ascariasis surgical complications of the abdominal cavity.....	63
E. V. Anischenko, E. L. Krasavtsev, V. V. Karmazin, S. A. Baranchuk, E. V. Morozova Causes of death in HIV-exposed children	70
A. V. Beliayeva, I. S. Dorofeyenko, A. K. Vlasenko, V. B. Sazanov, V. Yu. Afonin Pharmacological effect of the combined application of candesartan and resveratrol	74
K. U. Vilchuk The role of homocystein and oxidative stress in pathogenesis of the endothelium dysfunction in children with pyelonephritis.....	78
S. V. Zyleva, P. D. Novikov The dynamics of the immune status in children with recurrent respiratory tract infections during immune rehabilitation in remission.....	82
A. A. Kozlovsky, S. K. Lozovik, N. A. Pokulnevich, E. G. Zubovich Clinical morphological features of upper digestive tract segments in children of Gomel region	88
A. Yu. Krylov, S. L. Achinovich, S. V. Malashenko, E. Yu. Krylov Pharmaeconomic analysis of application rationality of reagents for diagnosis and drugs for target therapy of gastrointestinal stromal tumors	92

I. Yu. Lendina, V. V. Makartsova, L. A. Martemianova

Clinical morphological features of invasive mycosis with lesions of lower respiratory tract in patients with oncohematological pathology95

Ya. L. Navmenova, T. V. Mokhort

Algorithm for screening of depression in insulin-dependent diabetes99

I. A. Odnokozov, O. G. Khorov

Laryngopharyngeal reflux in patients with unilateral laryngeal paresis after surgery on the thyroid gland104

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

S. L. Zylev, Z. A. Dundarov, L. A. Martemyanova

Experimental model of hemorrhagic shock.....109

I. L. Kravtsova, N. G. Maltseva, A. A. Artishevskiy

Systemic analysis of jejunum structural components in white rats in incorporated radionuclides.....113

N. I. Shtanenko, L. A. Budko, P. A. Sevostianov, E. S. Chirkova

Comparative analysis of the functional state of sportsmen during training in several areas of energy supply in muscle activity.....116

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

S. A. Anashkina

On some questions of organization of the medical service in Gomel region during a military conflict (literature review)122

Yu. M. Zhuchenko

Estimation of the averted dose as a result of carrying out agricultural counter-measures in the public sector of agricultural production125

V. A. Kruglenya

Functional reserves of students organism at the end of an academic year according to the hardware-software complex «Omega-M»131

V. A. Melnik, N. V. Kozakevich

Dynamics of basic anthropometric parameters in schoolchildren of Gomel in the period from 1978 to 2011135

L. V. Chernysheva

Pedagogical conditions for vocational self-determination of medical students by way of chemical subjects139

A. A. Shevchenko, S. B. Dorogan, P. I. Sidorenko, K. V. Yarynich

Social and personality perception aspects of oncologic risks in uranium mining regions144

CLINICAL CASE

I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, T. I. Prigozhaya, V. N. Belyakovskiy

Colon cancer complicated by colo-duodenal fistula (a case report and literature review).....148

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.13-004.6-08:602.9

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ:
УЧАСТИЕ В АНГИОГЕНЕЗЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В АУТОЛОГИЧЕСКОЙ
КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДОВ**¹С. А. Гуреев, ¹Д. А. Зиновкин, ^{1,2}Н. Г. Шебушев¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В данном обзоре литературы представлены последние данные о биологии эндотелиальных стволовых клеток, их участии в репаративных процессах при атеросклерозе, а также перспективы использования в терапевтическом ангиогенезе.

Ключевые слова: эндотелиальная прогениторная клетка, ангиогенез, атеросклероз, фактор роста.

**ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS:
THEIR ROLE IN ANGIOGENESIS AND PROSPECTS OF APPLICATION
IN AUTOLOGOUS CELL THERAPY OF ATHEROSCLEROTIC VASCULAR DISEASE**¹S. A. Gureyev, ¹D. A. Zinovkin, ^{1,2}N. G. Shebushev¹Gomel State Medical University
²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

This literature review presents the latest data on the biological features of endothelial stem cells, their role in reparative processes in atherosclerosis, as well as prospects for therapeutic angiogenesis.

Key words: endothelial progenitor cells, angiogenesis, atherosclerosis, growth factor.

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) привлекают внимание ученых своим участием в процессах восстановления эндотелия и формирования новых сосудов. Термины «прогениторная клетка», «стволовая клетка» или «клетка-предшественник» относятся к клеткам иммунной системы, которые обладают способностью к самообновлению и дифференцировке в различные типы. Поэтому они потенциально могут восстанавливать функцию поврежденных тканей [1, 2]. ЭПК по аналогии с другими клетками-предшественниками являются специфичными для определенного клеточного ряда и включают крайне разнородную популяцию, способную дифференцироваться исключительно в эндотелиальные клетки. ЭПК имеют в своей совокупности две условно разделяемые популяции: находящиеся в костном мозге и циркулирующие в кровотоке [3].

Клетки данного вида локализуются в костном мозге, являются унипотентными клетками (дифференцируются только в клетки эндотелия сосудов) и под действием определенных биоактивных молекул (VEGF и MCP) выводятся в кровотоки, мигрируют к месту повреждения и способствуют неоангиогенезу, что было продемонстрировано у больных с инфарктом миокарда [4].

Независимо от своего источника все гемопоэтические стволовые клетки являются носителями рецепторов CD34+ и CD133+. Помимо ЭПК гемопоэтические стволовые клетки также способны вырабатывать миелоидную (за исключением эритроцитов) и гранулоцитарно-макрофагальную линии клеток. Поэтому кроме экспрессии маркеров гемопоэтических стволовых клеток на поверхности ЭПК экспрессируются и эндотелиальные рецепторы, такие как рецептор-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2), CD31, эндотелиальная синтаза оксида азота и сосудистый эндотелиальный кадгерин [5–9]. Гемопоэтические стволовые клетки являются главным источником ЭПК, но они также могут вырабатываться и мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга в связи с тем, что CD14+ миелоидные субпопуляции экспрессируют в гемопоэтические, и эндотелиальные рецепторы, CD14+ моноциты способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки [8, 9, 10].

В настоящее время отсутствует стандартный набор антител для идентификации ЭПК. Используются поверхностные маркеры гемопоэтических и эндотелиальных клеточных линий, такие как CD34, CD133, рецептор-2 эндотелиаль-

ного фактора роста (VEGFR-2) либо рецептор домена киназы (KDR). В большинстве исследований использовались комбинации следующих маркеров для идентификации ЭПК: CD34+/KDR+, CD34+/CD133+, CD34+/CD133+/KDR+, CD34-/KDR+, CD34+/CD133+/VEGFR-2+ [11, 12, 13].

Ангиогенез — это формирование *in situ* кровеносных сосудов из прогениторных эндотелиальных клеток. Первоначально полагали, что истинный ангиогенез происходит только в эмбриональный период. Однако было доказано, что ЭПК, выделенные из периферической крови и костного мозга, участвуют в формировании новых сосудов во взрослом организме, что изменило взгляд на ангиогенез, как на процесс, относящийся только к эмбриональному развитию [9].

Механизмы участия ЭПК в формировании новых сосудов включают несколько последовательных процессов: мобилизацию из костного мозга под влиянием факторов роста и цитокинов, образующихся в зонах ишемии, воспаления, злокачественного роста (GM-CSF, G-CSF, SDF-1, VEGF, Ang-1), а также направленную миграцию и аккумуляцию в зоне ишемии — повреждения и инкорпорирование в сосуды — хоуминг [9, 14]. Функциональное значение ангиогенеза для восстановления коронарного или периферического кровоснабжения достоверно пока не определено, хотя имеется много экспериментальных доказательств участия ЭПК в процессах неоваскуляризации на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц. По обобщенным данным, доля этого участия, определяемая по степени инкорпорирования ЭПК в сосуды в зоне ишемии, варьирует от 3 до 40 % [13].

ЭПК эффективно помогают поддерживать целостность сосудистого эндотелия, что тормозит развитие атеросклероза. Процесс их привлечения и миграции в организме, включая экзогенно введенные, управляется клетками, находящимися непосредственно в зоне повреждения. Различные типы клеток внутри атеросклеротических бляшек способны мобилизовать и направить ЭПК к сосудам с поврежденным эндотелием. При атеросклеротическом поражении высвобождение ЭПК из мест их депонирования происходит в результате начала поступления молекулярных сигналов от иммунных клеток, расположенных внутри атеросклеротических бляшек. В восстановлении сосудистого повреждения принимают участие и активированные макрофаги M2 типа посредством выработки ими гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), который облегчает выход ЭПК в кровеносное русло [16]. Стимулированное цитокинами высвобождение протеаз, таких как эластаза, кателсин-G и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) отсоединяют ЭПК от адгезивного взаимодейст-

вия с клетками стромы [8, 17]. Далее ЭПК привлекаются и мобилизируются в зону повреждения. Важным направляющим сигналом является хемокиновый стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1), который в базовом режиме вырабатывается костным мозгом и многими другими тканями. Однако в костном мозге существует градиент, который удерживает ЭПК. В условиях ишемии, воспаления и гипоксии данный градиент в костном мозге меняется на противоположный под воздействием индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF-1), стимулирующего SDF-1 в поврежденных тканях [18–21]. Оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, VEGF и эритропоэтин также способствуют повышению плазменного титра ЭПК и привлечению их в область повреждения через расширение фосфатидилинозитол-3-фосфат (PIP3)/Akt пути [22, 23, 24]. Связывание ЭПК с поврежденным эндотелием осуществляется с помощью молекул клеточной адгезии, таких как P/E-селектин и ICAM-1 [25]. При выраженном повреждении сосудов происходит активация тромбоцитов экспонированными белками матрикса с прилипанием тромбоцитов к лишенной эндотелия оголенной области сосудистой стенки. Активация тромбоцитов ведет к формированию микротромбов и экспрессии SDF-1, что направляет ЭПК к поврежденному эндотелию. Более того, ЭПК могут приклеиваться не только к эндотелию, но также к тромбоцитам через взаимодействие с P-селектином и GPIIb интегрином [26, 27, 28]. И в дальнейшем под воздействием напряжения сдвига ламинарного кровотока прикрепившиеся ЭПК начинают дифференцироваться в эндотелиальные клетки [2, 29].

Терапевтический ангиогенез — стимуляция роста новых сосудов в ишемизированных тканях с помощью ангиогенных факторов роста, их генов или стволовых и прогениторных клеток. Данное направление рассматривается как перспективный метод лечения пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей, который позволяет улучшить перфузию ткани, уменьшить ишемические симптомы и в ряде случаев предотвратить ампутацию [14, 15].

В регуляции ангиогенеза участвует большое количество факторов. Ангиогенная эффективность многих из них показана на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у животных, однако в клинических исследованиях основная доля приходится на VEGF и факторы роста (ФР) фибробластов (FGF), являющихся представителями больших семейств ФР. Так, семейство ФР эндотелия сосудов представлено шестью факторами: VEGF-A (VEGF-1), VEGF-B (VEGF-3), VEGF-C (VEGF-2), VEGF-D, VEGF-E и PlGF, которые являются секретир-

руемыми белками и связываются с тремя типами рецепторов: Flt-1 (VEGFR-1), Flk-2 (VEGFR-2), Flt-4 (VEGFR-3) [30].

VEGF-A, представленный 5 изоформами, состоящими из 121, 145, 165, 189 и 206 аминокислот, был идентифицирован первым, и изоформы VEGF-121 и VEGF-165 изучены наиболее хорошо как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [31].

Возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью VEGF и FGF доказана в многочисленных экспериментальных работах с помощью гистологических, ангиографических, радионуклидных методов на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у грызунов (мышь, крысы, кролики), собак, свиней и овец. Эти ФР использовали как в виде рекомбинантных белков, так и конструкций в плазмидном или аденовирусном векторе [30, 31, 32].

Первые неконтролируемые клинические исследования у больных ИБС и больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК), в которых использовали рекомбинантные белки (VEGF-165, FGF-1 и FGF-2), дали весьма обнадеживающие предварительные результаты по эффективности. Однако данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оказались менее оптимистичными [30, 31]. В двух больших исследованиях, в которых тестировали внутрикоронарное введение рекомбинантных ФР (VEGF в исследовании VIVA у 178 больных ИБС, не являющихся оптимальными кандидатами для хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации; FGF-2 в исследовании FIRST у 337 аналогичных больных) не удалось обнаружить различий с результатами в группах плацебо, так как и в контрольных, и в опытных группах отмечено значительное повышение толерантности к физической нагрузке (VIVA, FIRST) и перфузии миокарда (FIRST) через несколько месяцев после процедуры. Похожая ситуация возникла и в исследовании TRAFFIC (FGF-2 двукратно вводили в бедренную артерию больным с критической ишемией нижних конечностей), в котором более выраженное увеличение времени безболевой ходьбы у получавших FGF-2 в первые 3 мес. нивелировалось через 6 мес. за счет увеличения времени без болевой ходьбы в группе получавших плацебо. Тем не менее результаты этого исследования вселили некоторый оптимизм относительно возможности использования рекомбинантного FGF-2 при КИНК [31, 32].

Возможно, неудачи контролируемых исследований по терапевтическому ангиогенезу с помощью рекомбинантных ФР были обусловлены неправильно выбранным способом введения фактора. Рекомбинантные белки имеют короткий период полужизни в кровотоке, к то-

му же показано, что при внутрисосудистом способе введения очень небольшая часть белка задерживается в миокарде: 0,1 % при внутривенном введении и 5 % при внутрикоронарном [33].

Альтернативой терапии рекомбинантными белками может быть генная терапия. В отличие от рекомбинантных белков генетические конструкции работают в ткани-мишени от одной до нескольких недель и обеспечивают менее резкое и более длительное повышение содержания ангиогенного фактора, что позволяет избежать частых и многократных инъекций или инфузий. Однако генная терапия имеет и свои недостатки, связанные с введением чужеродного генетического материала и возможностью иммунного ответа при использовании для доставки генов аденовирусных векторов. В многочисленных экспериментальных работах на моделях ишемии задних конечностей как у мелких (мышь, крыса), так и у крупных (кролик, собака, свинья, овца) животных были получены бесспорные доказательства стимуляции ангиогенеза и улучшения функции и перфузии миокарда или скелетных мышц при использовании плазмидных и аденовирусных конструкций, содержащих кодирующую часть генов ФР [30–35].

В последние годы новые надежды в области терапевтического ангиогенеза связаны с разработкой технологии клеточной терапии. Показано, что *in vitro* они могут дифференцироваться в ЭК и кардиомиоциты, а при введении в зону ишемии у экспериментальных животных стимулируют неоваскуляризацию и инкорпорируются в сосуды [26, 28, 29]. Однако в клинических работах наряду с положительным влиянием на функциональное состояние и перфузию миокарда была отмечена высокая частота рестенозов и нарастания тяжести атеросклероза при введении фракции клеток костного мозга, обогащенной ЭПК (CD133+-клетками), в артерию. Учитывая, что ЭПК могут участвовать в репарации поврежденного эндотелия и в ангиогенезе, эти эффекты могут быть обусловлены избыточной репаративной реакцией и стимуляцией неоваскуляризации стенки поврежденного сосуда при введении в него ЭПК [36].

В настоящее время вопрос о том, что эффективнее может стимулировать ангиогенез: селективно-изолированная популяция ЭПК или смешанная популяция мононуклеарных или мезенхимальных клеток костного мозга — не имеет ответа. Учитывая, что сосуд формируется несколькими типами клеток, логично предположить, что смешанная популяция, содержащая предшественники ЭК и ГМК, может оказаться более эффективной. Однако это предположение нуждается в подтверждении [34, 35].

Использование генетически модифицированных стволовых и прогениторных клеток —

сочетание генной и клеточной терапии — позволяет усилить положительные стороны каждого метода и нейтрализовать отрицательные. Введение в клетки генов ангиогенных и анти-апоптотических факторов дает возможность уменьшить гибель клеток после трансплантации, а также количество вводимых клеток, необходимое для достижения эффекта.

Возможность *in vitro* помещать в клетки генетические конструкции, отбирать и вводить определенное количество модифицированных клеток позволяет преодолеть проблему низкой эффективности при прямой генной терапии и проблему иммунного ответа при использовании аденовирусных векторов. Кроме того, появляется возможность относительно точно дозировать терапевтический эффект за счет определенного количества вводимых клеток [30, 34, 36].

В хирургическом лечении атеросклероза артерий наиболее перспективным является применение аутологичных сосудистых протезов. Альтернативным этому методу является использование биodeградирующих матриц, обеспечивающих адекватную замену для сосудов большого калибра. Однако осложняющим фактором является образование тромбов на поверхности матрицы из-за контакта с кровью [34]. Один из способов использования эндотелиальных прогениторных клеток может быть образование популяций сосудистых клеток, нетромбогенных по своей природе, которые покрывали бы поверхность сосудистого протеза. В одном из исследований клетки костного мозга были внедрены в синтетический протез перед пересадкой его внутрь аорты собаки, это привело к формированию нетромбогенной эндотелиализированной поверхности. Аутологичные циркулирующие ЭПК также дифференцировались *in vitro* до зрелых эндотелиоцитов и последовательно «заселяли» протезы. Это привело к образованию нетромбогенных функционально полноценных сосудов, которые оставались интактными на протяжении 120 дней, в противоположность тому, как в сосудистых протезах без эндотелиальной выстилки формировались тромбы. Сократимость и кислород-зависимая релаксация, измеряемые через 120 дней *in vivo*, были сходными с таковыми в нормальных артериях. Эти данные свидетельствуют о том, что предварительная выстилка сосудистых протезов эндотелием из выделенных ЭПК и их циркулирующих популяций облегчает ремоделирование *in vivo*, способствует формированию нетромбогенных эндотелиализированных поверхностей [37].

Таким образом, использование ЭПК в лечении атеросклеротических поражений сосудов является перспективным, так как данный тип клеток представляет собой популяцию, обладающую высокой степенью пластичности,

высокой интенсивностью пролиферации, высоким ангиогенным потенциалом, обусловленным в значительной степени способностью быстро реагировать на проангиогенные факторы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Van Os, R. Stem cell assay: Something old, something new, something borrowed / R. van Os, L. M. Kamminga, G. de Haan // *Stem Cells*. — 2004. — Vol. 22. — P. 1181–1190.
2. Xu, Q. Stem cells and transplant atherosclerosis / Q. Xu // *Circulation Reseach*. — 2008. — Vol. 102. — P. 1001–1024.
3. Xu, Q. The impact of progenitor cells in atherosclerosis/ Q. Xu // *National Practical Cardiovascular Medicine*. — 2006. — № 3. — P. 94–101.
4. Khakoo, A. Y. Endothelial progenitor cells / A. Y. Khakoo, T. Finkel // *Annu. Rev. Medicine*. — 2005. — Vol. 56. — P. 79–101.
5. Urbrich, C. Endothelial progenitor cells: Characterization and role in vascular biology / C. Urbrich // *Circulation Reseach*. — 2004. — Vol. 95. — P. 343–353.
6. Youder, M. C. Defining human progenitor endothelial cells / M. C. Youder // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2009. — № 7. — P. 49–53.
7. Endothelial replacement and angiogenesis in atherosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells / Y. Hu [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 3122–3127.
8. Isolation and characterization of human CD34(-)Lin(-) and CD34(+)Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers CD133 and CD7 / L. Gallacher [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 2813–2820.
9. Hill, J. M. Circulating endothelial progenitor stem cells, vascular function, and cardiovascular risk / J. M. Hill // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348. — P. 593–600.
10. Monocyte coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions / A. Schmeisser [et al.] // *Cardiovascular Research*. — 2001. — Vol. 49. — P. 671–680.
11. A requirement for Flk-1 in primitive and definitive hematopoiesis and vasculogenesis / F. Shalaby [et al.] // *Cell*. — 1997. — Vol. 89. — P. 981–990.
12. CD34: structure, biology and critical utility / D. S. Krause [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 87. — P. 1–13.
13. CD34/CD133+/VEGRF-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities / E. B. Friedrich [et al.] // *Circulation Research*. — 2006. — Vol. 98. — P. 5–20.
14. Dong, C. Endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for cardiovascular disease / C. Dong, P. J. Goldshmidt-Clermont // *Journal of Intervascular Cardiology*. — 2007. — Vol. 20. — P. 93–99.
15. Endothelial progenitor cells: characterization, *in vitro* expansion, and prospects for autologous cell therapy / D. M. Smaja [et al.] // *Cell Biology and Toxicology*. — 2007. — № 4. — P. 223–239.
16. Inflammatory and alternatively activated macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on HMGB1- and MMP-9-dependent pathways / K. Lolmede [et al.] // *Leukocyte Biology*. — 2009. — Vol. 85. — P. 779–787.
17. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand / B. Heissig [et al.] // *Cell*. — 2002. — Vol. 109. — P. 625–637.
18. Lataillade, J. J. Stromal cell — derived factor-1 (SDF-1)/CXCR4 couple plays multiple roles on haematopoietic progenitors at the border between the old cytokine and new chemokine worlds: survival, cell cycling and trafficking / J. J. Lataillade, J. Domenech, M. C. le Bousse-Kerdiles // *European Cytokine Network*. — 2004. — Vol. 15. — P. 177–188.
19. Petit, I. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis / I. Petit, S. Rafil, D. Jin // *Trends of Immunology*. — 2007. — Vol. 28. — P. 299–307.
20. Stromal cell-derived factor-1 alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in absence injury / J. D. Abbot [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 3300–3305.
21. Progenitor cells trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 / P. Detelli [et al.] // *National Medicine*. — 2004. — № 10. — P. 858–864.
22. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells / D. J. Ceradini [et al.] // *National Medicine*. — 2003. — № 9. — P. 1370–1376.
23. C-kit, by the interacting with the membrane — bound ligand, recruits endothelial progenitor cells to inflamed endothelium/

- A. Aicher [et al.] // National Medicine. — 2007. — № 10. — P. 1264–1271.
24. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Atkt/cyclin D1 as the signal pathway / Q. Zhang [et al.] // Experimental Biology Medicine. — 2010. — Vol. 235. — P. 1082–1092.
25. *Zampetaki, A.* Vascular repair by endothelial progenitor cells / A. Zampetaki, J. P. Kirton, Q. Xu // Cardiovascular Research. — 2008. — Vol. 78. — P. 413–421.
26. Fibrin activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype / H. C. De Doer [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 1653–1659.
27. Adherent platelets recruit and induce and differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro / H. Langer [et al.] // Circulation Research. — 2006. — Vol. 98. — P. 2–10.
28. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells of subendothelial matrix / I. E. Lev [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 96. — P. 498–504.
29. HDAC3 is crucial in shear- and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells / L. Zeng [et al.] // Cellular Biology. — 2006. — Vol. 174. — P. 1059–1069.
30. *Yla-Herttuala, S.* Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical application in cardiovascular medicine / S. Yla-Herttuala, T. T. Russanen, I. Vajanto // JMCC. — 2007. — Vol. 49. — P. 1015–1026.
31. *Парфенова, Е. В.* Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Парфенова, В. А. Ткачук // Вопр. мед. хим. — 2000. — Т. 46. — С. 293–310.
32. *Russanen, T. T.* Current status of cardiovascular gene therapy / T. T. Russanen, S. Yla-Herttuala // Molecular Therapy. — 2007. — Vol. 15. — P. 1233–1247.
33. Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis / R. Kornowski [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 454–458.
34. *Парфенова, Е. В.* Поиск новых инструментов для терапевтического ангиогенеза / Е. В. Парфенова // Молекулярная медицина. — 2006. — № 2. — С. 10–23.
35. *Tractuev, D.* Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle // D. Tractuev [et al.] // Molecular Therapy. — 2006. — Vol. 15. — P. 1254–1260.
36. Intracoronary injection of CD133-positive cells enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction / J. Bartunek [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112, suppl. I. — P. 178–183.
37. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial progenitor cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell based vascular therapy / D. P. Griese [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2710–2715.

Поступила 14.02.2013

УДК 616.133.001.33-02

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗВИТОСТЬ СОННЫХ АРТЕРИЙ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ЭТИОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛАССИФИКАЦИЯ (обзор литературы)

М. Л. Каплан

Гомельский государственный медицинский университет

Патология экстракраниальных сосудов занимает значимое место в структуре заболеваний, вызывающих недостаточность мозгового кровообращения. В статье освещен исторический аспект изучения и лечения патологической извитости сонных артерий, рассматриваются вопросы этиологии, оценивается роль различных факторов в генезе извитости сонных артерий, освещены проблемы изучения распространенности среди населения и пациентов с неврологическими проявлениями, а также проблемы терминологии и классификации данной патологии.

Ключевые слова: патологическая извитость сонных артерий, история, этиология, распространенность, классификация.

PATHOLOGIC TORTUOSITY OF CAROTID ARTERIES: BACKGROUND, ETIOLOGY, PREVALENCE, CLASSIFICATION (literature review)

M. L. Kaplan

Gomel State Medical University

The pathology of extracranial arteries plays a significant part in the structure of diseases causing cerebrovascular insufficiency. The article deals with the historical aspects of the treatment and study of carotid artery tortuosity. It describes the questions of etiology and assesses the role of different factors in development of the artery tortuosity. The problems of the study of the carotid artery tortuosity prevalence in population and symptomatic patients, terminology and classification aspects are also covered in this review.

Key words: pathologic tortuosity of carotid arteries, background, etiology, prevalence, classification.

Введение

Патология экстракраниальных сосудов занимает значимое место в структуре заболеваний, вызывающих недостаточность мозгового кровообращения, а возможность эффективного хирургического лечения пациентов с данной группой заболеваний позволяет предотвратить

развитие инвалидизирующих и смертельно опасных осложнений [1, 2, 3].

Патологическая извитость внутренних сонных артерий (ВСА) встречается довольно часто при исследовании сосудов шеи. По данным разных авторов, при ангиографии частота ее выявления колеблется в пределах от 10 до 43 % [4–7].

Несмотря на длительный срок изучения патологической извитости сонных артерий (ПИ) и ее высокую встречаемость, ряд вопросов остается нерешенным, это касается этиологии [5, 8], распространенности данной патологии [9, 10], ее роли в развитии сосудистой мозговой недостаточности [11, 12], необходимости и показаний к хирургическому лечению [7].

История вопроса

Связь между развитием недостаточности мозгового кровообращения и стенозирующими и окклюзионными поражениями экстракраниальных артерий была выявлена в начале XX века [13], Chiari в 1905 году отметил риск развития ишемического инфаркта головного мозга на фоне атеросклеротической бляшки в бифуркации общей сонной артерии. В свою очередь первая успешная каротидная эндартерэктомия была выполнена De Bakey в 1953 году [14].

Упоминание о ПИ в клиническом аспекте вариантной анатомии сонных артерий и развитии сильного кровотечения, связанного с повреждением патологически извитого сосуда, прилежащего к латеральной или задней поверхности глотки, во время проведения тонзилэктомии или удаления аденоидных вегетаций имеется в публикации Kelly за 1898 год [11, 15]. Взаимосвязь извитости сонных артерий и недостаточности мозгового кровообращения была отмечена в 1951 году Riser, который указал на такие симптомы, как головокружение, тошнота, головная боль, потеря сознания, а также, предложил первый метод хирургического лечения данной патологии: артериопексия стенки сосуда к медиальному краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы [4, 11, 15]. Первая попытка выполнения резекционного оперативного вмешательства на сонных артериях по поводу ПИ была предпринята Hsu и Kistin в 1956 году и завершилась неудачей. В 1959 г. Quattlebaum, Upson и Neville выполнили три успешные резекции участка общей сонной артерии с наложением анастомоза конец в конец в сочетании с перевязкой и пересечением наружной сонной артерии (НСА) по поводу извитости сонных артерий [11, 16]. В 1962 г. Derrick и Smith указали на роль патологической извитости в развитии острых нарушений мозгового кровообращения и предложили выполнение транспозиции внутренней сонной артерии более поверхностно с фиксацией за грудино-ключично-сосцевидную мышцу как самостоятельный метод оперативного лечения [11, 12, 17, 18].

В русскоязычных публикациях встречается термин «деформация» сонных артерий. В отношении аномально извитых сосудов он был употреблен Н. В. Верещагиным в 1972 году и является синонимом патологической извитости сонных артерий [19].

Этиология

Несмотря на длительный срок изучения ПИ сонных артерий, нерешенным остается вопрос, является ли данная патология врожденной или приобретенной [5, 8]. Так, одной из причин развития ПИ является нарушение эмбриогенеза. Изначально зачатки, путем слияния которых образуется сердце, расположены в области шеи зародыша. Общие сонные артерии (ОСА) образуются из участков вентральных аорт между 3-й и 4-й аортальными дугами, НСА из более краниальных отделов вентральных аорт, внутренние сонные артерии (ВСА) — из 3-й дуги аорты и дорсальной аорты. Закладка сосудов шеи происходит с избытком длины, это является важным и необходимым моментом, так как процесс формирования сонных артерий идет параллельно с опусканием сердца в грудную клетку. В это время ВСА принимают нормальную прямолинейную ориентацию [5, 20–23].

По данным патологоанатомического исследования мертворожденных плодов было установлено, что извитой ход сосудов шеи у плода является нормой [24]. Однако диспропорция темпов роста позвоночника и процесса опускания сердца в грудную клетку не позволяет получить прямолинейный ход сосудов [4, 21–23].

Подтверждением врожденного происхождения извитости сонных артерий у детей служит ее двусторонний характер, который наблюдается у 50 % детей с данной патологией [25]. Частое сочетание с другими врожденными пороками развития сосудов также указывает на нарушения эмбриогенеза [21]. Извитость сонных артерий как врожденная патология описывается и у пациентов старшего возраста, определяя ее, как аномалию развития, недиагностированную ранее вследствие асимптомного течения, не связанную с атеросклерозом и артериальной гипертензией [5, 16].

Теория о приобретенной этиологии ПИ сонных артерий заключается во влиянии ряда факторов на стенку сосуда, вызывающих конфигурационные аномалии [5, 17, 26]. Важным моментом в формировании патологического изгиба в более позднем возрасте являются анатомические особенности сосудов системы брахиоцефальных артерий. Так, устье ОСА анатомически отходит от неподвижной подключичной артерии, ВСА фиксирована костными структурами на входе в череп, НСА неподвижна за счет множества ветвей, отходящих от цервикальной части. Такая плотная фиксация, может стать предрасполагающим фактором в развитии патологической извитости [18, 20, 21].

Обсуждается роль атеросклеротического поражения, артериальной гипертензии, фибромускулярной дисплазии, а также влияние таких факторов, как уменьшение с возрастом толщи-

ны межпозвоночных дисков, остеохондроз шейного отдела позвоночника, компрессия сосудов системы брахиоцефальных артерий черепно-мозговыми нервами на развитие извитости сонных артерий [2, 4, 6, 18, 21, 25]. Отмечается взаимосвязь частоты встречаемости ПИ ВСА с возрастом пациентов [6, 27].

Гистологические исследования указывают на уменьшение количества эластических волокон и гладкомышечных клеток в стенке патологически извитых сосудов. Данные дегенеративные изменения гистологической структуры являются необходимым условием для развития конфигурационных аномалий, которые могут быть связаны с многолетним влиянием таких факторов, как артериальная гипертензия, нарушение питания сосудистой стенки, сопутствующее атеросклеротическое поражение, фибромускулярная дисплазия и другие [1, 6, 20, 23].

Взаимосвязь артериальной гипертензии и патологической извитости сонных артерий представляет большой интерес [26]. Встречаемость сочетания извитости сонных артерий с артериальной гипертензией колеблется от 30 до 90 % [1, 2, 16, 18, 26, 28].

Механизм действия повышенного давления осуществляется посредством 2-х компонентов: экстензионного (действие силы на стенки сосуда в поперечном направлении) и тракционного (действие силы на стенку сосуда в продольном направлении). В результате действия данных повреждающих факторов происходит фрагментация эластомеров в сосудистой стенке с последующим ее удлинением и формированием патологических изгибов [11, 26].

Часть исследователей считает формирование патологической извитости сонных артерий механизмом защиты головного мозга от повышенного давления [26]. Противоположной является точка зрения о вторичном присоединении артериальной гипертензии к извитости сонных артерий, как компенсаторного механизма, возникающего в ответ на гипоперфузию головного мозга [16, 29].

Первые теории о приобретенной этиологии патологической извитости сонных артерий указывают на влияние атеросклеротического поражения [11, 27]. Так, на основании данных ангиографических исследований сосудов системы брахиоцефальных артерий (БЦА) у пациентов с проявлениями неврологического дефицита сопутствующее атеросклеротическое поражение встречалось с частотой от 37 до 72 %, тут же указывается на установленную причинно-следственную связь между атеросклеротическим поражением и формированием извитости сонных артерий [20, 27, 28, 30].

Гипотеза о роли атеросклеротического поражения в формировании патологического из-

гиба заключается в следующем: бляшка выступает в качестве точки опоры, центра, вокруг которого под действием высокого давления формируется изгиб [1, 16]. Также отмечается важность нарушений структуры сосудистой стенки, возникающих на начальных этапах атеросклеротического поражения, которые под действием повышенного пульсового давления приводят к появлению конфигурационных аномалий [1, 21].

Возможности современного дуплексного сканирования (ДС) сосудов шеи позволяют с высокой точностью выявлять эхоскопические признаки развития атеросклероза на самых ранних этапах. Так, по результатам многолетнего ультразвукографического исследования сонных артерий установлено, что значение комплекса «интима-медиа» (КИМ) статистически значимо меньше у пациентов с патологической извитостью ВСА по сравнению с пациентами без извитости, страдающими артериальной гипертензией. Также значение КИМ было значимо меньше у пациентов с односторонней патологической извитостью на стороне поражения по сравнению со здоровой стороной [31].

По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) с контрастированием БЦА, связь атеросклеротического поражения с ПИ сонных артерий не была выявлена, также нет взаимосвязи между степенью стеноза бифуркации ОСА и устья ВСА с выраженностью изгибов ВСА [32].

Встречаемость сопутствующего атеросклеротического поражения сонных артерий зависит от возраста пациентов, стажа табакокурения и наличия нарушений липидного обмена. Чем старше пациенты, тем чаще наблюдается сочетанное поражение сонных артерий [20, 28].

В ряде случаев происходит отождествление понятий «фибромускулярная дисплазия» и «ПИ сонных артерий» [33–36]. Фибромускулярная дисплазия (ФМД) трактуется как заболевание артерий невоспалительного и неатеросклеротического генеза, которое наиболее часто поражает сонные и почечные артерии [37–39].

Причиной данного заблуждения является общность неврологических проявлений и очень частое сочетание ФМД с извитостью сонных артерий — до 82 % [41, 42]. Также результаты гистологического исследования резецированных участков сонных артерий выявляют признаки ФМД у пациентов, прооперированных по поводу ПИ, в то время как по результатам предоперационных инструментальных исследований и интраоперационной картины признаков данного поражения не было выявлено [20].

В отличие от извитости сонных артерий доказан генетический аутосомно-доминантный механизм наследования ФМД, что подтверждается частой встречаемостью данной патологии среди родственников первой степени родства [38–40].

Распространенность

Точные данные о распространенности извитости сонных артерий среди населения достоверно неизвестны, так как у большинства людей с асимптомным течением данной патологии она остается недиагностированной [9, 10]. Распространенность ПИ среди пациентов с проявлениями сосудистой мозговой недостаточности довольно высока. По результатам патологоанатомических исследований частота ПИ сонных артерий у пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, достигает 30 % [2, 3, 17]. По данным каротидной ангиографии, частота встречаемости патологической извитости у пациентов с проявлениями церебральной недостаточности колеблется от 10 до 43 % [4, 5, 6, 7, 43, 44].

Высокая разрешающая способность современных аппаратов ультразвуковой (УЗ) диагностики позволяет выявлять незначительные изгибы, изменения прямолинейного расположения сосуда, появление турбулентных течений, а также определять скоростные характеристики кровотока [7, 45]. Так, по данным УЗ-исследований частота встречаемости ПИ сонных артерий достигает 50 % [21, 28], распространенность кинкингов и койлингов по результатам данных исследований достигает 75 % от общего количества всех извитостей [5, 17, 28]. Встречаемость ПИ ВСА у детей с неврологической симптоматикой достигает 27 % [22].

В свою очередь, встречаемость ФМД сонных артерий у пациентов, страдающих от недостаточности мозгового кровообращения, при выполнении каротидной ангиографии колеблется от 0,4 до 3,2 % [37, 41], при проведении дуплексного сканирования — до 1,5 % [41]. У пациентов с ФМД поражение сонных артерий происходит в 25–30 % случаев [38, 39].

Дифференциальная диагностика патологической извитости от фибромускулярной дисплазии сонных артерий основывается на наличии аневризматического расширения участков сонных артерий. Чередование участков расширения с участками сужения сосуда происходит чаще на уровне С 2-С 3, характерного для фибромускулярной дисплазии [21, 38, 46, 47]. Данный критерий не всегда возможно выявить по данным ультразвукового и ангиографического исследований сонных артерий, в ряде случаев постановка диагноза происходит интраоперационно или на основе гистологического исследования [21, 41].

Наиболее часто встречается ПИ внутренних сонных артерий (ВСА) — до 90 % от всех извитостей [17, 28]. Односторонняя ПИ ВСА встречается чаще — до 70 %, двухсторонняя — от 25 до 50 % [21, 28, 42]. Более 50 % извито-

стей внутренних сонных артерий имеют сложную морфологическую конфигурацию, представляющую совокупность двух и более изгибов с различными углами и радиусами поворота, выполненных в разных плоскостях [1, 17].

Половая структура заболевания в литературных источниках отражена неоднозначно. Так, первые исследования, основанные на данных ангиографии, свидетельствуют о более частой встречаемости патологической извитости у мужчин [20, 27, 44], а по данным ультразвукового дуплексного исследования — у женщин, особенно в группе пациентов старше 50 лет [2, 5, 9, 28, 48]. Также в ряде случаев отмечается отсутствие при данной патологии половых различий среди пациентов трудоспособного возраста [21, 33].

Классификация

Рассматривая данную проблему, нельзя не сказать о разнородности ПИ сонных артерий в морфологическом аспекте и ее классификации. Данное понятие представляет собой совокупность морфологических форм, вызывающих нарушения церебральной гемодинамики различной степени выраженности [19].

Наиболее часто используется следующая классификация:

1. Патологическая извитость С- или S-образной формы. Формы ПИ, при которых между сегментами артерии, образующими изгиб, формируется угол больше 90° [7].

2. Кинкинг — форма ПИ сонных артерий, при которой между двумя и более сегментами образуются два и более изгиба, напоминающие зигзаг, формируется угол 90° и менее. В ряде случаев в результате формирования ангулярного перегиба в месте колена изгиба происходит сужение просвета сосуда органического или функционального характера [7, 19, 30, 27].

Классификация кинкинга Weibel, Fields and Metz [7, 30] представлена на рисунке 2 («мягкий» — 90–60°; умеренный — 60–30°; выраженный — менее 30°).

Такая классификация является результатом систематизации данных ангиографических исследований, позволяющих получить двухмерное изображение извитого сосуда по данным рентгенограмм, выполненных в 2-х проекциях. Классифицирующим критерием является значение наиболее острого угла в системе изгибов [30, 27].

3. Койлинг — форма ПИ сонных артерий, при которой сосуд формирует петлю, в боковой проекции напоминающую замкнутое кольцо, виток 360° [7].

К сожалению, единой классификации патологической извитости сонных артерий, удовлетворяющей требованиям сосудистых хирургов и неврологов, не существует [49].

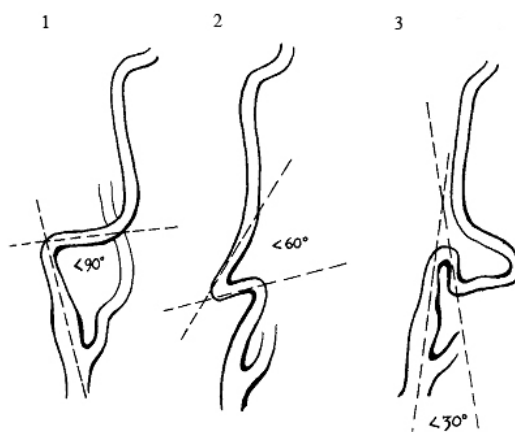


Рисунок 1 — Классификация кинкинга ВСА:
1 — «мягкий»; 2 — умеренный; 3 — выраженный

Такая классификация является результатом систематизации данных ангиографических исследований, позволяющих получить двухмерное изображение извитого сосуда по данным рентгенограмм, выполненных в 2-х проекциях. Классифицирующим критерием является значение наиболее острого угла в системе изгибов [30, 27].

3. Койлинг — форма ПИ сонных артерий, при которой сосуд формирует петлю, в боковой проекции напоминающую замкнутое кольцо, виток 360° [7].

К сожалению, единой классификации патологической извитости сонных артерий, удовлетворяющей требования сосудистых хирургов и неврологов, не существует [49].

Заключение

Несмотря на длительный срок изучения патологической извитости сонных артерий и многолетний мировой опыт ее хирургического лечения, большинство вопросов остаются нерешенными, в частности, является ли данная патология врожденной или приобретенной, какова степень влияния различных факторов на образование патологических изгибов? До настоящего времени отсутствуют точные данные о распространенности этой патологии в популяции из-за частого асимптомного течения, а также нет единой классификации, удовлетворяющей требования неврологов и ангиохирургов. Кроме того, в ряде случаев возникает путаница в терминологии. Все это требует дальнейшего изучения данной проблемы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study / E. Ballotta [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. — 2005. — Vol. 42, № 5. — P. 838–846.
2. Патологическая извитость сонных артерий, как причина развития неврологической симптоматики и ее хирургическая коррекция / В. К. Гринь [и др.] // *Нейронауки: теоретические и практические аспекты*. — 2007. — Т. 3, № 1–2. — С. 93–96.
3. Патологическая извитость сонных артерий и ее хирургическое лечение / Я. Н. Шойхет [и др.] // *Проблемы клинической медицины*. — 2005. — № 1. — С. 80–90.

4. Kinks, coils, and carotids: a review / B. Desai, J. F. Toole // *Stroke*. — 1975. — № 6. — P. 649–653.
5. Are kinking and coiling of carotid artery congenital or acquired? / R. Beigelman [et al.] // *Angiology*. — 2010. — Vol. 61, № 1. — P. 107–112.
6. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий / П. О. Казанчян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2001. — Т. 7, № 2. — С. 93–103.
7. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? / C. Togay-Isikay [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. — 2005. — Vol. 105. — P. 68–72.
8. Surgical treatment of cerebrovascular insufficiency in patients with pathological elongation of the internal carotid artery / S. W. Wiechowski, A. M. Mierzecki // *Eur J Vasc Surg*. — 1988. — Vol. 2. — P. 105–110.
9. *Cronenwett, J. L. Rutherford's Vascular Surgery: 2 vol. set / J. L. Cronenwett, K. W. Johnston*. — 7th ed. // Philadelphia: Saunders, 2010. — Vol. 2.
10. Asymptomatic carotid kinking / N. Mumoli [et al.] // *Circ J*. — 2008. — Vol. 72. — P. 682–683.
11. Kinking of the internal carotid artery clinical significance and surgical management / R. Vannix [et al.] // *The American Journal of Surgery*. — 1977. — Vol. 134. — P. 82–89.
12. Carotid kinking as a cause of cerebral insufficiency / J. R. Derrick [et al.] // *Circulation*. — 1962. — Vol. 25. — P. 849–853.
13. Surgical treatment of occlusive disease of the carotid artery / H. Bahnson [et al.] // *Annals of Surgery*. — 1959. — Vol. 149, №5. — P. 711–720.
14. Cerebral arterial insufficiency: one to 11-year results following arterial reconstructive operation / M. E. De Bakey [et al.] // *Annals of Surgery*. — 1965. — Vol. 161, № 6. — P. 921–945.
15. Бокерия, Л. А. Хирургия патологической извитости брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия. — Пермь: Курсив, 2006. — 141 с.
16. Родин, Ю. В. Исследование потоков крови при патологической S-образной извитости сонных артерий / Ю. В. Родин // *Международный неврологический журнал [Электронный ресурс]*. — 2006. — Т. 4, № 8. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-2443/article-2465>. — Дата доступа: 19.01.2013.
17. The tortuous or kinked carotid clinical considerations artery: pathogenesis and clinical considerations / T. J. Leipzig [et al.] // *Surgical Neurology*. — 1986. — № 25. — P. 478–486.
18. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. II. Relationship of morphological variation to cerebrovascular insufficiency / J. Weibel, W. S. Fields // *Neurology*. — 1965. — № 15. — P. 462–468.
19. Сочетание деформаций внутренних сонных артерий и церебрального инсульта / Я. Б. Ковалева // *Вестник муниципального здравоохранения [Электронный ресурс]*. — 2011. — № 6. — Режим доступа: <http://vestnik.kmlido.ru/pdf/11/06/05.pdf>. — Дата доступа: 03.06.2012.
20. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? / G. L. Barbera [et al.] // *Surg Radiol Anat*. — 2006. — Vol. 28. — P. 573–580.
21. Клиническая ангиология: руководство для врачей: в 2 т. / А. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. А. В. Покровского. — М.: Медицина, 2004. — Т. 2.
22. Смирнова, Ю. В. К вопросу о целесообразности хирургического лечения патологической извитости внутренних сон-

ных артерий у детей / Ю. В. Смирнова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 101–107.

24. Coiling of the left common carotid artery as a cause of transient ischemic attacks / D. J. Milic [et al.] // Journal of Vascular Surgery. — 2007. — Vol. 45. — P. 411–413.

25. Fisher, R. G. Stroke in children. Their relationship to intrinsic pathology of the carotid artery / R. G. Fisher // Am. Surg. — 1982. — Vol. 48. — P. 344–350.

26. Cronenwett, J. L. Rutherford: Vascular Surgery: 2 vol. set / J. L. Cronenwett, K. W. Johnston. — 6th ed. — Philadelphia: Saunders, 2005. — Vol. 2.

27. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by Echocolor Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? / P. Pancera [et al.] // Journal of Internal Medicine. — 2010. — Vol. 248. — P. 7–12.

28. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. I. Etiology and radiographic anatomy / J. Weibel, W. S. Fields // Neurology. — 1965. — № 15. — P. 7–8.

29. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? / L. Del Corso [et al.] // Angiology. — 1998. — Vol. 49, № 5. — P. 362–371.

30. Хирургическое лечение перегибов и петель брахиоцефальных артерий / Э. М. Баркаускас [и др.] // Хирургия. — 1986. — № 12. — С. 33–38.

31. Kinking of the internal carotid artery in relation to cerebrovascular disease / H. Metz [et al.] // The Lancet. — 1961. — № 1. — P. 424–426.

32. Prospective evaluation of hypertensive patients with carotid kinking and coiling: an ultrasonographic 7-year study / U. Oliviero [et al.] // Angiology. — 2003. — Vol. 54, № 2. — P. 169–175.

33. Correlation between kinking and coiling of the carotid arteries as assessed using MDCTA with symptoms and degree of stenosis / L. Saba [et al.] // Clinical Radiology. — 2010. — Vol. 65. — P. 729–734.

34. The elongation of the internal carotid artery: early and long-term results of patients having surgery compared with unoperated controls / E. Ballotta [et al.] // Annals of Vascular Surgery. — 1997. — Vol. 11, № 2. — P. 120–128.

35. Elastic tissue dysplasia of coiled internal carotid artery in an adult / V. Albanes [et al.] // J Neurosurg. — 1973. — Vol. 58. — P. 781–785.

36. Elastic tissue dysplasia of the internal carotid artery / J. L. Ochsner [et al.] // Ann. Surg. — 1977. — Vol. 185, № 6. — P. 684–689.

37. Dolichoectatic cervical arteries (carotid and vertebral arteries) heralded by recurrent cerebral ischemia: case illustration / S. Mourgelai [et al.] // Angiology. — 2008. — Vol. 59, № 1. — P. 1119–1124.

38. Fibromuscular dysplasia / P-F. Plouin [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases [Electronic resource]. — 2007. — Vol. 28, № 2. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1899482>. — Date of access: 19.01.2013.

39. Cambria, R. P. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia / R. P. Cambria // Journal of vascular surgery. — 2011. — Vol. 53, № 3. — P. 826–836.

40. Slovut, D. P. Fibromuscular dysplasia / D. P. Slovut, J. W. Olin // The New England journal of medicine. — 2004. — Vol. 350, № 18. — P. 1862–1871.

41. A rare case of familial carotid body tumor in a patient with bilateral fibromuscular dysplasia / D. K. Han // Journal of vascular surgery. — 2010. — Vol. 52, № 3. — P. 746–747.

42. Хирургическое лечение больных с фиброзно-мышечной дисплазией внутренней сонной артерии / А. Н. Вачёв [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — Т. 15, № 2. — С. 85–89.

43. Fibromuscular hyperplasia of the carotid artery causing positional cerebral ischemia / W. G. Rainer [et al.] // Annals of surgery. — 1968. — Vol. 167, № 3. — P. 444–446.

44. Диагностика и хирургическое лечение патологической извитости внутренних сонных артерий / И. М. Калитка [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 89–94.

45. Stenotic coiling and kinking of the internal carotid artery / F. Koskas [et al.] // Annals of Vascular Surgery. — 1993. — Vol. 7, № 6. — P. 120–128.

46. The kinked carotid artery that simulates aneurysm / J. Parkinson [et al.] // British Heart Journal. — 1939. — Vol. 29, № 3. — P. 345–361.

47. Arning, C. Color Doppler imaging of cervicocephalic fibromuscular dysplasia / C. Arning, U. Grzyska // Cardiovascular Ultrasound [Electronic resource]. — 2004. — Vol. 7, № 2. — Mode of access: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/2/1/7>. — Date of access: 19.01.2013.

48. Osborn, A. G. Angiographic spectrum of cervical and intracranial fibromuscular dysplasia / A. G. Osborn, R. E. Anderson // Stroke. — 1977. — Vol. 8, № 5. — P. 617–626.

49. Morphological variations of the internal carotid artery: prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease / S. Sacco [et al.] // International Journal of Angiology. — 2007. — Vol. 16, № 2. — P. 59–61.

50. Адырхаев, З. А. Патологическая деформация внутренней сонной артерии / З. А. Адырхаев // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. — 2010. — Т. 5, № 4. — С. 138–154.

Поступила 05.02.2013

УДК 618.1-007.41-02-089:575

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ. ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

И. Ф. Крот, Т. Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье освещены современные представления об этиологии и патогенезе пролапса тазовых органов, классификация факторов риска и клинических проявлений опущения и выпадения тазовых органов у женщин, оперативные техники коррекции этой патологии.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, опущение и выпадение матки, дисплазия соединительной ткани, классификация POP-Q, Prolift.

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF PELVIC ORGAN PROLAPSE. OPTIMIZATION OF SURGERY

I. F. Krot, T. N. Zakharenkova

Gomel State Medical University

The article covers the present-day views about the etiology and pathogenesis of pelvic organ prolapse, classification of risk factors and clinical manifestations of pelvic organ prolapse in women and operative corrective technique for this pathology.

Key words: pelvic organ prolapse, pelvic floor dysfunction, connective tissue dysplasia, classification POP-Q, Prolift.

В последние десятилетия наиболее обсуждаемой и изучаемой темой оперативной гинекологии является пролапс тазовых органов. Возросший интерес к этой проблеме обусловлен осознанием патогенетических моментов развития пролапса, выделением значимых этиологических факторов, внедрением новой классификации, развитием оперативных техник лечения. Тазовое дно и промежность являются сферой интересов гинекологов, урологов и проктологов. Однако чаще всего решение относительно лечебной тактики принимает гинеколог. И, следовательно, гинеколог должен обладать достаточным объемом междисциплинарных знаний для лечения таких больных.

Пролапс тазовых органов в настоящее время является распространенной патологией и представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, ухудшая качество жизни все более молодых женщин [1]. Частота опущения и выпадения внутренних половых органов колеблется от 3 до 85 % и зависит от экономического и социального уровня жизни пациентов, расы, уровня развития медицины в стране [2]. Частота встречаемости пролапса тазовых органов у женщин в России составляет 15–30 % [3], в Республике Беларусь — около 20–40 % [4, 5]. Во всем мире отмечается рост данной патологии у женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологических операций коррекция пролапса тазовых органов составляет 15 % и занимает 3-е место после оперативного лечения опухолей матки и эндометриоза [6]. Это подтверждает актуальность и значимость проблемы.

В публикациях последних лет особое внимание уделяется вопросам этиопатогенеза развития пролапса. Предложено выделять четыре группы факторов риска: предрасполагающие, провоцирующие, содействующие и декомпенсирующие [7, 2]. К предрасполагающим факторам относятся генетические и расовые: пролапсы у молодых женщин часто сопряжены с наследственными заболеваниями соединительной ткани (синдром генерализованной дисплазии соединительной ткани), нейромиопатиями; прослеживается семейный анамнез у близких родственников; у афроамериканских женщин частота встречаемости пролапса тазовых органов ниже, чем у представительниц европеоидной расы. Провоцирующие (инициирующие) факторы — это те, которые приводят к повреждению структур тазового дна, а именно: роды через естественные родовые пути, особенно крупным плодом, операции на тазовом дне, гистерэктомия, повреждение мышц и нервов тазового дна. Среди содействующих факторов выделены ожирение, запоры, образ жизни и характер профессии, связанные с подъемом тяжестей, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся длитель-

ным кашлем. К декомпенсирующим факторам отнесены возраст и период постменопаузы. Практически у половины женщин старшего периода имеются признаки опущения или выпадения половых органов разной степени выраженности. Декомпенсация в этом возрастном периоде происходит за счет физиологической гипоестрогении и атрофии мышечной, соединительной ткани тазового дна. Использование данной классификации факторов риска позволяет выделять женщин высокого риска пролапса тазовых органов и проводить профилактические мероприятия еще в репродуктивном возрасте.

Поддерживающий аппарат матки — многокомпонентная структура, состоящая из соединительной, фиброзно-мышечной ткани, поперечно-полосатых мышц. Соединительная ткань представлена клетками и межклеточным матриксом, который состоит из эластина, коллагена и глюкозаминогликанов. Целостность соединительной ткани зависит от ее фиброзного компонента — коллагена, гладкомышечных волокон и эластина. Важна также склеивающая способность матрикса — основного вещества соединительной ткани, которая скрепляет все волокна, удерживая их вместе. Структуры, ответственные за фиксацию органов малого таза (сама тазовая фасция и связки), состоят преимущественно из соединительной ткани. Очевидно, что при пролапсе тазовых органов у подавляющего большинства больных имеет место системная несостоятельность соединительной ткани. Наибольшие наследственные изменения при системной недостаточности соединительной ткани касаются основного фиброзного компонента этой ткани — коллагена. Механическая прочность связочного аппарата органов малого таза обеспечивается преимущественно коллагеном первого и третьего типов. При дисплазии соединительной ткани тяжелой и средней степени выраженности коллаген первого и третьего типов замещается коллагеном 4-го типа, который обладает эластическими свойствами и встречается в сосудистой стенке. Это приводит к нарушению механических свойств связочного аппарата матки [6].

Одним из генетически обусловленных предрасполагающих факторов опущения и выпадения половых органов является синдром генерализованной дисплазии соединительной ткани. Микроструктурные аномалии коллагена наблюдаются при синдромах Элерса-Данло, Марфана. Дисплазия соединительной ткани — это полиорганная патология с проградентным течением, в основе которой лежат дефекты синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса или регуляторов морфогенеза соединительной ткани [8]. Для диагностики степени выраженности дисплазии соедини-

тельной ткани выделены следующие критерии (Т. Ю. Смольнова и др., 2001): малые признаки (астенический тип телосложения, отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды, нарушение рефракции в возрасте до 40 лет, уплощенность свода стопы, кровотечение в послеродовом периоде, вегетососудистые дисфункции, нарушения сердечного ритма и проводимости); большие признаки (сколиоз, плоскостопие II–III, эластоз кожи, склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям, варикозная болезнь, геморрой, угроза преждевременных родов на сроке 32–35 недель беременности, преждевременные роды, быстрые или стремительные роды, пролапс гениталий и грыжи у родственников первой степени родства); тяжелые проявления (грыжи, спланхноптоз, варикозная болезнь и геморрой с оперативным лечением, хроническая венозная недостаточность, привычные вывихи суставов, дивертикулы, долихосигма, поливалентная аллергия).

Много десятилетий в научных публикациях обсуждаются механизмы формирования опущения и выпадения тазовых органов. Неоспоримой является теория Д. Отта о том, что опущение и выпадение половых органов у женщины является грыжей тазового дна, при которой грыжевыми воротами служит плохо смыкающаяся половая щель. И. Гальбан и И. Тандлер продлили теорию Д. Отта и сформулировали принцип, согласно которому любой орган или любая часть органа, устанавливающаяся против половой щели, склонна к удлинению и гипертрофии [11].

Для формирования пролапса необходим также дефект (разрыв) тазовой фасции (верхней фасции диафрагмы таза). В зависимости от локализации дефекты классифицируются на паравагинальный, комбинированный, поперечный, дистальный, центральный (расположены по мере убывания частоты). Понимание механизмов формирования и точной локализации дефекта позволяет выбрать правильную хирургическую тактику и снизить частоту рецидивов.

Клинические проявления начинаются зачастую в репродуктивном возрасте и имеют прогрессирующее течение. Основными «ранними» жалобами являются проблемы при половой жизни и ощущение «инородного тела» во влагалище и в промежности. В дальнейшем присоединяются симптомы дисфункции соседних органов: мочевого пузыря и прямой кишки. Все эти симптомы приводят к моральным и физическим страданиям женщин, резко снижая их качество жизни.

В последние годы изменились и подходы к классификации опущения и выпадения органов малого таза. Используемая в Республике Беларусь классификация М. С. Малиновского (I степень —

шейка матки опускается не больше чем до входа во влагалище; II степень — неполное выпадение матки; III степень — полное выпадение матки) слишком упрощена и не охватывает разнообразные варианты анатомических дефектов при пролапсе тазовых органов. В руководствах по гинекологии разных лет описаны еще несколько десятков различных классификаций, предложенных российскими и зарубежными авторами.

Наиболее оптимальной классификацией, используемой во многих странах мира в настоящее время, является система количественной оценки пролапса тазовых органов (POP-Q), предложенная Международным обществом по недержанию мочи (ICS, 1996). Эта система включает измерение расположения предложенных точек, находящихся на передней и задней стенках влагалища, шейке матки, в своде влагалища, измерение расстояния от наружного отверстия уретры до заднего края гимена, расстояния между задним краем гимена и анальным отверстием, длины влагалища. Согласно данной классификации по изменению положения ведущей точки пролапса, выделено 4 степени пролапса тазовых органов. Данная классификация достаточно сложна для понимания и более громоздка, чем остальные, однако ее неоспоримыми преимуществами является возможность достаточно точно и четко объективизировать и индивидуализировать состояние тазовых органов у пациентки как до, так и после хирургического лечения, тем самым оценить и сравнить результаты оперативных методик [5].

За более чем 200-летнюю историю хирургии тазового дна предложено более 300 видов реконструктивно-пластических операций, которые производятся из разных доступов (вагинальный, лапаротомный, лапароскопический). Все они имеют одну цель — восстановление структуры тазового дна.

Предложенная В. И. Краснополским (1999) классификация способов хирургического лечения опущения и выпадения половых органов модифицирована О. Л. Глазковой и Н. М. Подзолковой (2009) и включает 7 групп оперативных вмешательств:

1. Операции частичного закрытия просвета влагалища в саггитальном или поперечном направлении: операция Х. Роттера и А. Белова (искусственное суживание влагалища в виде кольца), операция Ф. Л. Нейгебауэра и Л. К. Лефора (срединная кольпоррафия), операция А. Лехардта (неполный кольпоперинеоклейзис).

2. Операции, направленные на укрепление тазового дна: пластика передней стенки влагалища, пластика задней стенки влагалища с леваторопластикой.

3. Операции укорочения и укрепления связочного аппарата матки и фиксации матки: операция Кохера (фиксация матки к передней

брюшной стенке), способ Долери-Джилльама (вентросуспензия матки за круглые связки путем проведения последних через тоннели в прямых мышцах передней брюшной стенки и ушивания их под апоневрозом), операция Вебстера-Бальди-Дартига (укорочение круглых связок путем продевания их петлей через широкие связки и фиксация их на задней стенке матки), операция Фриновского (крестовидное укорочение круглых и крестцово-маточных связок), способ Александера-Адамса (укорочение круглых связок через наружное кольцо пахового канала).

4. Комбинированные способы оперативного лечения: способ И. Л. Брауде, 1952 (чревосечение и фиксация матки к передней брюшной стенке с последующей кольпоперинеопластикой), способ В. И. Краснопольского, 1985 (укрепление крестцово-кардинального комплекса апоневротическим лоскутом абдоминальным путем с последующей пластикой передней и задней влагалищных стенок, леваторопластикой), эндоскопическая MESH-вагинопексия и вагинальная коррекция.

5. Операции жесткой фиксации выпавших органов к костям и связкам таза: операция Н. Н. Сергеева, 1939; Х. Краатца, 1957 (фиксация матки к промонторию), операция D. A. Richardson et al., 1989 (сакроспинальная фиксация матки), эндоскопическая сакровагинопексия с применением сетчатого импланта.

6. Операции по укреплению структур фиксирующего аппарата матки за счёт сшивания связок между собой: Манчестерская операция.

7. Различные модификации влагалищной экстирпации матки.

Такое разнообразие хирургических техник и продолжающаяся разработка принципиально новых подходов к реконструкции тазового дна свидетельствует, с одной стороны, об актуальности проблемы, а с другой — о недостаточной эффективности используемых методик и о высокой частоте рецидивов. По данным разных авторов, частота рецидивов пролапса составляет 28–43 % [6, 9, 10].

Основными причинами рецидивов являются [11]:

- неточная дооперационная и интраоперационная диагностика дефектов тазовой фасции;
- несостоятельность собственных тканей (синдром дисплазии соединительной ткани);
- погрешности хирургической техники, заживление вторичным натяжением, инфицирование;
- некоторые неврологические заболевания, при которых нарушается рефлекторная активность мышц, а также состояния, при которых имеет место систематическое повышение внутрибрюшного давления (запор, бронхиальная астма, тяжелый физический труд).

Понимание того, что основное значение в формировании пролапса тазовых органов име-

ет системная дисплазия соединительной ткани, привело к разработке хирургических методов коррекции с применением имплантов. Они позволяют ликвидировать большие дефекты тазовой фасции, а также дефекты, «неудобные» по расположению для хирургической коррекции.

В начале прошлого столетия в качестве имплантов использовался биологический материал: собственные апоневротические, фасциальные или кожные лоскуты, аллогенная твердая мозговая оболочка и т. д. Однако собственные ткани не обладали достаточной прочностью в случае системной дисплазии, а аллогенные — вызывали иммунные реакции отторжения. С 50-х годов прошлого века для исправления дефектов брюшной стенки Фрэнсис С. Ушер начал применять полиэтилен высокой прочности. В настоящее время сетчатые не рассасывающиеся импланты (MESH) играют ведущую роль в хирургии тазового дна. Идеальный материал для импланта должен быть достаточно эластичным, прочным, мягким, не должен сморщиваться и деформироваться со временем, иметь определенный размер пор. При размере пор более 75 мкм происходит прорастание соединительной ткани через поры. Кроме того, поры такого размера проницаемы для макрофагов, а это снижает риск отторжения импланта и воспаления в месте расположения инородного тела. При меньшем диаметре пор соединительная ткань образуется вокруг импланта и формируется капсула инородного тела. В таких условиях проникновение макрофагов к импланту невозможно, и при минимальном инфицировании возникает реакция отторжения инородного тела.

Наиболее оптимальным из разработанных и представленных на рынке материалов для коррекции пролапсов тазовых органов является пролен Soft. С 2002 года начато клиническое применение разработанной В. Jacquetin и соавт. системы для полного восстановления структуры тазового дна по стандартизированной методике Prolift. Эта система позволяет восстанавливать дефекты заднего, переднего отделов тазового дна или провести полную реконструкцию. Фиксация протеза осуществляется по специально разработанной методике к стенкам таза путем проведения полосок импланта через запирающую мембрану, запирающую мышцу, крестцово-остистые связки и копчиковые мышцы с обеих сторон. Эта технология позволяет закрывать все имеющиеся дефекты тазового дна и предотвращать развитие новых дефектов в будущем [11–17]. Кроме того, сетчатые эндопротезы применяются в урогинекологии для лечения стрессового недержания мочи, которое часто сопровождается пролапсом тазовых органов. При этом проленовая сетка при проведении слинговых операций

устанавливается под среднюю треть уретры в свободном положении (TVT) или проводится через запираемые отверстия (TVT – O).

Однако, несмотря на видимые преимущества экстраперитонеальной кольпопексии с применением системы Prolift в сравнении с классическими хирургическими техниками без использования имплантов, операция по методике Prolift сопряжена с большим количеством осложнений различной степени тяжести. По данным А. А. Попова и соавт. (2010), при оценке характера и количества осложнений после коррекции генитального пролапса с применением системы Prolift (677 операций, проведенных в клиниках Москвы с 2005 по 2010 гг.) в 25 % случаев выявлены осложнения. Из них интраоперационных осложнений было 37 (5,5 %) случаев: ранения уретры — 2 (0,3 %), мочевого пузыря — 10 (1,5 %), прямой кишки — 5 (0,7 %), мочеочника — 1 (0,1 %), массивное кровотечение более 500 мл — 19 (2,8 %). Послеоперационных осложнений было 72 (10,6 %) случая: гипертермия выше 38 °С — 11 (1,6 %), гипотония мочевого пузыря — 18 (2,7 %), гематомы влагалища — 43 (6,4 %). Mesh-ассоциированные осложнения — в 62 (9,2 %) случаях: эрозия стенки влагалища (лечены хирургически) — 32 (4,7 %), эрозия мочевого пузыря — 1 (0,1 %), инфицирование протеза — 4 (0,6 %), сморщивание протеза с деформацией влагалища — 8 (1,2 %), боли в промежности и ягодицах — 18 (2,7 %) [18, 19].

Mesh-ассоциированные осложнения связаны с активной длительной хронической воспалительной реакцией в области импланта, которая ведет к эрозии стенки влагалища и мочевого пузыря, сморщиванию и нарушению положения протеза, вызывая боли в области промежности и таза.

Снижения числа интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при установке сетчатых протезов можно добиться только при грамотном подходе к выбору оптимальной оперативной техники для каждой пациентки, отработке хирургических навыков выполнения стандартизированной методики установки импланта Prolift, выполнении операций в специализированных отделениях хирургами с постоянным опытом лечения пролапса гениталий, использовании сетчатых протезов высокого качества, рекомендованных фирмой-производителем для применения именно в урогенитальной зоне.

Роль операций с использованием сетчатых протезов является предметом научных дискуссий. Нельзя рассматривать этот вид хирургической коррекции пролапса как панацею. До сих пор не определены четкие критерии, позволяющие практикующему врачу сделать выбор между «классическим» вариантом операции при пролапсе или установку сетчатого протеза.

По мнению некоторых авторов (М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина, 2007, Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова, 2009), применение сетчатых протезов доказательно обосновано при выполнении сакрокольпопексии и slingовых операций в формате TVT, а также при рецидивах цистоцеле и ректоцеле.

Одним из современных, инновационных, наиболее перспективных направлений реконструктивно-восстановительной хирургии является разработка и клиническое применение композиционных биологических трансплантатов, состоящих из внеклеточной матрицы с фиксированными на ней алло- и аутогенными клетками. Такими аутогенными клетками могут явиться мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (МСК).

Мезенхимальные стволовые клетки открыты в конце 60-х годов прошлого века проф. А. Я. Фриденштейном и были названы фибробластными колониеобразующими клетками (КОК-Ф). Их главной отличительной особенностью является адгезивная способность. Получать взрослые (соматические) стволовые клетки можно из разных источников. Описаны методы выделения МСК из костного мозга, жировой ткани, менструальной крови [20–23].

В процессе изучения МСК установлено, что они способны размножаться в сотни тысяч раз, это позволяет получить их достаточную концентрацию для трансплантации не только экспериментальным животным, но и человеку. МСК не содержат фенотипические маркеры, а также антигены гистосовместимости. Следовательно, они могут быть использованы как для аутотрансплантации, так и для аллогенной трансплантации. МСК ингибируют пролиферацию Т-клеток, обеспечивая иммуномодулирующий эффект, и снижают вероятность и степень выраженности реакции трансплантат против хозяина. Кроме того, МСК снижают продукцию цитокинов с противовоспалительным действием (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) обеспечивая выраженный местный противовоспалительный эффект. МСК *in vitro* вырабатывают макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, различные ростовые факторы (фактор роста эндотелия сосудов, гепатоцитарный фактор роста), которые ускоряют тканевую репарацию [21, 22, 24, 25].

На сегодняшний день имеется опыт трансплантации МСК больным с хронической сердечной недостаточностью, деструктивными формами туберкулеза легких, пострадиационными повреждениями органов малого таза (прямая кишка, мочевой пузырь) [21].

Учитывая доказанные свойства МСК (плюрипотентность, адгезивные свойства, иммуномодулирующее, противовоспалительное, репаративное действия), является обоснованным и перспективным разработку биоинженерных трансплантатов для коррекции пролап-

са гениталий на основе используемых сетчатых протезов и культивированных на них аллогенных мезенхимальных стволовых клеток.

Определенных успехов в этой работе достигли белорусские ученые В. Г. Богдан, Ю. М. Гаин, Ю. Г. Демидчик, К. В. Лазнев, М. М. Зафранская. Проведенное ими исследование по изучению возможности культивирования мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани крысы на хирургических сетках «Prolene», «Vypro», «Ultrapro», «Vicryl», «Proceed» подтвердило возможность использования сетчатых эндопротезов в качестве внеклеточной опорной матрицы для культивирования мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани *in vitro* при разработке биоинженерных трансплантатов. Исследованные образцы сеток обладали разной способностью обеспечивать адгезию и рост стволовых клеток. Однако число мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, фиксированных на изучаемых сетках, оказалось меньшим, чем необходимо при трансплантации с репаративной и иммуномодулирующей целью [26]. В данной работе исследовались сетчатые эндопротезы, используемые в хирургической герниологии.

Таким образом, исследование свойств мезенхимальных стволовых клеток с целью их культивации на сетчатых эндопротезах, используемых в урогинекологии, является актуальным и перспективным. Применение такого биотрансплантата в клинической практике за счёт иммуномодулирующих и репаративных свойств мезенхимальных стволовых клеток позволит снизить число Mesh-ассоциированных осложнений и улучшить качество жизни прооперированных пациенток.

Актуальность и значимость проблемы пролапса тазовых органов у женщин не вызывает сомнений. Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения вопроса, интерес ученых к данной теме подтверждается многочисленными отечественными и зарубежными публикациями. В современной гинекологии появились возможности ранней успешной коррекции пролапса с сохранением репродуктивной функции и высокого качества жизни пациенток. К сожалению, активное внедрение хирургических методик с установлением сетчатых протезов в нашей стране ограничено стоимостью самого протеза, отсутствием должного опыта работы с имплантатами оперирующих гинекологов, боязнью осложнений операции. Это приводит к тому, что большинство операций выполняется «классическим» способом при III–IV степени пролапса гениталий. Такое «сдержанное» отношение не всегда идет на пользу больным. Необходимо развивать это направление оперативной гинекологии в нашей стране, и для минимизации осложнений концентрировать пациенток в специализированных отделениях.

Научный интерес к проблеме пролапса обусловлен развитием науки о стволовых клетках и внедрением их использования в различных отраслях медицины. На наш взгляд, применение мезенхимальных стволовых клеток, культивированных на сетчатом протезе, является интересным и перспективным направлением исследования, необходимым для снижения Mesh-ассоциированных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коршунов, М. Ю. Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов / М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, Вып. 3. — С. 87–93.
2. Проплапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: пособие для врачей / В. Ф. Беженарь [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. — 48 с.
3. Кулаков, В. И. Оперативная гинекология / В. И. Кулаков, Н. Д. Селезнёва, В. И. Краснополянский. — М., 1990. — С. 287–302.
4. Качество жизни как критерий эффективности хирургической коррекции дисфункции тазовых органов у женщин / А. А. Куликов, О. А. Пересада, А. Н. Барсуков // Медицинская панорама. — 2012. — № 6 (132). — С. 23–28.
5. Диагностические и тактические слагаемые успешного решения проблемы осложненного генитального пролапса у женщин / М. В. Кажина [и др.] // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. — 2012. — № 4(22). — С. 25–34.
6. Результаты применения синтетических материалов при коррекции пролапса гениталий / О. В. Тарабанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, Вып. 2. — С. 19–23.
7. Continence / G. H. Badlani [et al.]. — London: Springer-Verlag, 2009. — 544p.
8. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 704 с.
9. Лузина, Л. В. Оптимизация хирургического лечения пролапса гениталий с использованием биоинженерных материалов / Л. В. Лузина, О. С. Абулхаирова // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 2. — С. 84–88.
10. Седнев, О. В. Анализ опыта хирургической коррекции пролапса гениталий, проведенной в Калининградском областном центре эндовидеохирургии / О. В. Седнев // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII, Вып. 3. — С. 38–42.
11. Глазкова, О. Л. Прикладные аспекты функциональной морфологии тазового дна и промежности / О. Л. Глазкова // Клиническая гинекология: учеб. пособие / Н. М. Подзолкова [и др.]; под ред. Н. М. Подзолковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — Гл. 18. — С. 532–570.
12. Функциональные нарушения тазовых органов: диагностика и лечение / Л. В. Адамян [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Мин здрав и соц. развития РФ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2010. — С. 212–213.
13. Опыт реконструкции тазового дна при генитальном пролапсе с использованием системы Prolift / В. Е. Радзинский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Спецвып. — С. 84.
14. Коршунов, М. Ю. Отдаленные результаты реконструктивных операций на тазовом дне / М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 54–58.
15. Гутикова, Л. В. Хирургическая коррекция пролапса гениталий с использованием сетчатых протезов / Л. В. Гутикова // Охрана материнства и детства. — 2011. — № 2(18). — С. 62–64.
16. Барсуков, А. А. Выбор метода хирургической коррекции, подготовка, ведение и реабилитация пациенток с пролапсом тазовых органов у женщин / А. А. Барсуков, А. А. Куликов, О. А. Пересада // Тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 нояб. 2012 г. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 4 (22). — С. 51–53.
17. Дивакова, Т. С. Сравнительная эффективность использования синтетических сетчатых материалов «Prolift» и «Линтекс» в хирургическом лечении пролапса тазовых органов у женщин / Т. С. Дивакова, Е. А. Мицкевич // Тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов «Инновации в акушер-

стве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 нояб. 2012 г. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 4 (22). — С. 83–84.

18. Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии с применением системы Prolift / А. А. Попов [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Мин. здрав. и соц. развития РФ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2010. — С. 218–219.

19. Анализ осложнений операций Prolift / А. А. Попов [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Мин. здрав. и соц. развития РФ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2010. — С. 219.

20. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки *in vitro*, перспективы клинического применения / С. М. Космачёва // Медицинские новости. — 2008. — № 9. — С. 5–9.

21. Колесникова, А. И. Мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки костного мозга человека в медицинской практике: обоснование, результаты и перспективы / А. И. Колесникова // Гематол. и трансфузиол. — 2008. — Т. 53, № 5. — С. 36–39.

22. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток / О. С. Татарникова [и др.] // Онкогематология. — 2009. — № 4. — С. 33–44.

23. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии / А. А. Хадарцев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 3. — С. 147–151.

24. Роль регуляторных Т-клеток CD4+ и CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина / И. А. Корсунский [и др.] // Онкогематология. — 2008. — № 3. — С. 45–51.

25. Еремеева, М. В. Возможности применения стволовых клеток и клеток-предшественников для стимуляции ревазуляризации и регенерации органов / М. В. Еремеева // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2010. — Т. XII, № 1. — С. 86–93.

26. Богдан, В. Г. Сравнительная характеристика композиционных биоматриц с трехмерным желатиновым матриксом и мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани / В. Г. Богдан [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 2010. — Т. 54, № 3. — С. 105–109.

Поступила 18.01.2013

УДК 616.151.5-036.88-085

АДЕКВАТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АСПЕКТЕ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (обзор литературы)

Д. П. Саливончик

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматривается адекватная анти тромботическая терапия при острых коронарных синдромах, позволяющая на основании доказательной медицины значительно снизить смертность пациентов. На современном этапе использование клопидогрела требует наиболее раннего его применения — при первом контакте врача с пациентом с учетом предстоящего чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, клопидогрел (Зилт), снижение смертности.

ADEQUATE ANTITHROMBOTIC THERAPY: REDUCTION OF MORTALITY BY THE RESULTS OF INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS (literature review)

D. P. Salivonchyk

Gomel State Medical University

The article considers adequate antithrombotic therapy in acute coronary syndromes, which on the basis of evidence-based medicine makes it possible to significantly reduce mortality in patients. At the present stage, the application of clopidogrel requires its earliest prescription to the patients during their first visit to the doctor with the account of forthcoming percutaneous coronary surgery.

Key words: antithrombotic therapy, clopidogrel (Zilt), reduction in mortality.

Введение

По современным представлениям наличие атеротромбоза в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является основным моментом в понимании и выборе анти тромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), формирующей более 50 % смертельных исходов среди всех нозологий [17].

Нормальное состояние крови обеспечивают три системы: свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая. При повреждении эндотелия нарушается его антикоагулянтная функция. Тромбоциты изменяют форму на сферическую с отростками и выделяют

ряд биологически активных веществ, потенцирующих их адгезию и агрегацию. Через гликопротеиновые рецепторы GP Ia/IIa и фибронектин тромбоциты приклеиваются к коллагену субэндотелия (адгезия). Через гликопротеиновые рецепторы GP IIb/IIIa и фибриноген тромбоциты склеиваются между собой (агрегация), образуя первичный тромбоцитарный тромб [16].

Свертывающая система

Гемостаз протекает по двум условно выделенным направлениям — внешнему и внутреннему, а завершается общим. *Внешний путь* начинается с активации тканевого фактора (III) и проконвертина (фактор VII). Фактор VIIa на-

прямую и через действие на фактор IX активирует фактор X. *Внутренний путь* — с активации (в присутствии прекалликреина и высокомолекулярного кининогена) контактного фактора (XII), который активирует предшественник плазменного тромбопластика (фактор XI). Факторы XIIa и XIa активируют фактор Кристмаса (IX). Фактор IXa активирует фактор X в присутствии фактора VIIIa и ионов Ca²⁺. *Общий путь* начинается с активации фактора X в присутствии фактора VIIIa и ионов Ca²⁺. Фактор Xa в присутствии фактора V и ионов Ca²⁺ активирует протромбин (фактор II), переводя его в тромбин (фактор IIa) — ключевой фактор тромбообразования. Тромбин гидролизует фибриноген (фактор I) до фибрина (фактор Ia). Фибрин полимеризуется, образуя нити, в которых застревают клетки крови, прежде всего, эритроциты. Одновременно тромбин (фактор IIa) активизирует фибринстабилизирующий фактор (XIII), который связывает между собой отдельные нити фибрина и повышает устойчивость тромба. Процесс ограничения тромбообразования контролируют противосвертывающая и фибринолитическая системы [5].

Противосвертывающая система

Адгезию и агрегацию тромбоцитов и образование первичного тромбоцитарного тромба ингибирует простаглицлин, выделяемый эндотелием сосудов. Основной ингибитор свертывающей системы — антитромбин III; он инактивирует тромбин (фактор IIa) и факторы свертывания крови (XIa, Xa, IXa).

Фибринолитическая система

Фибринолитическая система разрушает фибрин. Ее главный компонент — плазмин (фибринолизин) образуется из плазминогена под действием активаторов (тканевого активатора плазминогена, урокиназы). Плазмин расщепляет фибрин на отдельные фрагменты — продукты деградации фибрина.

Для предупреждения образования тромбов и для лечения используются три группы лекарственных средств: антитромбоцитарные, антикоагулянтные и тромболитические [2].

1. Антитромбоцитарная терапия

Аспирин

Аспирин — ацетилсалициловая кислота (АСК) применяется в медицине уже более 100 лет, с 1898 года. Он инактивирует циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2), которые обеспечивают превращение арахидоновой кислоты в простагландин H₂. Последний является предшественником тромбоксана (TXA₂) и простаглицлина (PGI₂). Тромбоксан индуцирует агрегацию тромбоцитов и способствует вазоконстрикции, а простаглицлин ингибирует агрегацию и определяет вазодилатацию. При этом тромбоксан имеет сильную зависимость от ЦОГ1, а простаглицлин способен формироваться как путем воздействия ЦОГ1, так и

ЦОГ2. АСК почти в 100 раз активнее ингибирует ЦОГ1, чем ЦОГ2, в связи с чем противотромботический эффект аспирина, зависящий от ингибиции ЦОГ1 и продукции тромбоксана, требует меньшей дозы препарата по сравнению с той, которая оказывает противовоспалительное действие [6]. В десятках крупных контролируемых исследований (HOT, ISIS-2, SAPAT) продемонстрирована высокая эффективность применения аспирина у пациентов с ИБС, при нестабильной стенокардии (НС), инфаркте миокарда (ИМ), чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), аорто-коронарном шунтировании (АКШ), установке стентов, при вторичной профилактике ишемических инсультов [11, 12, 24].

АСК назначается всем больным с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) при отсутствии противопоказаний. Рекомендуемая начальная доза 150–365 мг. В дальнейшем препарат назначается в дозе 75–325 мг/сут. Назначение АСК в суточной дозе 75–150 мг на 50 % уменьшает вероятность смерти и ИМ при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ [3, 4, 11]. Однако АСК не решает все проблемы антитромботической терапии ОКС. Известно, что, несмотря на терапию аспирином, 10–15 % больных с ОКС умирают или переносят крупноочаговый ИМ. Примерно 20 % перенесшим ОКС, в течение года требуется повторная госпитализация. Применение коронароангиографии (КАГ) у больных, переживших ОКС, позволило выявить признаки внутрикоронарного тромбоза спустя месяц после периода нестабильности. Повышенное содержание маркеров тромбообразования отмечено у большинства больных с ОКС, причем длительность этого повышения сохраняется на протяжении по меньшей мере 6 мес. [15, 28].

АСК, до опубликования результатов исследования CAPRIE в 1996 г. оставалась практически единственным дезагрегантом, эффективность и относительная безопасность которого при длительном применении были убедительно продемонстрированы у больных с перенесенным ИМ [8].

Тиенопиридины (клопидогрел, тиклопидин)

Клопидогрел (Плавикс, Зилт) селективно и необратимо блокирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов. В более ранних рекомендациях по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) назначение клопидогрела рассматривалось как альтернатива АСК при ее непереносимости. Однако с момента опубликования этих рекомендаций было проведено два крупных исследования: COMMIT-CCS-2 и CLARITY-TIMI-28, которые оценивали эффективность двойной антитромботической терапии (АСК+клопидогрел) у пациентов с ОКСпST [11].



Рисунок 1 — Эффективность комбинированной терапии АСК и клопидогрела (исследование COMMIT)

В исследовании COMMIT-CCS-2 частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт, составила в группе с использованием плацебо 10,1 %, а в группе, где применялся клопидогрель — 9,2 % ($p = 0,002$). В группе с использованием клопидогрела наблюдалось и снижение общей смерт-

ности (7,5 и 8,1 % соответственно, $p = 0,03$), данные представлены на рисунке 1 [4].

В исследовании CLARITY-TIMI-28 в группе, где применялся клопидогрель, частота первичной конечной точки составила 15 %, в группе использования плацебо — 21,7 % ($p < 0,001$), данные представлены на рисунке 2 [3].

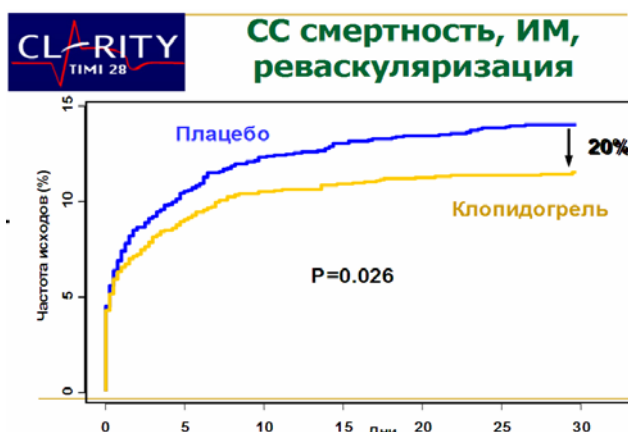


Рисунок 2 – Эффективность клопидогрела в снижении сердечно-сосудистой смертности (исследование CLARITY)

Назначение клопидогрела (препарат Зилт) в связи с наличием терапевтической эквивалентности с оригинальным клопидогрелом и доступной стоимостью, несомненно, обеспечит лучшую приверженность лечению у большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации. За время наблюдения за пациентами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития нежелательных событий в исследованных группах как на этапе госпитализации, так и на 150-е сутки после рандомизации [1, 10].

Сравнительно высокая частота выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных, включенных в исследование CURE, сделала возможным выполнение в рамках этого иссле-

дования еще одного проспективного сравнения — PCI-CURE. Кривые накопления риска неблагоприятных исходов при использовании клопидогрела и плацебо продолжали расходиться в течение всего периода исследования, а относительное снижение риска смерти и (или) ИМ с момента рандомизации до окончания наблюдения составило 31 % (8,8 % — клопидогрель, 12,6 % — плацебо), то есть заметно больше, чем в исследовании CURE в целом [19].

Нагрузочная доза клопидогрела (Зилта) необходима для уменьшения времени до достижения максимального ингибирования агрегации тромбоцитов, что особенно важно у больных с ОКС, а также при проведении ангиопластики, то есть у больных, у которых нет времени для начала лечения с более низких доз. Известно, что для дос-

тижения устойчивого уровня концентрации Зилта в крови при суточной дозе 75 мг требуется прием препарата в течение 5 дней. При нагрузочной дозе в 300–600 мг эффект наступает через 6–12 ч.

Подавление двух основных путей агрегации тромбоцитов — АДФ-зависимого и арахидонат/тромбоксанзависимого имеет несомненные перед монотерапией в предотвращении тромботических осложнений, что было доказано в отношении комбинации АСК и клопидогрела (Зилта) [10].

Продолжительность применения клопидогрела определена до 1 года после инвазивных вмешательств со стентированием коронарных сосудов и до 2–4 недель при ОКС в зависимости от вида последнего [16]. Доказанность эффективности клопидогрела у пациентов с ОКС позволила включить его в рекомендации по лечению больных в качестве одного из базисных препаратов, показанных как при проведении медикаментозной терапии по обычной схеме лечения, так и при осуществлении интервенционных вмешательств.

Празугрел и тикагрелол

Первым из антромбоцитарных агентов «эры после клопидогрела» в крупном рандомизированном контролируемом исследовании с клиническими конечными точками был изучен прасугрель. Эффективность и безопасность этого средства были сравнены у больных ОКСбпСТ с эффективностью и безопасностью клопидогрела в испытании TRITON [22]. Первичная конечная точка эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, или нефатальный ИМ, или нефатальный инсульт) имела место у 12,1 % больных, получавших клопидогрел и у 9,9 % больных, получавших прасугрель ($p < 0,001$).

В исследовании PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) в группе использования тикагрелора было существенно меньше случаев кардиологической смертности и ИМ. Количество инсультов в двух группах было приблизительно равным. Применение тикагрелора у пациентов, подвергшихся стентированию, снижало риск тромбоза стента [29].

Тиенопиридины

Используются при непереносимости аспирина или его неэффективности, однако сами обладают выраженными побочными эффектами, поэтому в кардиологической практике применяется крайне редко [16].

Блокаторы гликопротеина Пб/Ша рецепторов тромбоцитов

Блокаторы гликопротеина (ГП) Пб/Ша рецепторов тромбоцитов являются наиболее мощными антитромбоцитарными препаратами, поскольку блокируют конечный этап агрегации тромбоцитов, связанный с формированием мостиков между адгезивными молекулами (фибриноген, фактор Виллебрандта) и активированными рецепторами тромбоцитов Пб/Ша.

Способность ИГП Пб/Ша снижать количество неблагоприятных тромботических исходов при проведении коронарной ангиопластики была доказана в исследованиях EPIC, EPILOG, EPIS-TENT, CAPTURE, ISAR REACT II (абциксимаб), IMPACT II, ESPRIT (эптифибатид). Наилучшие результаты при этом продемонстрировал препарат абциксимаб, а в исследовании TARGET он доказал свое преимущество перед тирофибаном в прямом сравнении. Исследования ISAR, REACT I и II показали, что на фоне применения аспирина и высоких нагрузочных доз клопидогрела абциксимаб снижает количество неблагоприятных исходов при проведении ангиопластики у пациентов с НС и ИМ, но не оказывает действия при плановой ангиопластике стабильных больных [21]. Метаанализ всех крупных исследований ИГП Пб/Ша свидетельствует о том, что при коронарной ангиопластике они снижают риск тромбозов на 37 %, а при консервативном лечении ОКС — лишь на 14 %.

У больных с ОКС рекомендуется проводить процедуру ЧКВ на фоне блокаторов ГП Пб/Ша непосредственно в ангиографической лаборатории.

Дипиридамо

Эффективность дипиридамола у больных с ОКС и после перенесенного ИМ как при монотерапии, так и в сочетании с АСК не доказана (исследования ПАРИС I, ПАРИС II) [16].

Таким образом, патогенетическая терапия, направленная против адгезии и агрегации тромбоцитов (данные рисунка 3), предполагает использование аспирина совместно с клопидогрелем (более эффективный прасугрел и тикагрелор в нашей стране пока не зарегистрированы) у пациентов с различными вариантами ОКС не вызывает сомнений. Использование ингибиторов Пб/Ша показано при ранней инвазивной стратегии [16].

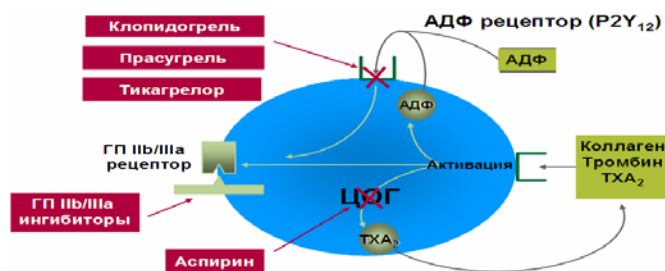


Рисунок 3 — Мишени для ингибирования функции тромбоцитов

2. Антикоагулянты

Предназначение антикоагулянтной терапии — ингибирование плазменных факторов свертывания крови с целью профилактики образования или ограничения распространения тромбов. Эти средства включают антикоагулянты прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного ингибирования тромбина и других факторов свертывания, вторые — нарушают синтез факторов коагуляции, в результате чего последние теряют свою активность. Антикоагулянты доказали свою эффективность при предупреждении и лечении как венозных, так и артериальных тромбозов и эмболий, в частности, при лечении ОКС [9]. В качестве лекарственных средств используют: НФГ, группу препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) и представителя класса пентасахаридов — фондапаринукс (арикстра).

Антикоагулянты прямого действия, непря- мые антагонисты тромбина

Типичный представитель антикоагулянтов прямого действия — нефракционированный гепарин (НФГ), выделен в 1916 году американским студентом-медиком J. McLean из печени, в связи с чем и получил свое название.

Механизм действия НФГ заключается в связывании с антитромбином III (АТIII). Последний в результате конформационных изменений резко усиливает свою активность (примерно в 1000 раз), инактивируя тромбин (IIa) и другие факторы свертываемости, в первую очередь, протромбиназу (Ха), а также IXa, XIa, XIIa, плазмин и калликреин. После завершения реакции НФГ высвобождается из комплекса «IIa + АТIII + Гепарин» и может вновь использоваться организмом, а комплекс «IIa+АТIII» удаляется эндотелиальной системой [9]. Обеспечить постоянное содержание гепарина в плазме непросто, так как его биодоступность невелика и зависит от множества факторов (взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов). Большое влияние на терапевтическую активность НФГ оказывает содержание в плазме АТIII: при высокой концентрации активность гепарина возрастает, при низкой — падает. Поэтому для лечения тромбозов и тромбоемболий требуется постоянное внутривенное введение гепарина. Длительное применение НФГ приводит к снижению содержания в плазме крови антитромбина III, а значит, и уменьшению антикоагулянтного действия препарата [13]. Прекращение лечения гепарином может сопровождаться активизацией тромбообразования, вероятность которой особенно велика при ОКС, так как поврежденная поверхность атеросклеротической бляшки высокотромбогенна. При ИМ и проведении тромболитической терапии с помощью стрептокиназы гепарин не применяют. При ОКС вводят

НФГ внутривенно болюс 60–80 ЕД/кг, но не более 4000 ЕД, затем внутривенное капельное вливание 12–18 ЕД/кг/час со скоростью не более 1000 ЕД/ч. Скорость инфузии препарата необходимо подбирать таким образом, чтобы в течение первых 2–3 суток поддерживать АЧТВ на уровне, в 1,5–2,5 раза превышающем его нормальные значения [15–17].

НМГ

Эноксапарин (Клексан)

Отношение анти-Ха-активности и анти-тромбиновой активности у Эноксапарина составляет около 3,9. НМГ в меньшей степени связываются с белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90 %, у НФГ — 38 %), позволяющей вводить эти препараты подкожно без уменьшения эффекта в сравнении с внутривенным введением. НМГ обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. НМГ в отличие от НФГ обладают преимущественно анти-Ха-фактор-активностью [20].

При ОКСбпST изучались три НМГ: эноксапарин, дальтепарин, надропарин. Дальтепарин и надропарин по эффективности не уступали внутривенному введению НФГ [16]. Применение эноксапарина выявило определенные клинические преимущества перед НФГ — риск смерти, ИМ и потребность в реваскуляризации достоверно снизились приблизительно на 20 %, и этот эффект сохранялся на протяжении 8, 14, 43 дней и 1 года наблюдения [20]. Эффекты других НМГ при ОКСбпST бесспорно гораздо менее изучены. Исследование ExTRACT TIMI 25 было посвящено сравнению эффективности эноксапарина в сравнении с НФГ, применяющихся в качестве адъювантной терапии при ТЛТ при ОКСпST. Частота первичной конечной точки в группе НМГ составила 9,9 %, в группе НФГ — 12,0 %, что означает 17 % снижение относительного риска общей смертности и ре-ИМ ($p < 0,001$). Польза была получена преимущественно за счет снижения риска развития ре-ИМ на 33 % (3,0 % в группе НМГ против 4,5 % в группе НФГ; $p < 0,001$), поскольку частота общей смертности между группами к 30 сут наблюдения была сопоставимой ($p > 0,05$) [20]. Эти данные дали основание утверждать, что назначение эноксапарина предпочтительнее применения НФГ у больных с ОКСбпST [16].

Дальтепарин (Фрагмин)

Отношение анти-Ха-активности и анти-тромбиновой активности у дальтепарин составляет около 2,2. *Применение при ОКС:* п/к в дозе 120 МЕ/кг (максимально по 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5–8 сут.

Надропарин (Фраксипарин)

Отношение анти-Ха-активности и анти-тромбиновой активности у надропарина составляет

около 3,5. Применение при ОКС: п/к в дозе 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 5–8 сут.

Фондапаринукс

Это первый синтетический непрямо́й селективный ингибитор фактора свертывания Ха, который в отличие от НФГ и НМГ не инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa). Ввиду этого отпадает необходимость измерения АЧТВ, протромбинового времени и времени кровотечения. Препарат также не оказывает действия на тромбоциты и не вызывает гепарининдуцированной тромбоцитопении, используется однократно подкожно в дозе 2,5 мг без учета массы тела. В связи с этим он представляется одним из наиболее перспективных антикоагулянтов для лечения ОКС [16].

По влиянию на конечные точки испытания проявилось клиническое преимущество фондапаринукса: в первые 30 дней в группе пациентов с ОКСбпСТ, получавших это средство, оказалось достоверно меньшим, чем в группе эноксапарина число случаев смерти (соответственно 295 и 352, $p = 0,02$) и за 180 дней — число случаев смерти, сумма случаев смерти и инфарктов миокарда, сумма случаев смерти, инфарктов миокарда и инсультов [16, 27].

Логичным продолжением исследования эффективности фондапаринукса у пациентов с ОКСбпСТ стало исследование OASIS-6. Сравнивалась эффективность фондапаринукса при тромболитизисе и гепарина или плацебо. В целом при использовании фондапаринукса риск смерти или рецидива ИМ в первые 9 сут был достоверно ниже на 17 %, что соответствовало предотвращению 15 событий на каждую 1000 леченных. При этом достоверно уменьшалась как смертность (на 13 %), так и частота рецидивов ИМ (на 33 %). Частота крупных и внутричерепных кровотечений при использовании фондапаринукса не увеличилась [26].

Бивалирудин

Бивалирудин — синтетический аналог гиродина, вводимый парэнтерально ингибитор тромбина прямо́го действия. Его эффективность и безопасность у больных с ОКСбпСТ, леченных с применением ранней инвазивной стратегии, сравнена с таковыми НФГ/НМГ в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa в испытании AQUALITY [18]. В нем 13819 больных, у которых планировалось выполнение коронарной ангиографии, рандомизировали к одному из следующих трех антитромботических режимов: (1) НФГ или эноксапарин плюс ингибитор ГП IIb/IIIa; (2) бивалирудин плюс ингибитор ГП IIb/IIIa; (3) один бивалирудин (с использованием ГП IIb/IIIa при необходимости). Частота первичной ишемической конечной точки при всех трех режимах была практически одинаковой. По крупным кровотечениям и соответственно конечной точке «суммарный клинический ис-

ход» применение только бивалирудина достоверно превзошло комбинацию НФГ плюс ингибитор ГП IIb/IIIa [18].

Антикоагулянты непрямого действия

Сочетание антагонистов витамина К и АСК

В 2006 г. был проведен объединенный анализ 14 исследований использования антагонистов витамина К в сочетании с АСК у больных, перенесших ОКС. Добавление антагонистов витамина К с целевыми значениями МНО от 2 до 3 к АСК обеспечивало дополнительное снижение риска смерти, несмертельного ИМ или несмертельного тромбоэмболического инсульта на 27 % ($p < 0,0001$), в то время как смертность практически не изменилась. С другой стороны, риск возникновения крупного кровотечения увеличился в 2,3 раза [9]. Данные о пользе варфарина для лечения ОКС противоречивы, в настоящее время его применение рекомендуют только тем пациентам с ОКС, которым после стабилизации состояния необходимо длительное поддержание гипокоагуляции (мерцательная аритмия, протезы клапанов) [16].

3. Тромболитики

Опыт использования тромболитической терапии (ТЛТ) при ИМ насчитывает почти полвека. В 1958 г. А. Р. Fletcher впервые успешно осуществил введение стрептокиназы пациенту с ИМ. Дальнейшие исследования продемонстрировали пользу этого лечебного подхода на большом числе пациентов [23].

В настоящее время на отечественном рынке доступны три тромболитических препарата: стрептокиназа, альтеплаза и тенектеплаза.

Стрептокиназа

Стрептокиназа является прямым активатором плазминогена. Это одноцепочечный полипептид, который вырабатывается из культуры β -гемолитического стрептококка группы С, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, обуславливая резистентность к повторному введению препарата, а также аллергические реакции.

При лечении ОКСбпСТ стрептокиназа обычно назначается в дозе 1500000 ЕД, которая разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 60 мин. При более быстром введении 1500000 ЕД препарата (за 30 мин.) эффективность ТЛТ, оцениваемая по частоте проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), увеличивается, но при этом значительно возрастает риск развития гипотонии.

Эффективность стрептокиназы доказана в нескольких рандомизированных исследованиях (GISSI-1, ISAM, ISIS-2 и EMERAS). По данным мета-анализа Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group, применение стрептокина-

зы в первые 6 часов от момента развития ИМ спасает 30 жизней на 1000 пациентов, а при введении препарата в сроки от 7 до 12 часов — 20 жизней на 1000 пациентов [23].

Альтеплаза (ТАП — тканевой активатор плазминогена)

Уникальным свойством препарата является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Правда, эта избирательность утрачивается, когда ТАП используется в терапевтических дозах. ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на введение ТАП встречаются редко. Для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом.

Для лечения ОКСпСТ альтеплазу обычно назначают в общей дозе 100–150 мг в течение 3 ч, причем первые 6–10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 мин. В связи с тем, что альтеплаза в общей дозе 150 мг часто вызывала геморрагические осложнения, а 3-часовая инфузия слишком поздно приводила к реканализации ИСКА, были предложены 2 новые схемы введения рекомбинантного ТАП [25, 26]. К. Neuhaus и соавторы предложили схему «ускоренного» введения рекомбинантного ТАП: 100 мг в течение 90 мин, причем первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию (50 мг за 30 мин. и 35 мг за остальные 60 мин.) [25].

При сравнительной оценке эффективности стрептокиназы и альтеплазы в исследовании GUSTO-I [25], в котором участвовало более 41 тыс. пациентов, было показано, что на фоне применения альтеплазы 30-дневная летальность была ниже на 14 % при несколько большей частоте геморрагических инсультов.

Тенектеплаза

Препарат, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий ТАП за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору первого типа активатора плазминогена (РАI-1) по сравнению с естественным ТАП. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT-I и ASSENT-II, опубликованные в 1999 году, показали, что оба эти тромболитические средства при применении у больных с ИМ эквивалентно высоко эффективны. Несомненным преимуществом тенектеплазы при исполь-

зовании ее у этой категории пациентов является улучшенный профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения [29]. Эффективность ТЛТ сильно зависит от времени ее начала. В первые 3 часа эффективность процедуры сопоставима с ЧКВ [27].

Заключение

Накопленные в последние годы данные следует внедрять в широкую практику антитромботической терапии при ОКС. Прежде всего, это относится к более раннему началу терапии клопидогрелем (Зилт) и использованию нагрузочной дозы последнего (300, 600 мг) в зависимости от предстоящей стратегии раскрытия инфаркт-связанной артерии.

В первые часы развития ОКС нужно понять простую истину, ради которой произошло разделение всех пациентов на ОКСпСТ и ОКСбпСТ на ЭКГ. В первом случае — обязательно назначить все 3 группы антитромботических средств (нагрузочная доза клопидогрела (Зилта), аспирин, НМГ и тромболитик (предпочтительнее тенектеплаза) либо вместо тромболитика — проведение интервенционного вмешательства — раскрытие КА и установка стента (время на все действия не более 12 ч). Во втором случае — времени больше (до 24–48 ч), действия, похожие на терапию пациентов с ОКСпСТ, кроме запрета на использование тромболитиков. Поэтому необходимо бояться не передозировки лекарственных препаратов и развития достаточно редкого кровотечения (4–8 таблеток клопидогрела (Зилт), аспирин, НМГ, тенектеплаза), а возможной гибели пациента от нерешительности врача и промедления начала адекватного лечения.

Таким образом, исходы терапии ОКС зависят от наличия знаний разработанных алгоритмов использования антитромботических препаратов в свете доказательной медицины, адекватности подходов к лечению последних с целью снижения смертности и правильного выбора стратегии лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безопасность препарата Зилт в реальной клинической практике / В. Н. Гонтаренко // *Болезни сердца и сосудов*. — 2001. — № 1. — С. 41–44.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 296–329.
3. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation / M. S. Sabatine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1179–1189.
4. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebocontrolled trial / Z. M. Chen [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1607–1621.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / *Chest*. — 2008. — Vol. 133. — P. 67–887.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / B. M. J. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–86.

7. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction / R. Collins [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 847–860.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329–1339.
9. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials / R. Collins // B.M.J. — 1996. — Vol. 313. — P. 652–659.
10. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A. S. Kesselheim [et al.] // J.A.M.A. — 2008. — Vol. 299. — P. 2514–2526.
11. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation / C. Main [et al.] // Health Technol. Assess. — 2004. — Vol. 8. — P. 40.
12. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis / S. Roux [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 671–677.
13. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview / J. L. Petersen [et al.] // J.A.M.A. — 2004. — Vol. 292. — P. 89–96.
14. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis / S. A. Murphy [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2077–2086.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-ST-segment elevation acute coronary syndrome 2008 / Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1598–1660.
16. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / C. W. Hamm [et al.] // European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. — P. 1093.
17. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2375–2414.
18. For the ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G. W. Stone [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2203–2216.
19. For the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study / S. R. Mehta [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 527–533.
20. For the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.
21. For the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial / A. Kastrati [et al.] // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1531–1538.
22. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / S. D. Wiviott [et al.] // New Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2001–2015.
23. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 311–322.
24. ISIS-2 Collaborative group (1988). «Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2» // Lancet — 1988. — Vol. 8607. — P. 349–360.
25. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction / N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 673–682.
26. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1519–1530.
27. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions / Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 804–847.
28. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction / V. Menon [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 549–575.
29. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361(11). — P. 1045–1057.

Поступила 21.01.2013

УДК 616.36: 611.018.26: 602.9
ГЕПАТОЦИТАРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК
(обзор литературы)

А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук

Гомельский государственный медицинский университет

По данным ВОЗ, заболевания печени различной этиологии являются одной из 10 основных причин смертности в мире. Трансплантация печени и использование ее биоинженерных аналогов лимитировано высокими затратами и побочными эффектами лечения, а также объективной ограниченностью источников донорских органов и функциональных клеточных элементов. Применение инновационных подходов направленной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток может помочь преодолеть многие недостатки существующих методов лечения. В представленной обзорной статье рассматриваются основные источники, особенности дифференцировки и аспекты безопасности использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении печеночной недостаточности.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, гепатоцит-подобные клетки, направленная дифференцировка.

HEPATOCYTIC DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS
(literature review)

A. G. Skuratov, D. R. Petrenyov, A. N. Kondrachuk

Gomel State Medical University

The data of WHO indicate that liver diseases of different etiology are one of the 10 most frequent death causes in the world. Liver transplantation and use of its bioengineered analogs are limited by their high cost and adverse ef-

fects of the treatment, as well as by limited availability of donor organs and functional cellular elements. The application of innovative approaches of directed differentiation of mesenchyme stem cells can help overcome the shortcomings of current treatment methods.

The present literature review covers the main sources, particularities of differentiation and safety aspects of the application of mesenchymal stem cell in the treatment of hepatic failure.

Key words: mesenchymal stem cells; hepatocyte-like cells, directed differentiation.

Заболевания печени становятся всё более распространенными в наши дни и по данным ВОЗ являются одной из 10 основных причин смертности в экономически развитых странах. В этой связи лечение пациентов с тяжелыми формами печеночной недостаточности (ПН) является актуальной проблемой современной медицины. Зачастую, ортотопическая трансплантация печени — это единственный эффективный способ лечения ПН. Однако операция по пересадке печени имеет ограниченное применение из-за недостатка донорских органов, высокой стоимости сопутствующих процедур, риска отторжения трансплантата, рецидива первичного заболевания и неизбежных побочных эффектов последующей пожизненной иммуносупрессии. Вспомогательные экстракорпоральные перфузионные системы детоксикации, или так называемая «искусственная печень» являются недостаточно эффективными и не могут быть использованы в рутинной практике из-за отсутствия стабильного источника функционально полноценных гепатоцитов.

Наиболее разработанной альтернативой пересадке органа является трансплантация зрелых гепатоцитов. Этот метод терапии ПН помогает обеспечить, по крайней мере, временную метаболическую поддержку функции печени. К сожалению, ограниченность источников клеток, иммунное отторжение, краткосрочная жизнеспособность и быстрая фенотипическая дедифференцировка гепатоцитов являются основными препятствиями для клинического применения данного метода. Эти проблемы могут быть преодолены посредством использования аутологичных стволовых клеток благодаря их высокому потенциалу к самообновлению и плюрипотентности, а также низкой иммунореактивности и способности оказывать пролиферативное действие за счет синтеза ряда тканевых факторов стромы.

Последние достижения в области направленной дифференцировки стволовых клеток позволяют предположить, что в ближайшем будущем мезенхимальные стволовые клетки (МСК) станут основным источником функциональных клеточных элементов для тканевой инженерии, клеточной терапии и регенерации печени. В то же время, несмотря на все успехи в этой области клеточной биологии, до сих пор не существует единого мнения о возможностях полноценной и эффективной гепатоцитарной дифференцировки МСК *in vitro* и *in vivo*, а также о безопасности их после-

дующего применения для трансплантации или для создания биоинженерных аналогов печени [1].

Источники мезенхимальных стволовых клеток, пригодных для гепатоцитарной дифференцировки

Впервые МСК были обнаружены в костном мозге русским гистологом А. Я. Фриденштейном и описаны как некроветворные, недифференцированные, фибробласт-подобные плюрипотентные клетки-предшественники. Сегодня известно, что МСК присутствуют в большинстве органов и тканей. Эти клетки, известные как «покоящиеся» стволовые клетки, функционально являются репаративным клеточным депо для поддержания клеточного гомеостаза и регенерации тканей.

Вопрос о том, какая популяция стволовых клеток является наиболее эффективной в регенерации поврежденных тканей печени, все еще является предметом дискуссий. В одной из ранних публикаций [2] было постулировано, что именно гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) (и только их очищенная фракция (C-kit^{high}Thy^{low}Lin^{low}Sca-1⁺)) могут давать начало гепатоцитам и эффективно влиять на выживаемость фумарилацетоацетат гидролаза-дефицитных мышей (модель тирозинемии 1 типа). Однако в последующих исследованиях было показано, что это утверждение неверно. Shu и соавт. [3] выделили МСК и ГСК (Thy-1.1⁺) из костного мозга крыс линии Sprague-Dawley и обнаружили, что оба типа клеток демонстрировали способность гепатоцитарной дифференцировки. Однако только МСК могли образовывать морфологически определяемые колонии гепатоцит-подобных клеток. Более того, именно МСК костного мозга в сравнении с мононуклеарными клетками крови и ГСК проявляют самый высокий потенциал гепатоцитарной дифференцировки при совместном культивировании с клетками поврежденной печени [4].

Далее исследовательская группа Seo с соавт. [5] показала, что выделенные из жировой ткани МСК тоже могут дифференцироваться в функциональные гепатоцит-подобные клетки как *in vitro* в присутствии коктейля цитокинов, так и *in vivo* путем трансплантации иммунодефицитным SCID-мышам с CCl₄-индуцированным повреждением печени. Аналогичные результаты были получены и для экспериментальных животных. Так, Sgodda с соавт. [6] выделили МСК крысы из перитонеальной жировой ткани и после 28 суток культивирования в питательной среде гепатоцитов обнаружили положительные результаты в ре-

акции определения депонирования гликогена, что ассоциировано с приобретением этими клетками фенотипа гепатоцитов.

Вскоре было обнаружено, что стволовые клетки пуповинной крови человека (ПК) в определенных условиях могут обладать сопоставимым потенциалом гепатогенной дифференцировки с таковыми клетками, выделенными из костного мозга. Было показано, что МСК, выделенные из ПК, могут дифференцироваться в гепатоцит-подобные клетки *in vitro* после 4 недель культивирования в присутствии фактора роста гепатоцитов (HGF) и онкостатина М (OSM) [7] или фактором роста фибробластов-4 (FGF-4) [8].

Ling и соавт. [7] при изучении свойств МСК, выделенных из легких плода, обнаружили, что они функционально и фенотипически схожи с МСК взрослого человека и могут трансдифференцироваться в гепатоцит-подобные клетки в присутствии HGF, эпидермального фактора роста (EGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF).

Следует отметить, что на практике наиболее часто используются МСК, выделенные из костного мозга и жировой ткани, в связи с доступностью исходного материала и возможностью быстрого получения большого количества аутологичных МСК пациента. В то же время МСК, пригодные для дифференцировки в гепатоцитарном направлении, могут быть выделены из многих тканей (жировая ткань, периферическая кровь, фетальная печень, легкие, амниотическая жидкость и пуповинная кровь). Однако полученные из этих тканей клетки имеют различный потенциал гепатоцитарной дифференцировки. По этой причине поиск надежных методов направленной дифференцировки МСК для медицинского применения остается актуальной задачей этой области науки [10].

Дифференцировка МСК в гепатоцит-подобные клетки *in vitro*

Для того, чтобы индуцировать дифференцировку МСК в зрелые гепатоциты *in vitro*, принципиально важным является обеспечение адекватных стимулов для поддержания клеточных функций в культуре. Такими стимулами являются ростовые гормоны, цитокины, факторы внеклеточного матрикса или совместное культивирование с другими типами клеток.

Гормоны и цитокины

В число цитокинов, влияющих на рост клеток печени и дифференцировку *in vitro*, входят HGF, OSM, EGF, TGF, bFGF, инсулин, инсулиноподобный ростовой фактор (IGF), а также фактор ингибирования лейкемии (LIF) и др.

HGF играет важную роль в развитии и регенерации печени, особенно на ранних стадиях эмбрионального развития печени [11]. Изначально HGF был идентифицирован и клонирован как

мощный митоген для гепатоцитов, однако позже выяснилось, что он может выступать в роли плейотропного цитокина мезенхимального происхождения и взаимодействовать с рецептором *c-met*, который является трансмембранным белком с тирозинкиназным цитоплазматическим доменом. В связи с этим большинство исследователей, применяющих ростовые факторы для дифференцировки МСК в гепатоцит-подобные клетки, до сих пор используют именно HGF.

Другой фактор FGF-4 является митогеном для фибробластов и эндотелиальных клеток и поддерживает экспансию клеток *in vitro* в сывороточных средах, а также индуцирует гепатоцитарную дифференцировку в начальной стадии формирования энтодермы [12].

Важное значение для дифференцировки МСК в гепатоцитарном направлении имеют представители подсемейства IL-6. Это онкостатин М (OSM), который продуцируется стволовыми клетками печени на ранних стадиях эмбриогенеза и играет важную роль в созревании гепатоцитов, хотя сам по себе и не вызывает дифференцировку в гепатоцит-подобный фенотип [13], а также LIF, который может индуцировать дифференцировку костномозговых МСК в гепатоциты подобно OSM [14].

В качестве индукторов гепатогенной дифференцировки могут выступать такие химические соединения, как дексаметазон, ретинол, бутират, никотинамид, норадреналин и диметилсульфоксид [15]. Так, например, применение ITS эффективно для индукции пролиферации и улучшения выживания первичных гепатоцитов. Дексаметазон запускает экспрессию гепатоцитарного фенотипа за счет подавления клеточного деления. Никотинамид может усиливать пролиферацию первичных гепатоцитов и является важным компонентом для появления колоний малых гепатоцитов в культуре *in vitro*.

Важным является не только присутствие отдельных факторов дифференцировки, но и изменение их соотношения и концентрации во времени. Так, Snykers и соавт. [16] использовали последовательное добавление нескольких факторов в различное время культивирования клеток, таким образом имитируя паттерн (характерное сочетание факторов во время эмбриогенеза печени), и показали, что эта стратегия улучшает эффективность дифференцировки МСК *in vitro*.

Chivu и соавт. [12] сравнили дифференцировочную эффективность различных факторов (HGF, ITS, дексаметазон и никотинамид), используемых для дифференцировки СК в гепатоцит-подобные клетки, совместно и по отдельности и обнаружили, что HGF и никотинамид обладают наибольшим гепатогенным потенциалом.

В настоящее время активно ведется поиск химических индукторов гепатоцитогенеза, и раз-

работки группы из Китая подтверждают возможность применения так называемых малых молекул (с англ. — «small molecules») для специфической дифференцировки МСК в гепатоциты [17].

Совместное культивирование

Совместное культивирование МСК как с гепатоцитами, так и с непаренхиматозными клетками печени также индуцирует их дифференцировку в гепатоцит-подобные клетки. Zhang и соавт. [18] проводили культивирование МСК, экспрессирующих GFP со свежeweделенными крысиными гепатоцитами и показали, что такой подход более эффективен для гепатоцитарной дифференцировки этих клеток, чем просто культивирование в среде, содержащей HGF. Lange и соавт. [19] культивировали GFP-меченные крысиные МСК совместно с фетальными клетками печени (FLCs), и эксперимент показал, что совместное культивирование не только обеспечивало наилучшие условия для гепатоцитарной дифференцировки, но также улучшало рост и дифференцировку FLCs. Chen и соавт. [20] культивировали стромальные стволовые клетки костного мозга мышей в среде кондиционированной гепатоцитами и выявили дифференцировку этих клеток в гепатоцит-подобные. Vaertschiger и соавт. [10] культивировали МСК в гепатогенной дифференцировочной среде в присутствии клеток гепатомы человека Nuh-7 (a human hepatoma cell line) в условиях, предотвращающих прямой контакт клеток (разделение полупроницаемой мембраной) и обнаружили, что экспрессия альбумина наблюдалась только в условиях кондиционирования среды клетками гепатомы. Более того, непаренхиматозные клетки печени также могут оказывать подобный эффект при совместном культивировании с МСК.

Упомянутые выше данные отчетливо демонстрируют роль гепатоцитов, непаренхиматозных клеточных элементов печени, а также факторов, выделяемых этими клетками, для направленной гепатоцитарной дифференцировки МСК. Фактически печень сама по себе может быть рассмотрена, как идеальная ниша для дифференцировки МСК в гепатоцитарном направлении.

Трехмерное (3D) культивирование

Многие исследования показывают, что 3D-культивирование гепатоцитов с другими типами мезенхимальных клеток, в том числе печеночного и внепеченочного происхождения улучшают выживание и функциональные показатели первичных гепатоцитов *in vitro* [21]. Многие 3D-матрицы или трехмерные субстраты для культивирования клеток предотвращают дедифференцировку клеток и помогают сохранять структуру клетки, поляризацию мембраны и функциональные свойства [22]. Исследования гепатоцитарной дифференцировки МСК с использованием 3D-матрикса довольно

редки. Kazemnejad и соавт. [23] изготовили трехмерную структуру из нановолокон poly(ϵ -caprolactone)/collagen/polyethersulfone чтобы культивировать МСК костного мозга (МСК-КМ) человека. Культивирование МСК в предложенной 3D-системе показало лучшие по сравнению с обычным культивированием в двумерной системе на пластике уровни продукции таких маркеров дифференцировки, как альбумин, мочевины и АЛТ. Механизмы этого феномена не идентифицированы, однако предполагается, что биоимитирующие нановолокна усиливают биологическую активность ростовых факторов и цитокинов, участвующих в гепатогенной дифференцировке.

Транскрипционные факторы

Несмотря на то, что точные механизмы гепатогенной дифференцировки не полностью раскрыты, определенные транскрипционные факторы, функционирующие во время эмбриогенеза, были применены для трансдифференцировки МСК в гепатоциты. Транскрипционный фактор HNF3 β является ключевым для этого процесса. Он относится к семейству транскрипционных факторов так называемых FOX и во время эмбриогенеза регулирует экспрессию более 100 генов в печени, поджелудочной железе, кишечнике и в легких. Ishii и соавт. [24] применили тетрациклин-регулируемую систему экспрессии HNF3 β в МСК-КМ линии UE7T-13 и обнаружили, что приблизительно 80 % клеток становилось альбумин положительными после обработки тетрациклином и β FGF, таким образом демонстрируя, что HNF3 β индуцирует эффективную дифференцировку МСК костного мозга человека.

Дифференцировка МСК в гепатоцит-подобные клетки *in vivo*

С тех пор, как была показана возможность дифференцировки МСК *in vitro*, стали активно изучать возможность применения этих свойств и *in vivo*. Многочисленные исследования, которые проводились на животных моделях (как правило, лабораторных мышках и крысах) с моделированным фиброзом или повреждением печени (токсическим, механическим), подтвердили возможность дифференцировки МСК в гепатоцит-подобные клетки и стали основой для разработки новых терапевтических способов влияния на патогенез печеночных заболеваний. Sato и соавт. [25] экспериментально подтвердили способность дифференцировки МСК-КМ человека в гепатоциты *in vivo* (без слияния с первичными гепатоцитами) путем прямой инокуляции клеток в ткани печени крыс с моделированным хроническим повреждением печени аллиловым спиртом. Эти результаты хорошо согласуются с данными исследований свойств МСК как *in vitro*, так и *in vivo*.

Таким образом, дифференцировка МСК *in vivo* является одной из перспективных современных стратегий применения этих клеток в

терапии заболеваний печени. Одним из вариантов этой технологии является пересадка прекоммитированных в гепатоцитарном направлении (обработка соответствующими факторами *in vitro*) МСК или их смеси с гепатоцитами [5].

Важным аспектом применения МСК для терапии заболеваний печени является их способность стимулировать регенерацию эндогенных паренхиматозных клеток и деградацию фиброзного матрикса [26]. Интересен тот факт, что недифференцированные МСК костного мозга обладают большим потенциалом в подавлении фиброза печени, индуцированного воздействием CCl_4 , по сравнению с МСК адипогенного и гепатогенного происхождения. Связано это с тем, что уровни экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2) и ММР-9 более высоки в недифференцированных клетках [27]. Также МСК способны проявлять и определенные противовоспалительные эффекты за счет продукции факторов, ингибирующих апоптоз гепатоцитов и модулирующих острофазный ответ.

Молекулярные механизмы дифференцировки МСК в гепатоцит-подобные клетки

Детальный механизм трансдифференцировки МСК в гепатоцит-подобные клетки до сих пор остается малоизученным. Мезенхимально-эпителиальная трансформация (МЭТ), то есть процесс, обратный эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), является важнейшим этапом эмбрионального развития, а также наблюдается в онкопрогрессии.

Ochiya и соавт. [28] с помощью *microarray*-анализа исследовали профиль экспрессии генов гепатоцит-подобных клеток, полученных из МСК жировой ткани, и обнаружили, что уровни экспрессии генов *Twist* и *Snail*, регулирующих ЭМТ, снижаются в процессе дифференцировки клеток. Этот процесс сопровождался усилением экспрессии эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин и α -катенин и снижением экспрессии мезенхимальных маркеров, таких как N-кадгерин и виментин. Эти данные свидетельствуют, что МЭТ является ключевым звеном в процессе дифференцировки гепатоцитов из МСК.

Стволовые клетки, как правило, характеризуются двумя фундаментальными свойствами: способностью к самообновлению и к дифференцировке в различные типы клеток. Эти процессы регулируются различными факторами роста, в том числе белками *Wnt*. Накопленные данные показывают, что сигнальный путь *Wnt*/ β -катенин играет ключевую роль в поддержании плюрипотентности, а также в процессах перепрограммирования соматических клеток и в процессах детерминации и дифференцировки МСК. Механизмы воздействия *Wnt* на клетку подразделяют на канонический (β -катенин зависимый) путь, который изменяет концентрацию клеточного

β -катенин и в конечном счете контролирует программы генной экспрессии, связанные с определением судьбы клетки и морфогенезом, и так называемые неканонические (β -катенин независимые) пути, которые регулируют полярность клетки, стимулируя реорганизацию цитоскелета и метаболизм кальция. Исторически механизмы воздействия *Wnt* разделяли, используя три стандартных метода определения: по активности в культуре клеток C57MG, по способности влиять на эмбриогенез у *Xenopus* и по индукции образования почечных канальцев в изолированной культуре мезенхимальных клеток почки. Однако позже выяснилось, что выбор сигнального пути зависит не столько от лиганда, сколько от рецептора и других белков, составляющих собственно сигнальный путь. В последние годы также показана его решающая роль в самообновлении и пролиферации прогениторных клеток [29]. Ке и соавт. [30] продемонстрировали, что блокировка *Wnt*-сигнального пути активизирует дифференцировку МСК в гепатоциты.

Эпигенетическая модификация клеток, такая как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов также имеет большое значение в регуляции процессов дифференцировки МСК. Действие ингибиторов метилтрансферазы ДНК отдельно или в комбинации с ингибиторами диацетилазы гистонов показали возможности дифференцировки клеток в гепатоцитарном направлении [31]. Так, добавление трихостатина А в культуру МСК человека, обработанную в течение 6 дней агентами, стимулирующими гепатоцитарную дифференцировку, инициирует их трансдифференцировку в клетки с фенотипическими и функциональными свойствами, характерными для первичных гепатоцитов. В целом ремоделирование хроматина выглядит обнадеживающей стратегией преодоления запрограммированной судьбы клеток и индукции линейно-специфической дифференцировки [15].

Безопасность применения стволовых клеток

Применение аутологичных МСК фактически решает большинство этических проблем использования эмбриональных стволовых клеток. Однако вопросы безопасности использования первичных и дифференцированных МСК в клинической практике остаются открытыми. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, существует настороженность относительно рисков онкогенной трансформации МСК, так как эти клетки обладают высокой способностью к самообновлению, сходной с таковой у опухолевых клеток. Исследования Sawada и соавт. [32] продемонстрировали, что уровень пролиферации МСК постепенно снижается и примерно через 3 месяца наблюдается физиологическое старение клеток. При этом профиль экспрессии генов, регулирующих клеточную пролиферацию МСК, достоверно отличался от такового у опухолевых клеток.

Существуют сообщения о том, что трансплантация МСК-КМ может привести к прогрессированию фиброза печени [33]. Сообщается, что МСК костного мозга могут длительное время присутствовать в тканях печени, при этом сохраняя мезенхимальную морфологию и не демонстрируя экспрессию печеночных маркеров. Кроме того, после трансплантации МСК в поврежденную или регенерирующую печень они локализуются совместно с депо коллагена, которое способствует их дифференцировке в миофибробласты, что в конечном итоге может приводить к образованию фиброзной ткани. Таким образом, необходимо учитывать все потенциально негативные эффекты при использовании МСК в терапии заболеваний печени [32].

Заключение

Современные достижения в области дифференцировки МСК в гепатоцитарном направлении, а также использование аутологичных клеток позволяет преодолеть многие ограничения существующих методов лечения ПН. Использование гепатоцит-подобных клеток, дифференцированных из МСК, является перспективным направлением в создании инновационных подходов для регенерации печени и тканевой инженерии. При этом необходим строгий контроль свойств и субпопуляционного состава полученных клеточных популяций и оценка их онкогенного потенциала.

Проблема эффективного заселения печени МСК-производными гепатоцитами для обеспечения адекватного функционирования органа все еще является предметом дискуссий. Большинство исследований на животных подтверждают, что МСК могут стать ключевыми «игроками» в вопросах регенеративной медицины. Однако клиническое применение стволовых клеток человека для лечения заболеваний печени все еще находится в зачаточном состоянии. Необходимы дополнительные исследования для повышения эффективности и согласованности гепатогенной дифференцировки МСК. Все это необходимо для лучшего понимания механизмов достижения высокоэффективной трансдифференцировки стволовых клеток. Оправдан также переход в стадию клинических испытаний клеточных продуктов для доказательства эффективности лечения пациентов с ПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bone marrow stem cells and the liver: are they relevant? / M. A. Eckersley-Maslin [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009 — № 24. — P. 1608–1616.
2. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / B. E. Petersen [et al.] // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 1168–1170.
3. Hepatic differentiation capability of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells / S. N. Shu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2004 — Vol. 10. — P. 2818–2822.
4. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow / K. A. Cho [et al.] // *Cell Biol. Int.* — 2009. — Vol. 33. — P. 772–777.
5. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo / M. J. Seo [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 328. — P. 258–264.
6. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from rat peritoneal adipose tissue in vitro and in vivo / M. Sgoddia [et al.] // *Exp. Cell. Res.* — 2007. — Vol. 313. — P. 2875–2886.
7. In vitro differentiation of human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells / S. H. Hong [et al.] // *Biochem. Biophys. Res Commun.* — 2005. — Vol. 330. — P. 1153–1161.
8. Fibroblast growth factor-4 and hepatocyte growth factor induce differentiation of human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells into hepatocytes / X. Q. Kang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 7461–7466.
9. Transdifferentiation of mesenchymal stem cells derived from human fetal lung to hepatocyte-like cells / L. Ling [et al.] // *Cell Biol. Int.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1091–1098.
10. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver / R. M. Baertschiger [et al.] // *PLoS One.* — 2009. — № 4. — P. 6657.
11. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation / G. Forte [et al.] // *Stem Cells.* — 2006. — Vol. 24. — P. 23–33.
12. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors / M. Chivu [et al.] // *Transl Res.* — 2009. — Vol. 154. — P. 122–132.
13. Hepatic differentiation induced by oncostatin M attenuates fetal liver hematopoiesis / T. Kinoshita [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* — 1999. — Vol. 96. — P. 7265–7270.
14. Leukemia inhibitory factor contributes to hepatocyte-like differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells / P. A. Lysy [et al.] // *Differentiation.* — 2008. — Vol. 76. — P. 1057–1067.
15. Human mesenchymal stem cells from adipose tissue: differentiation into hepatic lineage / R. Talens-Visconti [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* — 2007. — Vol. 21. — P. 324–329.
16. Chromatin remodeling agent trichostatin A: a key-factor in the hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells derived of adult bone marrow / S. Snykers [et al.] // *BMCDev Biol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 24.
17. Hepatic differentiation of rat mesenchymal stem cells by a small molecule / J. Ouyang [et al.] // *ChemMedChem.* — 2012. — Vol. 7(8). — P. 1447–1452.
18. Spheroid formation and differentiation into hepatocyte-like cells of rat mesenchymal stem cell induced by co-culture with liver cells / Q. Zhang [et al.] // *DNA Cell Biol.* — 2007. — Vol. 26. — P. 497–503.
19. Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in cocultures with fetal liver cells / C. Lange [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2394–2397.
20. In vitro differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells into hepatocytes induced by conditioned culture medium of hepatocytes / Y. Chen [et al.] // *J. Cell. Biochem.* — 2007. — Vol. 102. — P. 52–63.
21. The effect of three-dimensional co-culture of hepatocytes and hepatic stellate cells on key hepatocyte functions in vitro / R. J. Thomas [et al.] // *Cells Tissues Organs.* — 2005. — Vol. 181. — P. 67–79.
22. Enhanced in vitro maturation of subcultivated fetal human hepatocytes in three dimensional culture using poly-L-lactic acid scaffolds in the presence of oncostatin M / S. Hanada [et al.] // *Int J Artif Organs.* — 2003. — Vol. 26. — P. 943–951.
23. Biochemical and molecular characterization of hepatocyte-like cells derived from human bone marrow mesenchymal stem cells on a novel three-dimensional biocompatible nanofibrous scaffold / S. Kazemnejad [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 278–287.
24. Hepatic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by tetracycline-regulated hepatocyte nuclear factor 3beta / K. Ishii [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 597–606.
25. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion / Y. Sato [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106. — P. 756–763.
26. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis / L. J. Dai [et al.] // *Stem Cell Res.* — 2009. — Vol. 2. — P. 16–25.
27. Suppression of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by transplantation of a clonal mesenchymal stem cell line derived from rat bone marrow / M. Hardjo [et al.] // *Cell Transplant.* — 2009. — Vol. 18. — P. 89–99.
28. *Ochiya, T.* Commitment of stem cells into functional hepatocytes / T. Ochiya, T. Yamamoto, A. Banas // *Differentiation.* — 2010. — Vol. 79. — P. 65–73.

29. *Merkel, C.* Molecular regulation of kidney development: is the answer blowing in the Wnt? / C. Merkel, C. Karner, T. Carroll // *Pediatr Nephrol.* — 2007. — Vol. 22 (11). — P. 1825–1838.

30. Down regulation of Wnt signaling could promote bone marrow derived mesenchymal stem cells to differentiate into hepatocytes / Z. Ke [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2008. — Vol. 367. — P. 342–348.

31. Sera from liver failure patients and a demethylating agent stimulate transdifferentiation of murine bone marrow cells into hepatocytes

in coculture with nonparenchymal liver cells / S Yamazaki [et al.] // *J Hepatol.* — 2003. — Vol. 39. — P. 17–23.

32. *Sawada, R.* Safety evaluation of tissue engineered medical devices using normal human mesenchymal stem cells / R. Sawada, T. Ito, T. Tsuchiya // *Yakugaku Zasshi.* — 2007. — Vol. 127. — P. 851–856.

33. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis / F. P. Russo [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1807–1821.

Поступила 08.02.2013

УДК 611.018:612.467

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Е. К. Солодова, А. Ф. Максименко

Гомельский государственный медицинский университет

Авторами представлена лекция по теме «Гистофизиология органов мочевыделительной системы» на английском языке. Лекция составлена на основе материала зарубежных учебных пособий, изданных на английском языке для обучения студентов медицинских школ и университетов.

Ключевые слова: почка, нефрон, почечное тельце, проксимальный каналец, дистальный каналец, петля Генле, фильтрационный барьер, собирательная трубочка, моча, юкстагломерулярный аппарат, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал.

HISTOPHYSIOLOGY OF THE URINARY SYSTEM ORGANS

E. K. Solodova, A. F. Maximenko

Gomel State Medical University

The authors are presenting the lecture on the topic «Histophysiology of the urinary system organs» in English. The lecture was composed on the basis of foreign textbooks published in English for students of medical colleges and universities.

Key words: kidney, nephron, renal corpuscle, proximal tubule, distal tubule, loop of Henle, filtration barrier, collecting tubule, urine, juxtaglomerular apparatus, ureter, urinary bladder, urethra.

The urinary system consists of the paired kidneys and ureters and unpaired urinary bladder and urethra.

Kidney functions:

1. Production, storage and passing of urine.
2. Excretion.
3. Providing of the electrolyte and water balance.
4. Providing of the acid-base balance.
5. Regulation of blood pressure.
6. Regulation of red blood cells formation.

Development of the kidneys

The source of the kidneys development is intermediate mesoderm — nephrotom. The urinary system develops in a craniocaudal direction and includes three following stages: pronephros, mesonephros and metanephros.

The pronephros differentiates at the end of week 3 in the cervical region and is nonfunctional. It disappears at the end of week 4.

Proliferation of segmented nephrotom cells provides the formation of the pronephric tubules on each side of the body in the cervical region. They fuse with each other forming the two pronephric ducts, which progress towards the cloaca and will be used by mesonephros.

The mesonephros differentiates in week 4 and functions as an interim kidney till the permanent

kidney called metanephros is established. The mesonephros regresses in week 8.

The mesonephros is developed from the next nephrotom segments, which form S-shaped mesonephric tubules. The external ends of these tubules open into the mesonephric or Wolffian duct, which is continuation of the pronephric duct.

Internal ends of the mesonephric tubules form the double-layer capsules around the arterial capillary or glomerulus, which are branches of the dorsal aorta. The capsule and glomerulus form the renal corpuscles.

The metanephros differentiates at the beginning of month 2 and begins to function 3 weeks later.

The metanephros is developed from the metanephric blastema, which is nonsegmented homogenous mesodermal mass in the caudal part of embryo body.

The metanephric blastema gives rise to the epithelium of all nephrons parts. The epithelium of the collecting tubules, the papillary ducts, the calyces, the renal pelvis and the ureters differentiate from the metanephric diverticulum, which arises from the lower portion of the Wolffian duct where it opens into cloaca.

General structure of the kidneys

The kidneys are large, bean-shaped organs, surrounded by dense connective tissue capsule.

On the medial border of the kidney there is a depression, the hilum, where nerves enter, blood and lymph vessels enter and exit and the ureter exits.

The parenchyma of the kidney is divided into an outer cortex and inner medulla. In humans the renal medulla consists of 10 to 18 conical subdivisions called renal or medullary pyramids, whose bases are toward the cortex and apices are into the lumen of calyces. The tips of pyramids are called renal papillae or areas cribrosa.

Each medullary pyramid and the associated cortical tissue at base and sides constitute a lobe of the kidney.

The medullary material extends into the cortex as medullary rays of Ferrein. Approximately 400 to 500 medullary rays project into the cortex from the medulla.

Each medullary ray contains straight tubules of the nephrons and collecting ducts. The regions between medullary rays containing the renal corpuscles, the convoluted tubules of the nephrons, and the collecting tubules are called cortical labyrinths.

The cortical material extends into the medulla between the pyramids and forms the renal columns of Bertin.

Loose connective tissue lying in the cortex and medulla between uriniferous tubules is called renal interstitium.

The nephrons of kidney

The main structural and functional unit of the kidney is called the nephron. Each kidney contains about 2 million nephrons. Each nephron consists of renal or Malpighian corpuscle and tubules.

Renal corpuscle includes globular tuft of about 10 to 20 capillaries called glomerulus and surrounding it epithelial Bowman's capsule. Capillaries of the glomerulus are branches of afferent arterioles, one to each glomerulus. The glomerular capillaries reunite to form the efferent arterioles.

The cavity of Bowman's capsule is continuous into nephron's thick proximal segment including proximal convoluted tubule and then proximal straight tubule. The proximal part of the nephron is called thick descending limb.

The thick proximal segment is continuous into a thin segment of the loop of Henle.

The thin segment is continuous into nephron's thick distal segment including first distal straight tubule and then distal convoluted tubule. The distal part of nephron is called thick ascending limb.

The portion of the nephron between a proximal convoluted tubule and a distal convoluted tubule forms the loop of Henle. Thus, the loop of Henle includes 3 parts:

- 1) proximal straight tubule;
- 2) thin segment;
- 3) distal straight tubule.

Types of nephrons

In the kidney there are 3 types of nephrons according to the position of their renal corpuscles

in the cortex and the length of the Henle's loop. They are short cortical or subcapsular nephrons, intermediate or midcortical nephrons and long juxtamedullary nephrons.

The juxtamedullary nephrons make up about one eighth of the total nephron count.

The cortical nephrons have a short loop of Henle with a very short thin descending limb extending only to the outer region of the medulla. Juxtamedullary nephrons have a long loop of Henle with a very long thin segment with both descending and ascending limbs, extending deep into the inner region of the medulla.

Unlike cortical nephrons the renal corpuscles of juxtamedullary nephrons lie in a deeper region of the cortex on the border with medulla. The renal corpuscles of intermediate nephrons lie in the midregion of the cortex.

The Bowman's capsule

The Bowman's capsule of renal corpuscle has a shape of double-layer cup. The inner layer of the Bowman's capsule toward the glomerulus is a visceral layer, the outer layer is a parietal layer.

The parietal layer of the Bowman's capsule is covered with simple squamous epithelium.

The visceral layer is covered with epithelial cells called podocytes. Podocytes have a cellular body containing a nucleus and several primary processes giving rise to numerous smallest secondary processes also called foot-like processes or pedicels. The elongated spaces between pedicels are filtration slits having about 40 nm width and covered by an ultrathin filtration slit diaphragm.

Filtration slit diaphragm contains a transmembrane protein called nephrin forming a central density with pores and interactions with actin cytoskeleton within the cytoplasm of foot processes. The nephrin regulates the size, patency and selectivity of the filtration slits. Mutations of the nephrin gene are associated with nephrotic syndrome characterized by massive proteinuria and edema.

Filtration barrier of the kidney

There are 2 poles in the renal corpuscle. They are a vascular pole and a urinary pole. In a vascular pole the afferent arteriole enters and efferent arteriole leaves the glomerulus and the afferent arteriole branches into capillaries of the glomerulus.

A urinary pole is the opposite side of the corpuscle, where capsular space is continuous into the lumen of the proximal convoluted tubule.

Structurally the capillaries of the glomerulus belong to the fenestrated type. Endothelial cells of the glomerular capillary and podocytes have common glomerular basal lamina or membrane for both of them.

The glomerular basal lamina is thick (about 0.3 μm) and contains 3 layers. They are a central electron-dense lamina called the lamina densa and internal and external electron lucent layers called the lamina rara interna and the lamina rara externa.

The lamina densa contains collagen type IV which is organized into a network, which acts as physical filter. The lamina rara contains glycosaminoglycans rich in heparin sulfate which affects free passage of proteins with molecular weight less than that of albumin (70,000 daltons or 3,6 nm radius). In diseases of kidneys and diabetes, the glomerular filter becomes much more permeable to proteins.

Albuminuria (presence of albumins in the urine) and hematuria (presence of erythrocytes in the urine) indicate physical or functional damage to the glomerular basal membrane.

Together the glomerular basal lamina, the pedicels of podocytes and the endothelium of the glomerular capillaries form a filtration barrier lying between blood and the cavity of a Bowman's capsule.

Nephrones tubules

In a urinary pole the simple squamous parietal epithelium of the Bowman's capsule is continuous into the simple cuboidal or low columnar epithelium of the proximal convoluted tubule.

Each proximal tubule cell contains a spherical nucleus in an eosinophilic cytoplasm with numerous pinocytotic vesicles and lysosomes. Apical parts of the proximal tubule's epithelial cells have large amount of microvilli with an extracellular glycocalyx, containing enzymes alkaline phosphatase and adenosine triphosphatase. These microvilli form the brush border on the apical parts of the cells.

The basal parts of proximal tubules cells form membrane infoldings with elongated shaped mitochondria lying parallel to the long axis of the cell. This basal part of cells is called basal striation. The basolateral membrane of cells contains active Na^+/K^+ -ATPase («sodium pump»). Diameter of the nephron's proximal tubules is about 60 μm .

The diameter of the Henle's loop thin segment becomes about 15 μm . The epithelium changes to simple squamous in thin segment of the Henle's loop.

Diameter of the nephron's distal tubules is about 35 μm . This tubule is lined with simple cuboidal epithelium. Distal tubule cells do not have the brush border on the apical parts, but their basal parts have well developed basal striation.

The lumen of the distal tubule is generally wider and clear than that of the proximal tubule.

Collecting tubules and ducts

The distal straight tubule is continuous into a collecting tubule, which is connecting or arched collecting tubule joining the collecting duct in medullary ray. The collecting ducts lying in the cortex are cortical collecting ducts and the collecting ducts lying in the medulla are medullary collecting ducts. On the apex of the pyramid the collecting ducts are continuous into collecting or papillary duct of Bellini, opening into calyx.

Together the tubular part of the nephron and the collecting tubule are called «uriniferous tubule».

The collecting tubules and collecting ducts are covered with simple cuboidal epithelium. In

the final portion of the papillary duct the epithelial cells acquire a columnar form.

Epithelium of the collecting tubules and ducts consists of 2 types of cells. They are most numerous light pale-stained or CD-cells (collecting duct cells) and less numerous dark or IC-cells (intercalated cells).

Plasma membrane of light principle cells contain hydrophobic transmembrane proteins forming water-channels called aquaporin-2 (AQP-2), which are responsible for water permeability of the collecting tubules and ducts. Mutation of the AQP-2 gene has been linked to congenital nephrogenic diabetes insipidus.

Dark cells are found in the collecting tubules in the cortex and outer medulla but not in the papillary duct. There are α - and β -intercalated cells. The α -intercalated cells secrete hydrogen and reabsorb potassium. The β -intercalated cells secrete bicarbonate and recover chloride.

Urine formation

The first stage of urine formation is called filtration. Filtration takes place in the renal corpuscles of nephrons. It is connected with different diameter of afferent and efferent arteriols (the caliber of efferent arteriolar is smaller than the caliber of afferent arteriolar). Therefore, higher blood pressure — about 75 mm Hg — arises in the nephrons glomerular capillaries and the blood plasma passes from glomerulus into Bowman's capsule through a filtration barrier. In humans the total glomerular ultrafiltrate or primary urine within 24 hours is from 150 to 200 liters, of which some 99 per cent will be reabsorbed by the uriniferous tubules with 1.5 to 2 liters being excreted as urine.

The efferent arteriolar of the cortical nephron is a short vessel, which branches into cortical peritubular capillary network between tubules of the cortical nephron.

In juxtamedullary nephrons the efferent arteriolar is continuous into straight vessels called vasa recta. The efferent arteriolar of the juxtamedullary nephrons and the vasa recta both branch into a medullary peritubular capillary network. The vasa recta form loops at various levels in the medulla and turn back toward the cortex. The descending and ascending limbs of this loops form a countercurrent exchange system of vessels called a vascular bundle. The descending part of a vascular bundle is an arterial limb or arteriolae rectae and the ascending part is a venous limb or venulae rectae.

Low blood pressure of the peritubular capillary network provides the second stage of the urine formation called reabsorption.

The processes of reabsorption and excretion begin in the proximal convoluted tubules of nephrons. Here all the glucose, amino acids, proteins, about 85 per cent of the sodium are reabsorbed. Chloride ions and water follow passively.

The proteins reabsorption takes place with formation of the pinocytotic vesicles in cells of the

proximal tubules. These vesicles contain proteins macromolecules. The pinocytotic vesicles fuse with lysosomes, where degradation of macromolecules occurs, and monomers are returned to the circulation.

The Na⁺/K⁺-ATPase of the proximal tubules basal striation is responsible for transporting sodium ions out of these cells.

The enzymes of the proximal tubules microvilli provide reabsorption of all glomerular filtrate glucose.

The loop of Henle is an essential element in the production of hypertonic urine. The main role of the Henle's loop is to create a hypertonic environment in the renal interstitium of the medulla. This environment plays a very important role in reabsorption of large quantities of water by collecting ducts.

The hypertonicity is achieved by active transport of chloride and sodium ions out of the ascending limb of Henle's loop into the medullary interstitium, whereas the ascending limb is impermeable to water. In the descending limb of Henle's loop, the wall is freely permeable to sodium and water.

The pumping of sodium continues in the distal convolution of the nephrons.

Hormonal regulation of the urine formation

The aquaporins-2 of the distal convoluted tubules epithelium in terminal portion, collecting tubules and collecting ducts epithelial light cells are regulated by antidiuretic hormone (ADH). In the presence of antidiuretic hormone they become permeable to water, which passes out from the tubules to the interstitium of the medulla and the urine becomes hypertonic as water leaves the collecting ducts. If ADH is low, the permeability of the distal tubules, collecting tubules and collecting ducts to water is low and little water is removed to the interstitium. Thus, a large volume of diluted urine will be excreted. This condition is called central diabetes insipidus.

Aldosterone acts on the cells of the renal tubules (mostly on the distal ones) to increase the reabsorption of sodium and chloride ions. Aldosterone deficiency in humans with Addison's disease results in an excessive loss of sodium in the urine.

Countercurrent multiplier system

The term countercurrent indicates flow of fluid in adjacent structures of the uriniferous tubule in opposite directions. The ability to excrete hyperosmotic urine depends on countercurrent multiplier system including three structures: loop of Henle, vasa recta and collecting duct.

In loop of Henle, the ultrafiltrate moves within the descending limb of the thin segment toward the renal papilla and moves back toward the corticomedullary junction within the ascending limb of the thin segment. As the thin ascending limb cells add Na⁺ and Cl⁻ to the interstitium and they are impermeable to water, the interstitium becomes hyperosmotic relative to the luminal content. Some of the interstitium Na⁺ and Cl⁻ diffuse back at the thin descending limb, but then ions are transported out again in the thin ascending limb and distal straight tubule. This produces the countercurrent multiplier effect. Thus, the concen-

tration of NaCl in the interstitium gradually increases downward the length of the loop of Henle.

The ultrafiltrate that reaches the distal convoluted tubule is hyposmotic. When ADH is present, the distal convoluted tubule, the collecting tubules and the collecting ducts are highly permeable to water. Therefore, in cortex the ultrafiltrate of distal convoluted tubule equilibrates with interstitium and becomes isosmotic. In the medulla, increasing amounts of water leave the ultrafiltrate as the collecting duct passes through the hyperosmotic interstitium and urine becomes hyperosmotic. Therefore the collecting duct of the medulla is postulated as an osmotic equilibrating device.

The vasa recta form a countercurrent exchange system. As the arterial vessels descend through the medulla, the blood loses water to the interstitium and gains salt from the interstitium so that at the tip of the loop the blood is essentially equilibrium with the hyperosmotic interstitial fluid.

As the venous vessels ascend toward the corticomedullary junction, the hyperosmotic blood loses salt to the interstitium and gains water from the interstitium.

The juxtaglomerular apparatus

Juxtaglomerular cells, macula densa and extraglomerular mesangial cells belong to the juxtaglomerular apparatus of the kidney.

Juxtaglomerular cells lay in the walls of afferent and efferent arteriols. A large amount of granules containing enzyme renin is located in its cytoplasm. In the blood the renin influences on the formation of peptide angiotensin I from plasma globulin called angiotensinogen. Then the angiotensin I is transformed into active form angiotensin II by angiotensin-converting enzyme secreted by endothelial cells of the lung capillaries. Angiotensin II is the most potent vasoconstrictor in our organism. As a result, in addition to other functions, the kidneys have a role in the regulation of blood pressure.

Also angiotensin II stimulates zona glomerulosa of the adrenal cortex to release aldosterone.

The macula densa is a part of distal convoluted tubule lying close to renal corpuscles vascular pole between efferent and afferent arteriols. About 20–40 very thin columnar shaped cells of the macula densa form the contact with the juxtaglomerular cells and extraglomerular mesangial cells. Functionally the epithelial columnar cells of the macula densa are sensitive to changes in NaCl concentration in the urine and the decrease in NaCl concentration in the urine leads to stimulation of renin secretion by juxtaglomerular cells.

The extraglomerular mesangial cells are also called Lacis cells. They are located in the angle between efferent and afferent arteriols at the vascular pole. Their function is not clear, but as the endothelial cells of the cortex peritubular capillaries, they may produce hormone erythropoietin stimulating erythropoiesis in the bone marrow. The stimulus for erythropoietin release is postulated to be a low concentration of oxygen in the blood of the afferent arterioles.

Mesangium

Mesangial cells lying between glomerular capillaries and their extracellular matrix constitute the mesangium. Functionally the mesangial cells are macrophages because they phagocytose proteins from glomerular basal membrane and plasma proteins, including immune complexes. However, they are not derived from blood monocytes. Mesangial and juxtaglomerular cells are modified smooth muscle cells.

Extracellular matrix produced by the mesangial cells performs the supporting function for podocytes.

The mesangial cells contain contractile filaments and bear receptors to angiotensin II on surfaces. Contraction of mesangial cells could increase intraglomerular blood volume and filtration pressure.

The mesangial cells became prominent in diseases called glomerulonephritis.

Renal interstitium

In the cortex, two types of interstitial cells are recognized: fibroblast and macrophages.

In the medulla, the principal interstitial cells resemble myofibroblast. They are oriented to the long axes of the tubular structures and contain well developed rER, Golgi complex, lysosomes, bundles of actin filaments and lipid droplets. Functionally they may have a role in compressing the tubular structures of the nephrons.

Organs of the urine excretion

Ureters, the urinary bladder and the urethra belong to the organs of the urine excretion. The walls of these organs include 4 layers. They are:

- 1) mucous membrane — inner layer;
- 2) submucous membrane;
- 3) muscularis membrane;
- 4) adventitia — outer layer.

The mucous membrane of all these organs consists of two sublayers. They are transitional epithelium and lamina propria.

The lamina propria of the mucous membrane, submucous membrane and adventitia are loose connective tissue.

The muscularis membrane is smooth muscle forming inner longitudinal and outer circular layer in the upper and middle part of the ureters. The third outer smooth muscle longitudinal layer also known as oblique is present in the lower part of the ureters and the muscularis membrane of the urinary bladder.

The adventitia covers only the superior surface of the bladder. Its posterior and lateral surfaces are covered with serous.

Urethra

The urethra is a tube which carries urine from the urinary bladder to the exterior. In the male, sperm also passes through it during ejaculation. In the female, the urethra is exclusively a urinary organ.

A longer male urethra includes 3 main parts:

1) Pars prostatic. It is the most proximal part of the male urethra, which passes from the urinary bladder and is surrounded by the prostate gland. In the prostatic urethra, the lining epithelium is transitional. Two ejaculatory ducts and ducts from prostatic glands open into this part of the urethra;

2) Pars membranacea. This is a short part surrounded by striated muscle of the urethra external sphincter. The membranous urethra is lined with pseudostratified columnar epithelium.

3) Pars spongiosa. This is a terminal part of the urethra, which is located in the corpus spongiosum of the penis and is covered with pseudostratified columnar epithelium. The terminal dilatation of the penile urethra called the fossa navicularis, is lined with stratified squamous epithelium. The branched tubular mucous secreting glands of Littre are found along the length of the urethra but mostly in the pendulous part.

A female urethra is shorter and covered with stratified squamous epithelium.

REFERENCES

1. Beck, F. Human embryology / F. Beck, D. B. Moffat, D. P. Davies. — USA, Canada, Australia, British: Blackwell Scientific Publications, 1985. — 372 p.
2. Ben Pansky, Ph.D. Review of medical embryology / Ben Pansky Ph.D. — New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1982. — 527 p.
3. Bloom, W. A textbook of histology: a textbook / W. Bloom, D. W. Fawcett. — Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders Company, 1975. — 1033 p.
4. Junqueira, L. C. Basic Histology: a textbook / L. C. Junqueira, J. Carneiro, J. A. Long. — USA: Large Medical Publications, 1986. — 529 p.
5. Inderbir, S. Textbook of human histology with color atlas / S. Inderbir. — New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2006. — 364 p.
6. Lesson, C. R. Textbook of histology: a textbook / C. R. Lesson, T. S. Lesson, A. A. Paparo. — Philadelphia, East Sussex, Toronto, Mexico, Rio de Janeiro, N.S.W., Tokyo: W.B. Saunders Company, 1985. — 597 p.
7. Ross, M. H. Histology: a text and atlas with correlated cells and molecular biology / M. H. Ross, Wojciech Pawlina. — Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. — 974 p.
8. Wheater, P. R. Functional histology: a text and color atlas / P. R. Wheater, H. G. Burkitt, V. G. Daniels. — Edinburgh, London, New York: Jarrold & Sons Ltd, Norwish, 1980. — 278 p.

Поступила 21.01.2013

УДК 57.017.68:576.3

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПТОЗА
(обзор литературы)**

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Проблема исследования апоптоза и его взаимосвязь с различными заболеваниями является актуальной в биологии и медицине. Апоптоз — это сложный и многогранный механизм, который возник в процессе эволюции с момента появления многоклеточных организмов, служит в целях регуляции естественного баланса между размножением и гибелью клеток и является необходимым условием поддержания гомеостаза,

устанавливает определенные взаимоотношения между отдельными клетками в целостном организме. Благодаря этим взаимоотношениям клетки вступают в различные этапы жизненного цикла — деления, роста, развития, дифференцировки, старения и гибели. Апоптоз является широко распространенным общебиологическим механизмом, ответственным не только за поддержание постоянства численности клеток, формообразование, выбраковку дефектных клеток, но и за развитие различных патологических состояний отдельных клеток, систем и организма в целом.

Ключевые слова: апоптоз, причины апоптоза и его регуляция, онтогенез, заболевания.

BIOLOGICAL ASPECTS OF APOPTOSIS (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

The problem of studying apoptosis and its relations with various diseases is relevant in both biology and medicine. Apoptosis is a complex and multifaceted phenomenon, which arose in the course of evolution since the emergence of multicellular organisms and serves to regulate the natural balance between the birth and death of cells being a necessary condition for the maintenance of homeostasis, and in this way establishes certain relations between individual cells in the whole organism.

Due to these relations cells enter different stages of the life cycle: division, growth, development, differentiation, aging and death. Apoptosis is a common general biological mechanism responsible not only for maintaining constant number of cells, forming, culling of defective cells, but also for the development of various pathological conditions of individual cells, systems, and body as a whole.

Key words: apoptosis, apoptosis causes and regulation, ontogeny, diseases.

Введение

Одним из открытий клеточной биологии XX столетия стала программируемая клеточная гибель (апоптоз), исследование которой является актуальной проблемой в биологии. Термин «апоптоз» введен в 1972 году Керром для обозначения формы гибели клеток, прототипом которой является гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов.

Апоптоз является генетически запрограммированным защитным механизмом, который обеспечивает определенный по времени жизненный цикл клетки и при определенных физиологических или патологических условиях включает программу ее гибели, направленную на запуск самоуничтожения патологически измененных, мутировавших клеток (содержащих дефектные ДНК) ради сохранения целостности макроорганизма [1].

Цель исследования

Обзор литературных источников по вопросам причин, проявления, регуляции апоптоза, его роли в поддержании гомеостаза организма и в проявлении патологии.

Обсуждение

Апоптоз представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани, и имеет ряд биохимических и морфологических признаков.

Биохимические изменения при апоптозе характеризуются активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые включают специфическое расщепление ядерной ДНК в меж-

нуклеосомальных участках, рибосомальной РНК и белков на фрагменты, повышение внутриклеточного уровня ионов кальция, снижение митохондриального трансмембранного потенциала и высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, выделение фосфатидилсерина из внутренней плазматической мембраны в наружный монослой, активацией цистеиновых протеиназ (каспаз), образованием активных форм кислорода.

Морфологически апоптоз характеризуется сжатием клетки, конденсацией хроматина, формированием в цитоплазме полостей и апоптотических телец, фрагментацией ДНК и изменением мембраны клетки. В конце концов клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию без развития воспаления [2].

Апоптоз осуществляется при воздействии как внешних, так и внутренних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невозможности восстановления поврежденной ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. Различия в ответе клеток наблюдаются для разных клеток-мишеней и зависят от степени их дифференцировки и развития, от соотношения факторов, вызывающих апоптоз и предотвращающих его, а также от регуляторных внутриклеточных механизмов [3–4].

К неспецифическим факторам апоптоза относятся: температуру, токсические агенты, оксиданты, свободные радикалы, гамма-, рентген- и УФ-излучение, бактериальные токсины и другое.

К стрессовым факторам, способным индуцировать апоптоз, относятся: облучение, ише-

мия, гипоксия, вирусная инфекция, а также элиминация факторов роста.

Поскольку апоптоз — физиологическое явление, то в организме имеются и специфические факторы, приводящие к апоптозу клетки: физиологические активаторы и ингибиторы.

К физиологическим ингибиторам апоптоза относятся: факторы роста, экстрацеллюлярный матрикс, нейтральные аминокислоты, цинк, половые стероиды (эстрогены, андрогены), некоторые вирусные белки.

К физиологическим активаторам апоптоза относят: недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

К физиологическим регуляторам апоптоза относятся цитокины — обширная группа белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при связывании со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. В отличие от гормонов цитокины действуют в основном на пара- и аутокринном уровне.

Цитокины подразделяются на 3 большие группы в зависимости от структуры и функции: ростовые факторы (колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и другие), семейство ФНО (фактор некроза опухоли) и спиральные цитокины (интерлейкины, интерфероны). Влияние цитокинов на клетки также неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора апоптоза, для других — в роли ингибитора. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки, функционального состояния.

Наиболее хорошо изучена система «Fas/Fas-L», которая является представителем группы белков из семейства ФНО. Ген *fas* у человека локализован в длинном плече хромосомы 10 и состоит из 9 экзонов. Мутации в гене *fas* или *fas-L* приводят к развитию аутоиммунных заболеваний [5].

Важная роль в регуляции апоптоза клеток иммунной системы принадлежит другим цитокинам: интерлейкинам, интерферонам (ИФ) (ИФ вызывает апоптоз клеток костного мозга, является ингибитором апоптогенного сигнала для периферических моноцитов человека) [6].

К пусковым механизмам апоптоза также относят: аминокислоты, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ); свободные радикалы активных форм кислорода (АФК); оксид азота (NO), который является одной из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма, участвует в нейротрансмиссии в центральной и периферической нервной системах (регулирует нейроапоптоз), ингибирует апоптоз лейкоцитов, гепатоцитов, эндотелиальных клеток [7–8].

Непосредственными «исполнителями» апоптоза в клетке являются белки особого семейства протеаз — каспазы (цистеиновые протеазы), которые специфически активируются в апоптотных клетках и играют ключевую роль в механизмах апоптоза. Результатом действия каспаз является активация или инактивация белков, но никогда действие каспаз не приводит к деградации белков. Каспазы активируются на ранних стадиях апоптоза и инициируют практически все изменения, происходящие в клетке. Если активность каспаз снизить, что может произойти при мутации или при применении ингибиторов, клетка останется живой [9–14].

Апоптоз — это генетически регулируемый процесс, в котором активность генов и сигнальных путей влияет на решение клетки, включить программу самоликвидации или нет и защитить организм от клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма.

При различных состояниях может наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза, и несмотря на то, что апоптоз могут активировать различные факторы, характерные для определенных типов клеток, конечный путь апоптоза регулируется точно установленными генами и является общим, независимо от причины активации апоптоза.

В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции — от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов.

Ген «клеточной смерти» был впервые открыт у *C. elegans* в 1986 г., когда было обнаружено, что при мутации гена *ced-3* развитие нематоды происходит без апоптоза из лишних нейробластов. Дальнейший генетический анализ выявил еще один белок — *ced-4*, важный для программированной смерти клеток в процессе развития червя, а также 3-й белок — *ced-9*, который может предотвратить влияние первых двух. Впоследствии гомологичные гены были открыты у млекопитающих. Семейство этих генов кодирует протеолитические ферменты — каспазы.

Процесс апоптоза генетически детерминирован и регулируется следующими генами: *Cip1* (p21), *Bax* (p21), *Daax*, *FAF-1*, *FADD*, *TRADD*, *RAIDD*, *RIP*, *SIVA*, *FLIP*, *CAS*, *TIA-1/TIAR*, *TDAG51*, ген супрессии опухолей *p53* и другие, усиление работы этих генов ускоряет течение апоптоза, а гены семейства *Bcl-2*, *Bad*, *Bag1* препятствуют апоптозу.

В конце 1990-х годов было установлено, что важную роль в апоптозе играют митохондрии, которые являются хранилищем многих

белков, участвующих в апоптозе. Митохондрии рассматриваются как ведущий исполнитель запрограммированной смерти клетки. Это связано с активным участием митохондрий в регуляции эффекторных механизмов, включая высвобождение активаторов каспаз (типа цитохрома *c*), изменения транспорта электронов, снижение митохондриального трансмембранного потенциала, дефицит энергоснабжения и участия белков про- и антиапоптотического семейства Bcl-2, которые регулируют митохондриальный путь в механизмах программируемой смерти клетки [15–21].

Наиболее изученными являются белки семейства bcl-2, и все вещества, относящиеся к данному классу, делятся на активаторы (*bax*, *bak*, *Nbk/Bik1*, *Bad*, *bcl-xS*) и ингибиторы апоптоза (*bcl-2*, *bcl-xL*, *Mcl-1*, *bcl-w*, аденовирусный E1B 19K, Эпштейн-Барр-вирусный BHR). Судьба клеток зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза.

Функционирование bcl-2 требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечника и клеток почек во время развития эмбриона. Bcl-x необходим для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе. Bax необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития.

Процесс регулируемой клеточной гибели условно разделен на несколько фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз, активация эндонуклеаз и специфическая деградация ДНК, в результате чего наступает гибель клетки.

Если начальные фазы различаются в зависимости от типа клеток и от апоптоз-индуцирующего сигнала, то этап деградации ДНК — универсален для большинства клеток. Эта фаза является переходом к необратимой — терминальной стадии апоптоза, которую контролируют белки семейства Bcl-2, производные одноименных генов.

Апоптоз — естественный этап в жизнедеятельности клеток животных. В организме в процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз является механизмом для поддержания гомеостаза. Апоптоз обеспечивает физиологическое равновесие клеток и стабильность тканей за счет самоуничтожения генетически чужеродных и/или дефектных клеток. Посредством апоптоза организм избавляется от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток или «отработавших». При этом сохраняется целостность клеточных мембран, внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждения тканей и лейкоцитарная инфильтрация, сохраняется нормальное функционирование соседних клеток, что позволяет сохранить структуру органа [22].

Особенно большую роль апоптоз играет в эмбриогенезе (имплантация, органогенез), наблюдается при различных морфогенетических процессах и является механизмом постоянного контроля размеров органов. У зародышей апоптозу подвергаются избыточные половые клетки, избыточные нейробласты, лимфобласты, устраняются избыточные клетки нервного гребня в области 1-й и 3-й жаберных дуг, препятствуя тем самым образованию здесь мест прикрепления мышц. При развитии конечности позвоночных с помощью апоптоза уничтожаются излишние клетки межпальцевых областей (разделение пальцев у эмбриона). Благодаря апоптозу разрушаются зачатки молочных желез у самцов млекопитающих и каналцы мезонефроса позвоночных в период его замещения метанефросом, уничтожения избытка клеточного материала на ранней стадии развития нервной ткани, в частности, в нейронах, не установивших контакты с клетками-мишенями и лишенных таким образом трофической поддержки из этих клеток. Апоптоз играет большую роль при развитии глаза, нервной системы млекопитающих (в зрелом возрасте интенсивность апоптоза в центральной нервной системе млекопитающих существенно снижается), при иммунном ответе, при формировании сердца. Во время развития сердечной мышцы гибель клеток играет важную роль в формировании структурных элементов перегородок, клапанов и сосудов. В модельных экспериментах на сердце эмбриональных крыс были выявлены апоптотические мезенхимальные клетки на 14–16-й день гестации. В норме после рождения апоптотическая гибель обнаружена в мелких круглых клетках в центральной и нижней частях атриовентрикулярного узла. Задержка в реализации или отсутствие апоптоза в этих клетках может приводить к представляющим угрозу для жизни аритмиям, которые могут спонтанно исчезать. Считается также, что нарушения, подавляющие апоптоз кардиомиоцитов, ответственны за наличие дополнительных атриовентрикулярных проводящих путей, таких как при синдроме Wolff — Parkinson — White. С другой стороны, усиление клеточной гибели в развивающемся миокарде также способствует развитию патологических процессов. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к внутриутробной гибели плода, врожденным уродствам, а также к различным заболеваниям, в том числе и злокачественным новообразованиям [23].

При развитии эмбриона различают следующие виды апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический.

Морфогенетический апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков. При-

мерами являются: разрушение клеток в межпальцевых промежутках; гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо; гибель клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы. Нарушение морфогенетического апоптоза в этих трех локализациях приводит к развитию синдактилии, расщеплению твердого неба и *spina bifida* соответственно.

Гистогенетический апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, например, при гормональнозависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона, например, пронефроса.

Механизмы апоптоза клеток сохраняются в постнатальном развитии организма. Ежедневно у здорового человека возникает от 50 до 70 миллиардов новых клеток, и такое же количество их гибнет, в основном за счёт апоптоза. За год обновляется столько клеток, что их общий вес равен весу тела. Апоптоз является звеном многих биологических процессов в многоклеточном организме, например: регуляции состава и численности клеточных популяций в тканях взрослого организма (обновление клеток иммунной системы); различного рода гормональных перестройках организма (атрофия эндометрия у женщин в процессе менструального цикла, атрезия фолликулов в яичниках в менопаузе, регрессия молочной железы после прекращения лактации) [24].

Во взрослом организме физиологический механизм апоптоза можно проследить в различных типах тканей как в медленно пролиферирующей популяции клеток (гепатоциты, клетки эпителия коры надпочечников), так и в быстро пролиферирующих клеточных популяциях. В первом случае он выполняет функцию гомеостатической регуляции оптимального объема ткани. Во втором — роль апоптоза в основном связана с дифференцировкой клеток [25].

Путем программирования клеточной гибели происходит удаление клеток, выживание которых нежелательно для организма: завершивших свою функцию (например, активированных Т-клеток после устранения инфекционного агента); с генетическими нарушениями (устранение потенциальной опасности возник-

новения злокачественных опухолей); зараженных вирусом (при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени, как тельца Каунсильмана). В последнем случае этот процесс имеет важное биологическое значение, поскольку фрагментация пораженной ДНК во время процесса апоптотической гибели предупреждает перенос генетического материала в другие клетки.

Как гипофункция, так и гиперфункция апоптоза ведут к нарушению гомеостаза. Проявлением недостаточности апоптоза служит неконтролируемое деление атипичных клеток, то есть образование и рост опухоли. В то же время усиленный апоптоз может приводить к раннему старению, развитию клеточной аплазии и дегенерации, прогрессирующему уменьшению количества клеток в ткани (атрофия).

Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных патологических состояний, связанных с усилением или ингибированием апоптоза, что прослеживается в патогенезе различных заболеваний: нейродегенеративных (избыток апоптоза приводит к потере клеток); раке (снижение апоптоза приводит к накоплению клеток); при атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков (наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках); сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях.

Гибель клеток путем апоптоза происходит при уменьшении кровоснабжения органа, в том числе при различных ишемических состояниях сердца (ИБС), глаза, при глаукоме, абитрофиях, катаракте, ретинобластоме, диабетической ретинопатии [26].

Механизм запрограммированной гибели клеток прослеживается и в эндокринно-зависимых тканях при уменьшении концентрации соответствующего гормона (например, атрофии предстательной железы после кастрации и истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами).

Апоптоз наступает, если клетка повреждена действием высокой температуры, агрессивными химическими агентами, противоопухолевыми препаратами, ионизирующим излучением, при воздействии солнца (например, апоптоз в пролиферирующих клетках эпителия кишечника и в непролиферирующих клетках иммунной системы, шелушение кожи при солнечном загаре).

Развитие иммунного ответа также сопровождается необходимой апоптотической реакцией: Т-клетки, созревая в тимусе, тестируются на способность распознать чужеродный антиген (встретив клетку с чужеродным белком, Т-клетки и В-клетки подают ей сигнал на совершение апоптоза). Те из них, которые не способны это сделать, приговариваются к апоптозу (гибели клеток иммунной системы как В-,

так и Т-лимфоцитов). Следующий тест — на безопасность «для своих»: клетки, слишком сильно реагирующие на собственные белки, тоже приговариваются к апоптозу (например, гибель клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток при отторжении трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина») [27].

Наиболее полно роль апоптоза изучена при опухолевом росте. С одной стороны, выраженное подавление апоптоза приводит к развитию опухоли (гиперплазии). С другой — усиление апоптоза имеет значение при регрессии опухолей, сегодня это одно из актуальных направлений лечения опухолей (современная химиотерапия опухолей часто базируется на усилении апоптоза в раковых клетках). Решение об апоптозе клетки может принять она сама, соседние клетки или иммунные клетки. Если клетка не в состоянии произвести апоптоз из-за мутации или заражения вирусом, она может начать делиться бесконтрольно, что приводит к опухоли [28, 29].

В настоящее время принято считать, что гены, участвующие в регуляции роста и развития опухолей (онкогены и гены-супрессоры опухолей), играют регулируемую роль в индукции апоптоза. К ним относятся:

— *bcl-2* онкоген, который ингибирует апоптоз, вызванный гормонами и цитокинами, что приводит к повышению жизнеспособности клетки;

— белок *bax* (также из семейства *bcl-2*) формирует димеры *bax-bax*, которые усиливают действие активаторов апоптоза.

Отношение *bcl-2* и *bax* определяет чувствительность клеток к апоптотическим факторам и является «молекулярным переключателем», который определяет, будет ли происходить рост или атрофия ткани. Усиленный синтез белка, кодируемого *bcl-2* геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.

Источником сигнала апоптоза может быть и клеточное ядро. Так, продукт *p53* гена следит за целостностью генома при митозе. Известно, что *p53* необходим для апоптоза при повреждении клетки ионизирующим излучением. Белок *p53* является геном супрессии опухолей (не играет особой роли в эмбриогенезе, не требуется при апоптозе, вызванном глюкокортикоидами и при старении) и необходим для супрессии опухолевого роста. Утрата клеткой белка *p53* ведет к повышенной скорости роста опухоли. Например, человеческий папилломавирус использует свой ген *E6*, чтобы разрушить белок *p53*, критически важный для апоптоза. В результате этот вирус приводит к развитию рака шейки матки, то есть является онковирусом.

Изучение механизмов и факторов, регулирующих стадии апоптоза в различных типах

клеток, позволит воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции или коррекции, что имеет важное значение в разработке лекарственных препаратов для лечения и предупреждения различных заболеваний. Так, сведения о рецептор-опосредованной регуляции апоптоза клеток позволяют использовать их для терапии гормон-зависимых новообразований. С использованием андроген-блокирующей терапии лечат рак простаты. Рак молочной железы часто подвергается регрессии при применении антагонистов эстрогеновых рецепторов. Информация о биохимических сигнал-передающих путях регуляции апоптоза позволяет эффективно применять антиоксидантную терапию, а также использовать препараты, регулирующие концентрацию кальция либо активирующие (ингибирующие) различные протеинкиназы, с целью коррекции апоптоза в различных типах клеток. Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз, дают возможность разрабатывать совершенно новые направления в терапии этих заболеваний. Так, некоторые интерфероны усиливают экспрессию гена *p53*, помогая апоптозу. В результате эти интерфероны помогают бороться с раком

Заключение

Таким образом, актуальность изучения апоптоза связана с выявлением механизмов нарушения его регуляции, сопровождаемых конкретными заболеваниями, что позволяет определять этиологию и патогенез данных заболеваний и возможность коррекции нарушения регуляции запрограммированной гибели клетки. Многообещающим является изучение связанных с регуляцией апоптоз-специфических генов, которые могут использоваться в генной терапии при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов. Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболеваний, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Narayanan, V. Apoptosis in development of the nervous system. Naturally occurring death in the developing nervous system / V. Narayanan // *Pediatr Neurol.* — 1997. — Vol. 16. — P. 9–13.
2. Лушников, Е. Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е. Ф. Лушников, В. М. Загребин // *Архив патологии.* — 1987. — № 49. — С. 84–89.
3. Уманский, С. Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / С. Р. Уманский // *Молекулярная биология.* — 1996. — Т. 30, № 3. — С. 487–502.
4. Белушкина, Н. Н. Молекулярные основы апоптоза / Н. Н. Белушкина, С. Е. Северин // *Вопросы биол. мед. и фарм. химии.* — 1998. — № 4. — С. 15–23.
5. Система Fas-FasL в норме и при патологии / С. Г. Аббасаова [и др.] // *Вопросы биол. мед. и фарм. химии.* — 1999. — № 3. — С. 3–16.
6. Green, D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science.* — 1998. — Vol. 281. — P. 1309–1312.

7. Осипов, А. Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А. Н. Осипов, О. А. Азизова, Ю. В. Владимиров // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 180–208.
8. Реутов, В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Усп. биол. наук. — 1995. — Т. 35. — С. 189–228.
9. Earnshaw, W. C. Mammalian Caspases: Structure, Activation, Substrates, and Functions during Apoptosis / W. C. Earnshaw, L. M. Martins, S. H. Kaufmann // Annu.Rev.Biochem. — 1999. — Vol. 68. — P. 383–424.
10. Nagata, S. Apoptotic DNA Fragmentation / S. Nagata // Exp. Cell Res. — 2000. — Vol. 256. — P. 12–18.
11. Rodriguez, J. Caspase 9 and APAF-1 form an active holoenzyme / J. Rodriguez, Y. Lazebnik // Genes Dev. — 1999. — Vol. 13 (24). — P. 3179–3184.
12. Sakahira, H. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis / H. Sakahira, M. Enari, S. Nadata // Nature. — 1998. — Vol. 391. — P. 96–99.
13. Salvesen, G. S. Caspase activation: The induced-proximity model / G. S. Salvesen, V. M. Dixit // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10964–10967.
14. Borner, C. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine / C. Borner, L. Monney // Exp. Cell. Res. — 1999. — Vol. 6 (6). — P. 497–507.
15. Kerr, J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
16. Antonsson, B. The Bcl-2 Protein family / B. Antonsson, J. C. Martinou // Exp. Cell Res. — 2000. — Vol. 256. — P. 50–57.
17. Shimizu, S. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel / S. Shimizu, M. Narita, Y. Tsujimoto // VDAC. — 1999. — Vol. 399. — P. 483–487.
18. Gross, A. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis / A. Gross, J. McDonnell, S. J. Korsmeyer // Genes Dev. — 1999. — Vol. 13. — P. 1899–1911.
19. Hengartner, M. O. The biochemistry of apoptosis / M. O. Hengartner // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 770–776.
20. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence / N. Brustovetsky [et al.] // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 84. — P. 196–207.
21. TBID, a membrane-targeted death ligand, oligomerizes BAK to release cytochrome C / M. C. Wei [et al.] // Gen.Dev. — 2000. — Vol. 14. — P. 2060–2071.
22. Галицкий, В. А. Возникновение эукариотических клеток и происхождение апоптоза / В. А. Галицкий // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 2. — С. 103–120.
23. Введение в молекулярную медицину / под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — С. 436–441.
24. Jacobson, M. D. Programmed Cell Death in Animal Development / M. D. Jacobson, M. Weil, M. C. Raff // J. Cell. — 1997. — Vol. 88. — P. 347–354.
25. Блушукина, Н. Н. Апоптоз в многоклеточном организме / Н. Н. Блушукина // Архив патологии. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 51–60.
26. Nickells, R. W. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview / R. W. Nickells, D. J. Zack // Ophthalmic-Genet. — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 145–165.
27. Ярилин, А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // Иммунология. — 1996. — Т. 6. — С. 10–23.
28. Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells / L. Yang [et al.] // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 831–837.
29. Polygonatum cyrtoneuma lectin induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375 cells through a mitochondria-mediated ROS-p38-p53 pathway / B. Liu [et al.] // Cancer Lett. — 2009. — Vol. 275 (1). — P. 54–60.

Поступила 15.01.2013

УДК 616-002.5-082.3

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (обзор литературы)

М. А. Юранова, Д. Ю. Рузанов, И. В. Буйневич

Гомельский государственный медицинский университет

Каждый год почти девять миллионов человек заболевают туберкулезом, и около 2-х миллионов человек умирают от этой болезни. Туберкулез — инфекционное заболевание, вызывается *M. tuberculosis* и распространяется аэрогенным путем. Болезнь может быть вылечена: минимальный курс химиотерапии несколькими препаратами одновременно составляет шесть месяцев. Однако многие пациенты не в состоянии окончить основной курс лечения по ряду причин. В данном обзоре мы проанализировали основные группы факторов, оказывающих влияние на приверженность химиотерапии. Выделены наиболее значимые и успешные пути их устранения.

Ключевые слова: туберкулез, приверженность лечению, основной курс химиотерапии, факторы, влияющие на приверженность.

ANALYSIS OF THE FACTORS INFLUENCING FORMATION OF INSUSCEPTIBILITY IN TUBERCULOSIS PATIENTS (literature review)

M. A. Yuranova, D. Yu. Ruzanov, I. V. Buynevich

Gomel State Medical University

Every year there are nearly nine million new cases of tuberculosis and about two million people die of the disease. Tuberculosis is an infectious disease caused by bacillus *Mycobacterium tuberculosis* and it is transmitted from one person to another aerogenically. The disease can be cured: the minimal treatment course lasts for 6 months. Chemotherapy consists of a combination of several anti-tuberculosis drugs. However, a lot of patients are not able to finish their therapy by different reasons. In this review, we analyzed the main groups of factors that influence insusceptibility to chemotherapy. We selected the most important and successful ways to eliminate them.

Key words: tuberculosis, insusceptibility to treatment, main course of chemotherapy, factors influencing insusceptibility.

Введение

Туберкулез в настоящее время является актуальной медицинской и социальной проблемой. Несмотря на действенные режимы химиотерапии и разветвленную сеть противотуберкулезных учреждений, результаты лечения части пациентов остаются неэффективными [1–3]. Основными причинами являются преждевременное прекращение лечения, перерывы приема противотуберкулезных препаратов и развитие лекарственно устойчивых форм туберкулеза [4].

Известно, что среди пациентов, которым назначаются медикаменты для лечения хронических заболеваний, обычно половина прекращает лечение, а среди тех, кто продолжает принимать препараты, лишь 50–60 % принимают все предписанные дозы. Точно такая же ситуация отмечается с пациентами, которые лечатся от туберкулеза [5]. По данным разных авторов, доля лиц, преждевременно выписанных из противотуберкулезных стационаров, составляет от 27,5 [6, 7] до 52,7 % [8, 9]. Терапия пациентов, прервавших стационарное лечение, в большинстве случаев возобновляется лишь через 3–5 недель [6].

Нерегулярный прием химиопрепаратов и перерывы в лечении туберкулеза могут привести к развитию лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) и прогрессированию процесса с формированием трудноизлечимых форм заболевания, длительному периоду бактериовыделения, рецидивам и смерти [1, 2].

Данные ВОЗ по надзору за туберкулезом (ТБ), полученные на основе мониторинга в Беларуси за 2010 год, свидетельствуют о следующих показателях распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ): новые случаи — 32,7 %, среди ранее леченых пациентов — 76,6 %. Согласно официальной статистике показатели следующие: новые случаи — 25,7 %, среди ранее леченых пациентов — 60,2 %.

В связи с этим необходимо оказывать помощь и поддержку пациентам в соблюдении ими режимов приема противотуберкулезных препаратов. Следует отметить, что в мире было проведено большое количество исследований, позволяющих выявить факторы, оказывающие влияние на приверженность лечению туберкулеза. Большинство авторов изучало проблему низкой приверженности лечению больных туберкулезом по отдельным признакам, без учета их комплексного воздействия.

Отсутствие целостного понимания основных проблем, связанных с низкой приверженностью лечению, в настоящее время является основным препятствием для нахождения эффективных решений. Цели данного обзора — комплексный анализ причин низкой приверженности на основании публикаций из различ-

ных стран мира, выделение наиболее значимых и наиболее успешных путей их устранения.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Факторы, связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения

Во многих исследованиях по анализу факторов, влияющих на низкую приверженность лечению, на первый план выходит плохая организация контролируемой химиотерапии пациентов как на стационарном, так и на амбулаторном этапе. Данная причина отмечается и пациентами [10, 11], и медицинским персоналом [12].

Некоторые исследователи считают, что самовольный уход больного из лечебного учреждения и отказ от дальнейшего приема противотуберкулезных препаратов может быть связан с неудовлетворенностью пациентов условиями пребывания в стационарах (перенаселенность палат, пребывание совместно с лицами, освободившимися из учреждений пенитенциарной системы, плохие бытовые условия) [9, 13].

Плохая организация контролируемого лечения на амбулаторном этапе (удаленность кабинета приема ПТП от места жительства, неудобный график работы кабинета приема ПТП, длительное ожидание в очереди) также снижает приверженность терапии [10, 11, 13–17].

Некоторые исследования показали, что пациенты испытывали трудность в получении консультаций врачей-фтизиатров и медицинских сестер из-за неудобного графика работы (часы приема совпадали со временем работы пациентов: с 8 до 17 часов) [10, 15, 18]. Отношение медицинского персонала к пациенту также оказывает влияние на приверженность. В большом количестве исследований доказано, что некорректное отношение со стороны медицинских работников привело к низкой приверженности [10, 15, 19, 20]. В других же исследованиях отмечено положительное воздействие терпеливого, уважительного отношения медицинского персонала на формирование высокой приверженности [19, 21].

Социально-экономические факторы: финансовые трудности

Большинство авторов считает, что нерешенность социально-экономических вопросов и снижение уровня жизни населения — одни из основных причин низкой эффективности лечения туберкулеза и роста смертности [3, 22–25].

В ряде исследований указывается, что заболевание туберкулезом становилось причиной негативных последствий для работы пациентов [10, 12, 13, 27]. Было обнаружено, что пациенты скрывали свою болезнь от работодателей, опасаясь, что их уволят или переведут на низкооплачиваемый труд. Это, в свою очередь, влияло на соблюдение графика приема ПТП [12, 27]. Некоторые пациенты оказывались перед выбором:

работа или лечение, поскольку их работа была связана с длительными командировками и работой за рубежом. У некоторых рабочее место находилось за городом, и они не могли ежедневно посещать пункты приема ПТП [10, 12, 18, 26, 28]. Наиболее остро данная проблема стоит в сельских районах [12].

Пациенты часто объясняли прерывание основного курса химиотерапии затратами на лечение: либо препараты были дорогими, либо, если лечение было бесплатным, существовали скрытые затраты, такие как транспортные расходы, невозможность заработать деньги из-за пребывания в больнице и др. Данные затраты для пациента могли быть довольно существенными [10–12]. Медицинские работники также отмечали финансовые трудности у пациентов [15].

Социальные факторы: семья и общество

Во всех исследованиях прослеживалась еще одна важная проблема — это отношение общества к больным туберкулезом [11, 29] и непосредственно отношение близких людей (членов семьи, друзей) [13, 27, 30, 31].

Пациенты часто скрывали свой диагноз и предпочитали, чтоб никто не знал о нем [12, 13, 18], так как чувствовали себя виноватыми за свою болезнь [11, 15, 32].

По данным И. М. Абашева (2001), 32,6 % больных хотели бы скрыть от родственников свою болезнь, что очевидно имеет психологическую основу, связанную со стигматизацией, так как 97,6 % пациентов считают, что туберкулез представляет опасность для окружающих [33]. По мнению отдельных авторов, значительная часть заболевших туберкулезом испытывает психологический дискомфорт, который является следствием изменившихся отношений со стороны родственников, друзей, сослуживцев и знакомых [34]. У 19,5 % произошел разрыв отношений с родственниками, у 11,3 % уменьшился контакт со знакомыми [35]. Статус больного ТБ кроме всего прочего мог затронуть и семейное положение: существенно возрос риск развода [13, 27].

Финансовая и эмоциональная поддержка со стороны родственников становилась фактором, который способствовал повышению приверженности лечению [12, 13, 27, 30, 31]. Например, женщины отмечали важность поддержки супругов [29].

Проанализировано влияние пола на приверженность. Данный анализ показал более высокую приверженность у женщин [9, 37]. Среди мужчин чаще прерывают лечение лица в возрасте от 25 до 50 лет. [9].

Считается, что более образованные и финансово обеспеченные пациенты будут лучше придерживаться назначенного лечения, чем малограмотные и малообеспеченные больные [38].

В работе Е. М. Богородской есть данные, подтверждающие, что уровень образования больных

туберкулезом влияет на соблюдение ими режима лечения. Частота исхода «досрочное прекращение курса химиотерапии» достоверно выше у пациентов с низким уровнем образования по сравнению с более высоким. Следует отметить, что в группе лиц с начальным, неполным средним и средним образованием другие факторы риска (злоупотребление алкоголем, безработица, одиночество и др.) отмечались у 83,6 % больных. Низкий уровень образования следует рассматривать как дополнительный фактор риска уклонения от лечения и учитывать его при организации медико-санитарного просвещения больных туберкулезом [17].

Факторы, связанные с проведением терапии: побочные эффекты при приеме ПТП

Исследователями отмечено, что наличие побочных эффектов от приема ПТП снижает приверженность лечению [19, 29]. Пациенты сообщали о прекращении лечения из-за плохой переносимости ПТП [21]. Часть из них отметила, что им не сообщили о возможных побочных эффектах во время химиотерапии, и о том, как правильно их купировать [39]. В некоторых случаях пациенты сами не сообщали лечащему доктору о наличии у них побочных реакций на прием ПТП.

Сложный режим приема препаратов, их количество

В некоторых исследованиях есть указания на то, что особенности режима химиотерапии могут воздействовать на регулярный прием ПТП. Пациенты могли «устать» от приема лекарств [28], прекратить прием ПТП из-за продолжительности курса лечения [28, 41], числа таблеток или страха перед болезненными инъекциями или внутривенным введением препаратов [12, 42].

Факторы, связанные с пациентом: игнорирование диагноза

Отсутствие корреляции между субъективной симптоматикой при туберкулезе и процессом в легких делает нецелесообразной для пациента необходимость длительного лечения. Исследования в этом направлении показали, что пациенты прекращали лечение, потому что они чувствовали себя лучше и думали, что были вылечены [10, 17, 19, 22, 26, 28, 40, 42, 43]. Некоторыми авторами отмечено, что пациенты, которые почувствовали себя во время химиотерапии хуже, чем перед ее началом или отмечали, что в результате регулярного лечения их состояние не улучшается, достоверно чаще его прекращали [10, 16]. Эта проблема может быть связана с непониманием пациентами тяжести своего заболевания и необходимости длительного и регулярного приема ПТП [11, 21].

В то же время пациенты, испытывающие тяжелые симптомы болезни, более вероятно будут придерживаться основного курса химиотерапии, возможно, из-за страха перед ухудшением состояния здоровья [12, 19, 21].

Низкая информированность пациентов о своем заболевании

Множество авторов, изучавших проблему информированности больных туберкулезом о своем заболевании, сходятся во мнении, что уровень их знаний недостаточен [3, 38, 44, 49]. По данным Т. В. Вежниковой, И. Ф. Копыловой (2004), подавляющее большинство пациентов убеждено в том, что они обладают полной информацией о заболевании. Но, по результатам анкетирования, 38 % пациентов не знали сроков лечения, 10 % считали туберкулез неизлечимым заболеванием, 17 % полагали, что перерывы в лечении не нанесут вреда конечному результату и вполне допустимы, 7 % были уверены в том, что полное излечение возможно только народными средствами, 27 % больных не знали об опасности нерегулярного приема препаратов [24]. Низкий уровень знаний о туберкулезе, его последствиях, методах лечения и возможных исходах заболевания приводит к тому, что 28,6 % пациентов скрывают свое заболевание, 21,4 % — нерегулярно выполняют предписания врача, 12,9 % не выполняют их в полном объеме [35]. Следовательно, знания больных туберкулезом являются ресурсом, который можно использовать для повышения приверженности лечению [44].

Одно из исследований по анализу приверженности показало, что некоторые пациенты, которые имели низкую приверженность лечению, владели недостаточной информацией о туберкулезе как о болезни, но очень хорошо знали о потенциальных отрицательных побочных воздействиях, вызванных длительным приемом ПТП [10].

При установлении диагноза туберкулеза только 55 % больных удовлетворены объяснениями фтизиатра по существу заболевания [26]. Значительная доля пациентов (60 % мужчин и 70 % женщин) получает информацию о болезни от соседей по палате. Система подачи информации больному требует коренной реорганизации.

И. М. Абашев (2001) утверждает, что 96,1 % больных туберкулезом желают все знать о характере своей болезни и лишь 3,9 % пациентов хотели бы иметь частичную информацию или не знать ничего. О медикаментозных средствах, применяемых при лечении туберкулеза, желают иметь информацию 96,9 % опрошенных, а 3,1 % больных такая информация не нужна. Наибольший интерес вызывают побочные действия ПТП, о чем желают знать 98,4 % лиц [33].

Выяснено, что у пациентов, которые были убеждены в эффективности своего лечения, приверженность была гораздо выше, чем у тех, чье отношение было скептическим или переменчивым [19–21, 30]. Пациенты часто подвергают сомнению эффективность лечения таблетками и считают, что лишь инъекции мо-

гут быть эффективны. В ряде случаев опровергаются результаты диагностических тестов: пациенты не считают их достаточно сложными для такой опасной болезни. Уверенность в эффективности лечения была связана с доверием пациентов медицине в целом [16, 39]. В некоторых случаях программы по борьбе с туберкулезом, при реализации которых прибегают к помощи пациентов, успешно завершивших курс лечения, усилили уверенность среди больных туберкулезом в эффективном ее завершении [18, 27]. В другом исследовании отмечено, что часть пациентов предпочла консультироваться с представителями народной медицины [19].

Предыдущий опыт лечения

При увеличении числа курсов лечения нарастает риск самовольного прерывания химиотерапии. Больные с рецидивом туберкулеза легких имеют риск досрочно прекратить лечение в 1,3 раза выше, чем впервые выявленные больные, а те, кто получает другие курсы повторного лечения — в 1,9 раза выше [17].

Факторы, связанные с состоянием пациента в данный момент

Как пациенты, так и медицинские работники при анкетировании отмечали влияние личностных особенностей характера и образа жизни на формирование приверженности лечению [18, 37, 39, 43, 45, 46].

Злоупотребление алкоголем часто отмечалось как основная причина нерегулярного приема ПТП. Значение этой проблемы среди больных туберкулезом достаточно велико [3, 6, 7, 9]. Украинские авторы отмечают, что от 22,5 до 35,7 % пациентов во время лечения в стационаре употребляют алкоголь и (или) наркотики. Чтобы иметь для этого средства, они прерывают лечение и просят милостыню, либо ненадолго устраиваются работать [47].

По данным исследований, факторами риска в плане уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, одиночество (лица БОМЖ, бездомные, проживающие одни и не состоящие в браке), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), пребывание в прошлом в местах лишения свободы, психические заболевания [17, 37, 39, 43].

Религиозность [43] и личная мотивация пациентов [13, 18, 19, 37] были расценены как важный фактор в формировании высокой приверженности.

Туберкулез характеризуется нарушением психической адаптации пациентов: у 76,6 % формируются патологические типы переживания болезни. Это тревожно-сенситивный (37,8 %), анагнозическо-эйфорический (17,4 %), неврастеническо-апатический (14,3 %) и эргопатический (7,1 %) типы [36].

Помимо соматического недомогания в состоянии пациентов значительное место занимают жалобы невротического характера: апатия, тревожность, навязчивые мысли, тяжесть на душе, тоска, плаксивость, вспыльчивость, обидчивость, гипотимия, гипобулия, страхи, которые снижают мотивацию, дисциплину и эффективность лечения [9].

У пациентов фтизиатрического стационара отмечено нарастание невротической и депрессивной симптоматики по мере увеличения длительности заболевания. Больные, имеющие различные невротические нарушения, не могут пунктуально выполнять рекомендуемое лечение, поскольку у них резко снижены волевые качества личности, а неудачи в проводимой терапии и отсутствие быстрого эффекта вызывают паническое настроение. Это нередко кончается тем, что пациент прекращает выполнять предписанные рекомендации.

В исследованиях, посвященных анализу приверженности лечению пациентов, которые имели одновременно диагноз вируса иммунодефицита человека и туберкулез, отмечается низкая приверженность у данной группы больных. Свою низкую мотивацию пациенты объясняют тяжелым диагнозом ВИЧ/СПИД.

В других исследованиях указано, что пациентки, которые были беременны или хотели забеременеть, отказывались от химиотерапии, поскольку полагали, что лечение может быть вредным для их будущего ребенка [37].

Некоторые медицинские работники уверены, что трудности с приверженностью заключаются почти полностью в самих пациентах и не могут быть связаны ни с какими другими проблемами [12, 13, 29]. По их мнению, трудные пациенты всегда были лишены мотивации, были ленивы и не заботились о своем здоровье или хотели оставаться больными, чтобы иметь право на определенные льготы (например, группа инвалидности по туберкулезу) [19, 20, 29].

Мероприятия по предупреждению преждевременного прекращения лечения больными туберкулезом и формированию у них стимулов к выздоровлению

Для привлечения пациентов к лечению существует несколько направлений — от широкой санитарно-просветительской работы и поощрения за выполнение врачебных назначений до жестких принудительных мер [26, 49–51].

Перед началом химиотерапии следует оценить индивидуально у каждого пациента все факторы риска преждевременного прекращения лечения.

Например, О. Н. Филлипсон (2000) разработал таблицу на основе последовательной диагностической процедуры Вальда. Она заключается в сравнении частоты каждого из анали-

зируемых признаков. Учитывались следующие факторы: длительность заболевания, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы, распространенность процесса, тип отношения к болезни, тяжесть состояния при поступлении в противотуберкулезные учреждения и др. [36]. Таблица создана для раннего прогнозирования преждевременной выписки из противотуберкулезного стационара. Однако в исследовании практически не освещено влияние социальных и психологических факторов на приверженность лечению.

С. Е. Борисовым (2008) определены и оценены следующие значимые факторы досрочного прекращения лечения в противотуберкулезных стационарах: мужской пол, отсутствие работы, повторное лечение, злоупотребление алкоголем, тяжелые формы туберкулеза легких, возраст 25–50 лет, проживание в городе, предыдущее пребывание в заключении. Проведено логическое моделирование этих характеристик и разработано правило, позволяющее формировать группы высокого и очень высокого риска прерывания лечения [9].

Из данного обзора можно сделать вывод о том, что лишь проведение комплекса мероприятий позволит улучшить приверженность пациентов лечению.

Необходимо улучшить систему контролируемой выдачи противотуберкулезных препаратов в учреждениях общей лечебной сети. Медицинские сотрудники общей лечебной сети должны получить соответствующее обучение, разъяснение обязанностей и стимулы для контролируемой выдачи противотуберкулезных препаратов по назначению врачей фтизиатров. Для пациента должна быть создана социальная сеть, включающая фтизиатров и медицинских работников общей лечебной сети, общественные организации, социальные службы, членов семей и других, с целью возможной доставки медикаментов на дом.

Оказание социальной поддержки в виде ежедневного горячего питания и выдачи продуктового набора, по данным Е. В. Ивановой (2004), позволило резко сократить отрывы от лечения и повысить его эффективность. Лишь 5,4 % больных преждевременно прекратили лечение, а клиническое излечение было достигнуто в 86 % случаев [14]. Davidson (2000) предлагает постепенное увеличение поощрений пациента при соблюдении режима химиотерапии и предоставление дополнительных бонусов в виде продуктовых наборов в конце каждого месяца лечения [5]. Метод выдачи пациентам наличных денежных средств за высокую приверженность лечению продемонстрировал свою эффективность, однако он не получил широкого распространения из-за сомнений по поводу его этично-

сти в связи со стремлением пациентов к извлечению «вторичной выгоды» и высокой частотой злоупотребления алкоголем.

При анкетировании пациентов В. Якубовяк (2009) выяснил, что денежное поощрение в качестве социальной поддержки предпочитали 67 % пациентов, продукты и горячую пищу — 41 %, оплату за проезд на общественном транспорте — 32 % опрошенных больных. Наиболее оптимальным вариантом организации социальной поддержки для улучшения мотивации к лечению является сотрудничество противотуберкулезных служб с общественными организациями и наркологической службой наряду с доступностью психосоциального консультирования для больных туберкулезом.

В целях повышения эффективности лечения вновь выявленных больных туберкулезом также проводилось материальное стимулирование и медицинских работников противотуберкулезных учреждений за эффективно излеченные случаи туберкулеза. Это позволило увеличить в 1,3 раза прекращение бактериовыделения, в 1,4 раза закрытие полостей распада среди впервые выявленных больных туберкулезом и в 3,6 раза снизить частоту преждевременного прекращения лечения [42].

В. М. Мельник и В. В. Волошина (2000) видят решение проблемы в создании закрытых противотуберкулезных учреждений с принудительной терапией для пациентов, которые отличаются неадекватным поведением [47].

Н. О. Лебедева и Е. В. Сухова (2006) для повышения приверженности лечению больных туберкулезом предложили использовать метод положительного и отрицательного подкрепления, предусматривающий материальное вознаграждение за добросовестное лечение и использование системы судопроизводства. Анализ результативности показал, что перерывы в лечении больных туберкулезом сократились до 22,1 %, а отрыв от лечения — до 2,5 % [48].

В последние годы в лечении хронических заболеваний все большая роль отводится программам терапевтического обучения пациентов. Многие авторы указывают на необходимость проведения санитарно-просветительской работы среди больных туберкулезом. В своих работах специалисты также отмечают и необходимость психологической коррекции для больных туберкулезом. По их данным, после психотерапевтического воздействия на больных туберкулезом в исследуемой группе отмечалось повышение приверженности: полностью прошли курс терапии 72 % пациентов исследуемой и 42 % пациентов контрольной группы [28, 35].

В. Смердин (2008) предложил комплекс мероприятий по предупреждению преждевременного прекращения лечения, который включал

следующее: улучшение условий пребывания в стационаре, социальную поддержку больных, обеспечение преемственности между пенитенциарной системой и противотуберкулезными учреждениями гражданского здравоохранения, применение стационарозамещающих технологий, внедрение судебной практики привлечения к лечению, обучение пациентов. Применение комплекса названных методов, позволило снизить показатель преждевременного прекращения лечения с 30 до 7 % [46].

Заключение

Приверженность долговому курсу лечения ТБ — сложное динамическое явление с широким диапазоном факторов, воздействующих на поведение пациента. В данном обзоре выделены наиболее важные группы факторов, влияющих на приверженность, для более глубокого понимания всех проблем, с которыми сталкиваются наши пациенты. Кроме того, были определены наиболее рациональные способы их решения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mitchison, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis / D. A. Mitchison // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 1998. — № 2. — P. 10–15.
2. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and effect on the outcome of treatment. / W. J. Burman [et al.] // *Chest.* — 1997.
3. Шилова, М. В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М. В. Шилова, Т. С. Хрулева // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2005. — № 3. — С. 3–11.
4. Богородская, Е. М. Отказ от лечения — основная причина низкой эффективности лечения больных туберкулезом / Е. М. Богородская, С. А. Стерликов, С. Е. Борисов // *Материалы Всероссийского совещания главных врачей и руководителей организационно-методических отделов противотуберкулезных учреждений Российской Федерации, 1–2 июля 2008 г.* — М., 2008.
5. Davidson, B. L. A controlled comparison of directly observed therapy vs. self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States / B. L. Davidson // *Chest.* — 1998. — Vol. 114. — P. 1239–1243.
6. Ильина, Т. Я. Туберкулез органов дыхания и эффективность его лечения в некоторых группах риска / Т. Я. Ильина, Т. А. Мунинов, С. К. Колдыбаев // *Пробл. туберкулеза.* — 2000. — № 4. — С. 9–11.
7. Ханин, А. Л. Влияние медико-социальных факторов риска на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, В. А. Бутцев // *Социально-значимые болезни: сб. матер. науч.-практ. конф., 24–27 февр. 2004 г.* — Кемерово, 2004. — С. 55–56.
8. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких / Х. К. Аминев [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2007. — № 6. — С. 4–9.
9. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С. Е. Борисов [и др.] // *Пробл. туберкулеза.* — 2007. — № 5. — С. 17–25.
10. Tuberculosis in Pakistan: Sociocultural constraints and opportunities in treatment / A. Khan [et al.] // *Soc Sci Med.* — 2000. — Vol. 50. — P. 247–254.
11. Watkins, R. E. Pathways to treatment for tuberculosis in Bali: Patient perspectives. / R. E. Watkins, A. J. Plant // *Qual Health Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 691–703.
12. Staff and patient attitudes to tuberculosis and compliance with treatment and exploratory study in a district in Vietnam. / E. Johansson [et al.] // *Tuberc Lung Dis.* — 1996. — Vol. 77. — P. 178–183.
13. Identifying the determinants of tuberculosis control in resource-poor countries: Insights from a qualitative study in The Gambia / M. Harper [et al.] // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* — 2003. — Vol. 97. — P. 506–510.
14. Иванова, Е. В. Анализ итогов лечения больных по программе «РОКК против туберкулеза» / Е. В. Иванова // *Социаль-*

но-значимые болезни: сб. матер. науч.-практ. конф., 24–27 февр. 2004 г. — Кемерово, 2004. — С. 57–58.

15. Access and adhering to tuberculosis treatment: Barriers faced by patients and communities in Burkina Faso / A. Sanou [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1479–1483.

16. Factors influencing health care workers' adherence to work site tuberculosis screening and policies / A. H. Joseph [et al.] // *Am J Infect Control.* — 2004. — Vol. 32. — P. 456–461.

17. Богородская, Е. М. Мероприятия по формированию у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии / Е. М. Богородская, И. Д. Данилова, О. Б. Ломакина // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2007. — № 3. — С. 46–51.

18. Coleman, R. L. Voluntary lay supervisors of directly observed therapy for tuberculosis in Africa / R. L. Coleman, D. Wilkinson, K. P. MacAdam // *Trop Doc.* — 1998. — Vol. 28. — P. 78–80.

19. Menegoni, L. Conceptions of tuberculosis and therapeutic choices in Highland Chiapas, Mexico / L. Menegoni. // *Med Anthropol.* — 1996. — Vol. 10. — P. 381–401.

20. Sociological and anthropological factors related to the community management of tuberculosis in the western cape communities of Ravensmead and Uitsig / J. H. Ellis [et al.] // *S. Afr. Med.* — 1997. — Vol. 87. — P. 1047–1051.

21. Asamoah, K., Social counseling and tuberculosis treatment adherence at Bethania hospital, Sialkot, Pakistan / K. Asamoah // *Master's thesis. Heidelberg (Germany): University of Heidelberg.* — 1998. — 64 p.

22. Гращенкова, О. В. Влияние экономических факторов на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу / О. В. Гращенкова // *Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 4-й: тез. докл.* — Йошкар-Ола, 1999. — № 280. — С. 14.

23. Приймак, А. А. Особенности организации противотуберкулезной помощи населению России / А. А. Приймак, А. Л. Кучеров // *Туберкулез и экология.* — 1997. — № 1. — С. 5–8.

24. Вежнина, Т. В. Причины преждевременного прекращения лечения и знания больных о туберкулезе / Т. В. Вежнина, И. Ф. Копылова // 14-й национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й конгресс Европейского региона международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких: сб. тез. — М., 2004. — С. 387.

25. Ткаченко, С. О. Причины неэффективного лечения больных впервые выявленным ТБ легких / С. О. Ткаченко, В. Н. Ободзинский // *Туберкулез сегодня: матер. 7 Рос. съезда фтизиатров.* — М., 2003. — С. 249.

26. Программа социальной поддержки и обеспечение мотивации больных туберкулезом к лечению / В. Я. Якубовик [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2009. — № 3. — С. 18–22.

27. Perception and social consequences of tuberculosis: A focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan / R. Liefvooghe [et al.] // *Soc Sci Med.* — 1995. — Vol. 41. — P. 1685.

28. Перельман, М. И. Большой туберкулезом и врач-фтизиатр / М. И. Перельман // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2006. — № 5. — С. 3.

29. Ito, K. L. Health culture and the clinical encounter: Vietnamese refugees' responses to preventive drug treatment of inactive tuberculosis / K. L. Ito // *Med Anthropol.* — 1999. — Vol. 13. — P. 338–364.

30. Marra, C. Factors influencing quality of life in patients with active tuberculosis / C. Marra [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* — 2004. — Vol. 2. — P. 58–68.

31. Coreil, J. Cultural feasibility assessment of tuberculosis prevention among persons of Haitian Origin in South Florida. / J. Coreil, M. Lauzard, M. Neurtelon // *Immigr Health.* — 2004. — Vol. 6. — P. 63–69.

32. Сухова, Е. В. Социальные последствия туберкулеза легких / Е. В. Сухова, В. М. Сухов, А. В. Корнев // *Пульмонология.* — 2005. — № 6. — С. 101–104.

33. Абашиев, И. М. Биоэтические аспекты по анкетному опросу больных туберкулезом / И. М. Абашиев, О. В. Рзай, А. И. Козлова // *Пробл. туберкулеза.* — 2001. — № 6. — С. 35.

34. Соколова, Е. Д. Функционально-ролевая позиция больного / Е. Д. Соколова, Ф. И. Хаит, Н. М. Манухина // *Вопросы гуманитарных наук.* — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 358–362.

35. Трифонова, Н. Ю. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких / Н. Ю. Трифонова, Л. Е. Кузьмишин // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* — 2006. — № 1. — С. 53–54.

36. Филлипсон, О. Н. Влияние отношения больных туберкулезом к заболеванию на эффективность лечения / О. Н. Филлипсон // *Пробл. туберкулеза.* — 2000. — № 3. — С. 11–15.

37. De Vos, P. F. Tuberculosis, adherence behavior the inner city / P. F. De Vos. // *Master's thesis. Edmonton (Alberta): University of Alberta.* — 2002. — 221 p.

38. Валиев, Р. Ш. Уровень информированности пациентов противотуберкулезных диспансеров и их отношения к лечебному процессу / Р. Ш. Валиев, Э. В. Богатова, Р. У. Бурашов // *Казанский медицинский журнал.* — 2002. — № 3. — С. 223–225.

39. TB control, poverty, and vulnerability in Delhi, India / V. Singh [et al.] // *Trop Med Int Health.* — 2002. — Vol. 7. — P. 693–700.

40. Adherence to TB preventive therapy for HIV-positive patients in rural South Africa: implications for antiretroviral delivery in resource-poor settings / K. A. Rowe [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 263–269.

41. Дифференцированные сокращенные сроки лечения и временной нетрудоспособности больных с ограниченными формами туберкулеза органов дыхания без деструкции / А. А. Приймак [и др.] // *Пробл. туб.* — 1991. — № 1. — С. 54–56.

42. Роль материального стимулирования медицинских работников по показателям раннего выявления и эффективного лечения, впервые выявленных больных туберкулезом легких в республике Дагестан / А. А. Адзиев [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2009. — № 6. — С. 37–41.

43. Klink, W. B. Problems of regimen compliance in tuberculosis treatment / W. B. Klink. // *PhD dissertation. New York (NY): Columbia University.* — 1969. — 275 p.

44. Шерстнева, Т. В. Немедикаментозные резервы повышения эффективности лечения туберкулеза в стационар // *Туберкулез сегодня: матер. 7 Рос. съезда фтизиатров.* — М., 2003. — С. 250.

45. Валиев, Р. Ш. Отклонения в нервно-психической сфере у больных туберкулезом легких и их коррекция в процессе лечения / Р. Ш. Валиев // *Казанский медицинский журнал.* — 1998. — № 4. — С. 288–290.

46. Смердин, С. В. Опыт работы по предупреждению преждевременного прекращения лечения больными ТБ Кемеровской области / С. В. Смердин // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2008. — № 3. — С. 11–13.

47. Мельник, В. М. Социальные и медицинские проблемы туберкулеза в Украине / В. М. Мельник, В. В. Волошина // *Пробл. туб.* — 2004. — № 2. — С. 22–24.

48. Лебедева, Н. О. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких / Н. О. Лебедева, Е. В. Сухова // *Пробл. туб.* — 2006. — № 12. — С. 13–16.

49. Репич, И. Б. Комплексный подход в решении проблемы удержания больных туберкулезом на лечении / И. Б. Репич, В. А. Панфилова // *Туберкулез сегодня: матер. 7 Рос. съезда фтизиатров.* — М., 2003. — С. 246.

50. Богородская, Е. М. Юридические аспекты принудительной госпитализации больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения / Е. М. Богородская, С. Ю. Ольховатский, С. Е. Борисов // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* — 2009. — № 4. — С. 8–14.

Поступила 05.02.2013

УДК 618.173:57

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИМАКТЕРИЯ

С. М. Яковец, Ю. А. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье отражены вопросы этиологии и патогенеза климактерического синдрома.

Ключевые слова: климактерический синдром, эстрогены, остеопороз.

BIOMEDICAL ASPECTS OF MENOPAUSE

S. M. Yakovets, Yu. A. Lyzikova

Gomel State Medical University

The article covers the questions of etiology and pathogenesis of climacteric syndrome.

Key words: climacteric syndrome, estrogens, osteoporosis.

Введение

Проблема старения женщины, медицинские и психолого-социальные аспекты периода менопаузы и постменопаузы в последнее время привлекают внимание широкого круга специалистов. На сегодняшний день около 10 % женской популяции составляют женщины в климактерическом периоде. По литературным данным, ежегодно к их числу прибавляется 25 млн человек. К 2020 г. ожидается увеличение этого количества до 47 млн человек [1].

Климактерический (от греч. «klimakter» — ступень лестницы) период — период жизни женщины, в течение которого на фоне общих возрастных изменений организма доминируют инволюционные изменения в гормонально-зависимых органах, обусловленные угасанием функции яичников. Этот, казалось бы, естественный физиологический процесс может, однако, сопровождаться резким ухудшением состояния здоровья женщины, возникновением целого ряда сомато-психологических расстройств, которые можно отнести к разряду пограничных клинических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Старение организма и репродуктивной системы — генетически запрограммированный процесс, в результате которого происходит физиологическое ослабление механизмов регуляции, постепенно прекращается координация физиологических процессов, ослабевают компенсаторные реакции.

К такому возрасту, когда наступает климактерий, уже окончен наиболее активный и сложный период жизни женщины — репродуктивный, течение которого определяют менструальная функция, половая жизнь, беременности, аборт, гинекологические заболевания, стрессовые ситуации, социальные условия, профессиональные вредности, особенности семейной жизни и т. д. Все это может обусловить возникновение разнообразных осложнений в климактерическом периоде.

Климактерический период начинается с 42–45 лет, продолжается 10–15 лет. В зависимости от клинических особенностей можно выделить два варианта течения периода менопаузы: физиологический и патологический. Первый вариант наблюдается у 65 % женщин. Постепенное нарушение менструаль-

ной функции в пременопаузе проявляется в постепенном увеличении интервалов между менструациями до 40–90 дней и более, вплоть до менопаузы [1]. Гонадотропная функция гипоталамо-гипофизарной системы первоначально сохраняется на достаточно высоком уровне, к концу климактерического периода снижается, что приводит к нарушению репродуктивной и менструальной функций. Ановуляторные циклы учащаются, возникают недостаточность желтого тела и персистенция, или атрофия фолликулов яичника, сопровождающиеся изначально абсолютной или относительной гиперэстрогенией, неизбежно переходя в абсолютную гипозэстрогению, что клинически проявляется опсоменореей, нередко — дисфункциональными маточными кровотечениями.

Относительно редко при физиологическом течении климактерия наблюдается внезапное прекращение менструаций, что, как правило, не является патологией [2].

В пременопаузе при физиологическом её течении выраженных гипотрофических изменений половых органов не отмечается.

Второй вариант течения климактерического периода — патологический. Он отличается от первого тем, что еще в пременопаузе в половых органах выявляются признаки гиперэстрогении, которые наблюдаются в течение длительного времени и могут быть обнаружены при профилактическом гинекологическом осмотре. Слизистые оболочки влагалища и шейки матки длительно сохраняют розовый цвет, наблюдается выраженная складчатость слизистой оболочки, из канала шейки матки практически постоянно выделяется слизь. Размеры матки не уменьшаются, а иногда даже увеличиваются, она плотная, может быть округлой формы, у части больных увеличиваются молочные железы. При этом варианте, как правило, возникают маточные кровотечения, обнаруживается миома матки и другие опухоли половых органов [3]. Это объясняется состоянием абсолютной или относительной гиперэстрогении при персистенции фолликула, ароматизации эстрогенов в жировой ткани или дополнительной выработкой их в гормонпродуцирующих опухолях яичников.

Вторая фаза климактерия — менопауза. Поскольку трудно установить, является ли маточное кровотечение последним, наступление менопаузы определяют ретроспективно, через год существо-

вания стойкой аменореи. Возраст наступления менопаузы колеблется от 49 до 52 лет. Однако наблюдаются случаи более раннего наступления патологической менопаузы — в 38–48 лет [4].

Этиология и патогенез. Репродуктивная система — единственная в женском организме, которая начинает функционировать лишь в возрасте 7–8 лет и прекращает свою деятельность еще при жизни женщины. Вследствие изменений, происходящих в репродуктивной системе, сначала прекращается детородная, а затем и менструальная функция, в результате чего наступает период климактерия, длящийся 10 и более лет [5].

Этот процесс делят на следующие периоды:

Пременопаузальный период — от начала снижения функции яичников до наступления менопаузы. Его продолжительность варьирует от 2 до 10 лет.

Перименопаузальный период — от появления первых клинических симптомов (изменение менструального цикла, симптомы эстрогендефицитного состояния) до 2 лет после последней самостоятельной менструации.

Менопауза — период, когда отмечается последнее маточное кровотечение, обусловленное гормональной функцией яичников. Точную его дату можно установить только ретроспективно, не ранее чем через год после прекращения менструаций. Средний возраст наступления менопаузы — от 44 до 52 лет.

Постменопаузальный период — от последней менструации до полного или почти полного прекращения функции яичников. Длительность постменопаузы составляет около 6–8 лет и продолжается до 65–69 лет.

Временные параметры фаз климактерия в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы. Выделение этих фаз особенно важно для клинической практики [7].

Патогенез климактерического синдрома неоднозначен. Начало заболевания связывается либо с первичными нарушениями стероидогенеза и волнообразными уровнями эстрогенных соединений, либо с первичной патологией в гипоталамусе или гипофизе, приводящей к десинхронизации продукции и выброса релизинг-фактора с повышенным уровнем гонадотропных гормонов [8]. У женщин с климактерическим синдромом всегда имеют место нарушения взаимодействия и активности лимбико-ретикулярного комплекса, в том числе гипоталамических структур по координации деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, эмоционально-поведенческих реакций и механизмов терморегуляции.

Возрастная перестройка гипоталамических центров начинается задолго до начала измене-

ний менструальной функции и характеризуется увеличением возрастной возбудимости гипоталамуса уже с 35–40 лет. Нарушается, соответственно, и реакция периферических эндокринных органов: повышаются уровни кортизола, альдостерона и тестостерона, секретирующихся надпочечниками, увеличивается — трийодтиронина, при этом сохраняется прежним уровень тироксина [9]. Хотя гормональные изменения имеют место и при физиологическом течении климактерия, при климактерическом синдроме более выражено повышение уровней адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона и гонадотропных гормонов с характерными изменениями их соотношений.

Вследствие того, что гипоталамус функционирует в тесном функциональном взаимодействии с лимбическими структурами и ретикулярной формацией, являющимися первым субстратом эмоционального и мотивационного поведения, возрастные изменения их функционального состояния являются основой наблюдаемых у женщин эмоционально-психических расстройств, снижения памяти и внимания, ухудшения работоспособности, раздражительности, эмоциональной неустойчивости, нарушения обмена веществ и других функций при старении [10].

В течение климактерия важную роль играют также функциональные изменения в передней доле гипофиза, деятельность которого тесно связана с гипоталамическим отделом мозга. Возрастные изменения в гипофизе характеризуются нарушением циклической секреции гонадотропных гормонов: увеличивается секреция ФСГ, уменьшается выработка ЛГ. В течение долгих лет система «гипоталамус — гипофиз — яичники» функционирует как саморегулирующая система по принципу обратной связи. Однако с возрастом наступают иволютивные изменения гипофиза, что проявляется повышением порога чувствительности его к действию эстрогенов и повышенной продукцией гонадотропных гормонов, прежде всего, ФСГ. В силу все увеличивающейся стимуляции яичников со стороны гипофиза секретируется в кровь большое количество не только эстрогенов, но и промежуточные продукты их синтеза. Однако с определенного момента количество вырабатываемых гормонов яичниками оказывается недостаточным для торможения возбужденной гипоталамической активности и высокой продукции ФСГ. Снижение выделения фоллитропина не происходит, не наступает овуляция, не развивается желтое тело, прекращается репродуктивная функция [11].

Изменения в яичниках. Регрессивные изменения в яичниках возникают задолго до наступления менопаузы. Примерно с 30 лет начинают обнаруживать склеротические изме-

нения в яичниках и кровеносных сосудах среднего калибра. Изменяется структура яичника, с 35–36 лет скорость атрезии фолликулов увеличивается почти вдвое, что отражает процесс старения репродуктивной системы, приводит к резкому истощению овуляторного резерва. Значительное снижение уровня эстрогенов в связи с потерей фолликулярного аппарата становится причиной выключения менструальной функции, а также резистентности таких фолликулов к действию ФСГ [12].

Окончание репродуктивного периода связано со значительным снижением и затем прекращением функции яичников. В результате женский организм в течение ряда лет функционирует в состоянии постоянно меняющегося эндокринного статуса, заканчивающегося переходом к новому гормональному гомеостазу, который резко отличается от такового в фертильном возрасте. Этот переход характеризуется дефицитом эстрогенов и прогестерона с относительным преобладанием андрогенов. Снижение уровня секреции эстрогенов в ткани яичников сопровождается повышением по принципу обратной связи синтеза гонадотропинов. В организме женщины в период менопаузы развивается состояние, близкое к гипергонадотропной недостаточности яичников. Усиливающийся дефицит эстрадиола и прогестерона стимулирует повышенный биосинтез ФСГ и ЛГ. В течение первого года после менопаузы уровень содержания ФСГ в плазме периферической крови возрастает в 13 раз, ЛГ — приблизительно в 3 раза, и после дальнейшего повышения происходит постепенное снижение уровня гонадотропинов [13]. Спустя 30 лет после менопаузы его содержание соответствует 40–50 % от максимальных значений постменопаузального периода, но превышает уровень репродуктивного возраста. Прогрессирует дефицит эстрогенов. Половые стероиды, включая эстрогены, являются достаточно мелкими молекулами, что облегчает их внедрение в клетки-мишени и связывание там (по правилу «ключ — замок») с соответствующими рецепторами макромолекулярными белками, содержащимися в ядрах клеток. Эти рецепторы помимо матки и молочных желез находятся также в клетках мозга, сердца и артерий, мочеполового тракта, костной, соединительной ткани, кожи, слизистых оболочках ротовой полости, гортани, конъюнктивы и других. Несмотря на то, что эстрадиол является наиболее потенциальным эстрогеном, в организме он достаточно быстро метаболизируется в эстрон. Ограничение биосинтеза эстрадиола в перименопаузе и постменопаузе одновременно с его конверсией в эстрон и продолжающимся внегонадным биосинтезом эстрогена способствует преоблада-

нию эстрогена. Существенным местом биосинтеза эстрогена является жировая ткань, поэтому у женщин с избыточным отложением жира уровень эстрогенов выше [14].

Снижение биосинтеза эстрогенов в яичниках не сопровождается одновременным уменьшением продукции андростендиона, сохраняется продукция андрогенов (андростендиона и тестостерона) в надпочечниках. Поэтому у женщин в периоде перименопаузы развивается относительная гиперандрогения. В климактерическом периоде снижается концентрация кальцитонина — гормона пептидной структуры, вырабатываемого парафолликулярными клетками щитовидной железы, тормозящего резорбцию костной массы и высвобождение из нее кальция и фосфата. Биосинтез кальцитонина зависит от эстрогенов, дефицит которых приводит к быстро прогрессирующему остеопорозу [15].

Таким образом, снижение стероидопродуцирующей функции яичников приводит к повышенной выработке гонадотропных гормонов гипофиза (по механизму отрицательной обратной связи) и широкому спектру осложнений — от неприятных ощущений (вазомоторные психо-эмоциональные, обменно-эндокринные, урогенитальные) до расстройств, угрожающих жизни (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз) [16].

Изменения в коре надпочечников. Процесс возрастных изменений коры надпочечников характеризуется в основном расширением пучковой зоны, происходящим за счет дегенеративных изменений в клубочковой и сетчатой зонах. Половые гормоны (андрогены, эстрогены и прогестерон) выбрасываются в сетчатой зоне коры надпочечников. В клубочковой зоне синтезируются преимущественно минералокортикостероиды, а в пучковой — глюкокортикоиды. Возрастные изменения характеризуются небольшим расширением пучковой зоны. Ширина сетчатой и клубочковой зоны уменьшается и к 60–70 годам представлена тонким слоем [17].

В более старшем возрасте сетчатая зона коры надпочечников вырабатывает часть половых гормонов, и некоторые женщины проходят климактерий очень спокойно и не испытывают никаких ощущений и проявлений климактерического периода (так как у этих женщин надпочечники в течение жизни страдают меньше всего). Надпочечники берут на себя функцию яичников, когда угасает функция последних [18].

Несмотря на почти полное прекращение гормональной функции яичников, уровень эстрогенов в сыворотке крови не отражает этого состояния. Это связано с тем, что дополнительным источником эстрогенов, преимущественно в виде эстрола, вообще, а особенно в климактерическом периоде является андростендион, который в периферических тканях конвертируется в эстрон [19].

Вазомоторные расстройства. Центральная нервная система является одной из главных точек приложения половых гормонов, которые действуют через геномные механизмы, модулируя синтез, высвобождение и метаболизм нейролипидов и нейротрансмиттеров, а также посредством негеномных механизмов, влияя на биоэлектрическую проводимость, синаптическую функцию, морфологические свойства и нейроглиальные взаимодействия [20]. В постменопаузе изменяются синтез, секреция и активность нейротрансмиттеров, пластичность и синаптические связи нейронов. Клинические проявления изменения функций гипоталамуса состоят в появлении «приливов» и других вазомоторных симптомов.

Возникновение «горячих приливов» и ночной потливости является одним из первых и главных признаков дефицита эстрогенов. Ощущение жара является следствием пароксизмальных вегетативных симпатикотонических проявлений. Характерные ощущения возникают вследствие центральной гипертермии и проявляются спустя 30–50 минут после спастического состояния капилляров и развития венозного застоя. Механизм «приливов» до конца не изучен, они считаются результатом нестабильности вегетативной нервной системы на фоне снижения эстрогенов. При первичной эстрогенной недостаточности «приливы жара» не возникают [21]. Таким образом, феномен «прилива жара» следует рассматривать как проявление гипоталамической дисфункции, которая сопровождается изменением уровня норадреналина, дофамина, опиатов и опиоидов.

К вазомоторным нарушениям относят также головную боль, головокружение, гипотензию или гипертензию, учащенное сердцебиение, боль в области сердца.

Сердечно-сосудистые заболевания. В развитии сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе играют роль изменения в трех взаимосвязанных компонентах: обмен липидов, свойства сосудистой стенки, система гемостаза. Содержание фракции антиатерогенных частиц липопротеидов высокой плотности, основная функция которых состоит в удалении холестерина из стенок сосудов, после менопаузы падает в среднем на 25 %. Одновременно повышается содержание липопротеидов низкой плотности, что является биохимическим маркером риска ИБС и инсульта [22]. Изменения в системе гемостаза в условиях эстрогенного дефицита характеризуются прокоагулянтной и антифибринолитической направленностью. В постменопаузе прогрессирующе увеличивается уровень фибриногена, фактора VII свертывания крови, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) и возникают другие изменения, в комплексе обозначающие усиление прокоагу-

ляторной активности крови. Рост уровня фибриногена, фактора VII и ИАП-1 обуславливает увеличение сердечно-сосудистых эксцессов. Выявляемое в постменопаузе возрастание величин антитромбина III и протеина C может быть объяснено с позиции сопутствующей компенсаторной активации системы фибринолиза. Данная реакция является, безусловно, положительной, поскольку дефицит ингибиторов коагуляции повышает риск венозной тромбоэмболии и, возможно, артериального тромбоза [23].

Эндотелий регулирует тонус сосудов посредством высвобождения сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ; кроме того, поверхность эндотелия оказывает антикоагуляционное и противoadгезивное действие на лейкоциты и тромбоциты. В условиях эстрогенного дефицита в эндотелиальных клетках повышается содержание эндотелина-1 и тробоксана A₂, а синтез оксида азота и уровень простаглицлина снижается. К дисфункции эндотелия и нарушению выработки биологически активных веществ, препятствующих тромбообразованию, приводят также характерные для постменопаузы инсулинорезистентность и расстройства обмена углеводов. В результате этих изменений увеличивается риск тромбообразования в сосудистой сети, но еще более важным следствием оказывается снижение вазодилатационной способности эндотелия [24, 25].

Так как источником для биосинтеза половых гормонов является холестерол (холестерин), состоящий преимущественно из липопротеидов низкой плотности, постепенно развивается его «невостребованность» в качестве гормонального субстрата со значительным повышением концентрации в сыворотке крови. Это способствует повреждению сосудистого эндотелия, развитию сердечно-сосудистых заболеваний [26].

Возрастные изменения обмена веществ. С возрастом увеличиваются жировые отложения с преимущественным накоплением жировой ткани в брюшно-висцеральной области. Помимо прочих факторов, связанных со снижением интенсивности метаболизма, важная роль в этом процессе принадлежит дефициту эстрогенов. Воздействуя на катехоламинергические механизмы в адипоцитах абдоминальной области, эстрогены усиливают процессы липолиза. Таким образом, в результате дефицита эстрогенов снижается активность метаболических процессов, связанных с расходом энергии.

Одним из факторов перераспределения жировой ткани является относительное преобладание андрогенов над эстрогенами. Относительный избыток андрогенов в постменопаузе приводит к перераспределению жировой ткани по висцеральному типу, а в совокупности со снижением интенсивности метаболических процессов — к вис-

церальному ожирению, что является ключевым звеном развития метаболического синдрома [27].

Висцеральная жировая ткань лучше кровоснабжается, а ее адипоциты имеют высокую плотность, обладают низкой чувствительностью к инсулину. При инсулинорезистентности окисление липидов в жировой ткани не подавляется и, соответственно, происходит интенсивный липолиз с высвобождением большого количества свободных жирных кислот. Продуцируемые адипоцитами лептин и ФНО- α нарушают взаимодействие инсулина с его рецепторами, таким образом усиливая инсулинорезистентность. Пропорционально увеличению жировой ткани повышается концентрация ИЛ-6 в крови. Последний влияет на обменные процессы в печени, снижает чувствительность рецепторов инсулина в печени, увеличивает образование С-реактивного белка. Уровень холестерина у мужчин и женщин в возрасте 50 лет сопоставим, а с увеличением возраста наблюдается рост холестерина у женщин, в то время как у мужчин он остается стабильным [28].

Помимо риска заболеваний сердечно-сосудистой системы менопаузальный метаболический синдром опасен развитием сахарного диабета 2 типа. Его распространенность повышается с возрастом, при этом у женщин с нарушением толерантности к глюкозе в 70–80 % случаев имеется ожирение.

Урогенитальные расстройства климактерия рассматриваются как проявление атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза, мышцах газового дна.

Эстрогенный дефицит в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии, уменьшение кровообращения в совокупности с атрофией эпителия и снижением трансудации приводит к развитию сухости влагалища и диспареунии. Атрофия слизистой оболочки, изменение микроценоза влагалища создают условия для рецидивирующих атрофических вагинитов [29].

Болезненное учащенное непроизвольное мочеиспускание является результатом атрофии слизистой оболочки мочеиспускательного канала, снижения мышечного тонуса уретры и присоединения вторичной инфекции.

Удержание мочи как в состоянии покоя, так и при напряжении осуществляется взаимодействием 3-х механизмов: сопротивлением замыкательного аппарата мочевого пузыря; поддерживающим аппаратом, включающим мышцы тазового дна и мочеполовую диафрагму; величиной физического напряжения. Первые 2 механизма являются эстрогензависимыми.

Стрессовое недержание мочи — непроизвольная потеря мочи, объективно доказуемая и вызывающая социальные или гигиенические проблемы. Наиболее частой причиной императивных нарушений мочеиспускания считают развитие гиперактивного мочевого пузыря.

Гиперактивный мочевой пузырь — общее обозначение непроизвольных сокращений детрузора во время фазы наполнения мочевого пузыря, которые могут быть спонтанными или спровоцированными.

В связи с развитием эстрогенного дефицита 70 % пациенток с нарушением мочеиспускания связывают начало заболевания с наступлением климактерия. Дефицит эстрогенов приводит к развитию ишемии детрузора, апоптозу гладкомышечных волокон, повреждению проводящих нервных волокон, изменению уровней фактора роста нервной ткани, нейрокинов, цитокинов, ультраструктурным изменениям в детрузоре.

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и увеличению риска переломов. Постменопаузальный остеопороз — заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной ткани после естественной или индуцированной менопаузы.

Постменопаузальный остеопороз поражает в первую очередь губчатые кости, поэтому его результатом является повышение частоты переломов позвонков и шейки бедра — до 35 % через 10–15 лет после прекращения менструаций. Биосинтез кальцитонина зависит от эстрогенов, дефицит которых приводит к быстро прогрессирующему остеопорозу.

Клиническая картина климактерического синдрома может протекать по трем вариантам в зависимости от тех или иных проявлений:

1. Нейровегетативные нарушения: повышение АД, головная боль, приступы тахикардии, озноб, «приливы жара». «Приливы жара» к голове и верхней части туловища являются основным патогномичным признаком климактерического синдрома, остальные могут быть обусловлены экстрагенитальной патологией.

2. Обменно-эндокринные нарушения: ожирение, изменение функции щитовидной железы, сахарный диабет, дисгормональная гиперплазия молочных желез, боль в мышцах и суставах, атрофия половых органов, остеопороз.

3. Психоэмоциональные нарушения: снижение работоспособности, утомляемость, снижение памяти, плаксивость.

Клиническая картина характеризуется многообразием проявлений. В сочетании с различными заболеваниями переходного возраста создаются значительные трудности в постановке диагноза.

По времени возникновения различают специфические ранневременные симптомы — это нейровегетативные расстройства, средневременные — психоэмоциональные и урогенитальные расстройства. К поздневременным относятся изменения со стороны костной и сердечно-сосудистой систем.

Типичная неосложненная форма климактерического синдрома характеризуется комплексом таких симптомов, как «приливы жара», плаксивость, головная боль, нарушение сна. Возникновение этих симптомов, как правило, совпадает хронологически с наступлением пре- или менопаузы.

К **осложненной форме** климактерического синдрома относят случаи, при которых климактерический синдром протекает на фоне экстрагенитальных заболеваний. Особенностью этой формы является тяжесть его клинических проявлений, снижение трудоспособности пациенток и длительность течения.

Атипичная форма климактерического синдрома — симпато-адреналовые кризы, бронхиальная астма, диабет.

Тяжелые формы климактерического синдрома встречаются у 34 % пациенток, средней тяжести — у 47 %. Распространенность вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений составляет 40–45 %, урогенитальных расстройств — 35–40 %. Поздневременные расстройства, связанные с нарушениями в обменных процессах, наблюдаются у 25–40 % женщин.

Таким образом, актуальность проблемы климактерического синдрома обусловлена превышением в данной возрастной группе показателей заболеваемости, а также временной и постоянной утраты трудоспособности. Ухудшение качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами обуславливает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Актуальным остается вопрос создания специализированного приема акушером-гинекологом по проблемам климактерия, что позволит обеспечить индивидуальный подбор пациентке комплексного лечения и будет способствовать улучшению качества жизни женщин данной возрастной категории.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бассан, В. Е.* Применение заместительной гормонотерапии для лечения атрофического цистоуретрита при урогенитальных расстройствах в климактерии / В. Е. Бассан // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 60–63.
2. *Байкова, И. А.* Психосоматические расстройства (классификация, клиника, диагностика, лечение): учеб.-метод. пособие / И. А. Байкова. — Минск: Бел. ГИУВ, 1999. — 27 с.
3. *Measuring the public health / S. B. Tacher [et al] // Public Health Report. — 2006. — № 121(1). — С. 14–22.*
4. *Вихляева, Е. М.* Руководство по эндокринной гинекологии / В. М. Вихляева. — М.: МИА, 2002. — 768 с.
5. Заместительная гормональная терапия у женщин с сердечно-сосудистой патологией / Ю. В. Доценко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 6. — С. 6–8.
6. *Beker, H.* Measuring health among people with disabilities / H. Beker // Fam. Community health. — 2006. — № 29 (Suppl. 1). — P. 70–77.
7. *Занько, С. Н.* Заместительная гормональная терапия: дифференцированный подход: учеб.-метод. пособие / С. Н. Занько, Л. Е. Радецкая. — Минск: ДокторДизайн, 2008. — С. 25.
8. *Караченцев, А. Я.* Заместительная эстрогенная терапия в постменопаузе и риск тромботических осложнений / А. Я. Караченцев, Я. В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 3. — С. 13–15.
9. *Пушкарь, Д. Ю.* Тазовые расстройства у женщин: пособие для врачей / Д. Ю. Пушкарь. — М.: Пресс-информ, 2006. — 254 с.
10. Влияние заместительной гормональной терапии на артериальное давление и гемодинамику у больных с климактерическим синдромом / В. П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 6. — С. 57–60.
11. *Балан, В. Е.* Вагинальная атрофия в климактерии: лекция / В. Е. Балан // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2009. — № 3. — С. 40–43.
12. *Гависова, А. А.* Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений / А. А. Гависова // РМЖ. — 2009. — № 5. — С. 45–51.
13. *Герасимович, Е. М.* Оценка психологических особенностей и качества жизни женщин, страдающих климактерическим синдромом в постменопаузе / Е. М. Герасимович // Здоровоохранение. — 2008. — № 5. — С. 45–51.
14. *Козюк, Г. В.* Климакс (менопауза) и заместительная гормональная терапия / Г. В. Козюк // Медицинские новости. — 2004. — № 7. — С. 48–54.
15. *Репина, М. А.* Опыт заместительного гормонального лечения женщин в периоде перименопаузы препаратом климонорм / М. А. Репина // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 4. — С. 55–57.
16. *Сметник, В. П.* Клинические аспекты климактерических расстройств / В. П. Сметник // Проблемы репродукции. — 1996. — № 3. — С. 64–70.
17. Влияние заместительной гормональной терапии на артериальное давление и гемодинамику у больных с климактерическим синдромом / В. П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 6. — С. 57–60.
18. *Василькова, О. Н.* Опыт применения заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом и сахарным диабетом 2 типа / О. Н. Василькова, Т. В. Морхот // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 2(24). — С. 19–23.
19. Динамика биохимических маркеров костного ремоделирования на фоне заместительной гормональной терапии климактерия у женщин с постменопаузальной остеопатией / В. П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 6. — С. 60–64.
20. Клиническая типология депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде / Л. М. Бардейштейн [и др.] // Аллергология и иммунология. — 2005. — № 6. — С. 269–275.
21. Депрессивные нарушения у женщин с менопаузальным синдромом / А. А. Попов [и др.] // Проблемы репродукции. — 2005. — № 1. — С. 17–18.
22. Современные аспекты депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе / А. М. Торчинов [и др.] // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. — 2006. — № 3. — С. 34–38.
23. *Манушарова, Р. А.* Современные возможности диагностики и лечения климактерического синдрома / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 25. — С. 1712–1716.
24. *Benazzi, F.* Female depression before and after menopause / F. Benazzi // Psychotherapy. — 2000. — № 69 (5). — С. 280–283.
25. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений / А. А. Гависова, М. А. Твердикова, А. А. Балущкина // РМЖ. — 2009. — № 20(359). — С. 1408–1413.
26. Effects of natural menopause, hysterectomy and oophorectomy on lumbar spine and femoral neck bone densities / M. Hreshchyshyn [et al.] // Obstetrics and Gynecol. — 2008. — Vol. 2, № 8. — P. 631–638.
27. *Wakatsuki, A.* Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women / A. Wakatsuki, Y. Sagara // Obstetrics and Gynecol. — 2005. — Vol. 85(4). — P. 523–528.
28. *Серов, В. Н.* Климактерий: возрастные изменения и способы их коррекции / В. Н. Серов, Ю. Ю. Соколова // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 17. — С. 1274–1275.
29. *Tommasen, N. V.* Impact of chronic disease or quality of life in the Bella Coala Valley / N. V. Tommasen, W. Zhag // Rural Remote Health. — 2006. — № 6(2). — С. 528–530. Sulton, C. Hysteroscopic surgery / C. Sulton // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology [Electronic resource] — 2006. — Vol. 20, № 1. — Mode of access: <http://www.sciencedirect.com>. — Date of access: 13.09.2012.
30. Патология климактерия: рук-во для врачей / под ред. Л. В. Аккер — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 440 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12–008.331.1:616.12–008.313

**ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ****Т. В. Алейникова****Гомельский государственный медицинский университет**

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является поиск предикторов риска сердечной смерти. Использование метода турбулентности сердечного ритма (ТСР) в настоящее время — один из возможных способов прогнозирования внезапной сердечной смерти.

Метод ТСР основан на оценке способности систем автономной регуляции ритма (в первую очередь, барорефлекторной) к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми нарушениями ритма сердца. Впервые феномен ТСР был описан исследовательской группой под руководством George Schmidt из Мюнхенского Технологического университета в 1999 году, которая предложила 2 параметра ТСР: ТО (начало турбулентности — turbulence onset) и TS (наклон турбулентности — turbulence slope). ТО — величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭ, а TS — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Значения $ТО < 0\%$ и $TS > 2,5 \text{ мс/RR}$ считаются нормальными, а $ТО > 0\%$ и $TS < 2,5 \text{ мс/RR}$ — патологическими. Учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением, считается физиологичным ответом на ЖЭ.

В статье представлены результаты проведенного анализа параметров турбулентности у лиц с артериальной гипертензией, исследования изменений ТО (turbulence onset) и TS (turbulence slope) в связи с утяжелением степени артериальной гипертензии, перенесенным инфарктом миокарда, а также имеющейся стабильной стенокардией напряжения. Описана взаимосвязь турбулентности сердечного ритма с другими известными факторами риска внезапной смерти (вариабельность ритма сердца, циркадный профиль, количество желудочковых экстрасистол).

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, турбулентность сердечного ритма, начало турбулентности, наклон турбулентности, предикторы риска, барорефлекс.

**HEART RATE TURBULENCE IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIA****T. V. Aleynikova****Gomel State Medical University**

The search of risk predictors for cardiac mortality is one of the most actual problems in modern research medicine. The application of heart rate turbulence (HRT) is currently one of the methods of sudden cardiac death prognosis.

The HRT method is based on assessment of the ability of rhythm independent regulation systems (first of all, baroreflex system) for fast compensation of the intracardiac haemodynamic changes caused by ventricular violations of heart rhythm. The concept of the HRT method was first introduced to the medical community by George Schmidt and his colleagues from the Munich University of Technology in 1999. George Schmidt's research team suggested two HRT characteristics: turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS). TO is a rate of sinus rhythm acceleration following VE, and TS is an intensity of sinus rhythm deceleration. The values $ТО < 0\%$ and $TS > 2.5 \text{ mc/RR}$ are generally considered as normal, therefore $ТО > 0\%$ and $TS < 2.5 \text{ mc/RR}$ are abnormal. The sinus rhythm acceleration following a short-term heart rate decrease is considered as a physiological response to VE.

The article presents the analysis of the turbulence parameters in patients with arterial hypertension and the study of the possible changes of TO and TS associated with severe arterial hypertension, myocardial infarction, and also present stable stenocardia of tension. The interrelation of heart rate turbulence with other known risk factors of sudden death (heart rate variability, circadian profile of a heart rhythm, quantity ventricular extrasystole) is described.

Key words: sudden cardiac death, turbulence of cardiac rhythm, onset of turbulence, turbulence slope, risk predictors, baroreflex.

Введение

Феномен турбулентности сердечного ритма (ТСР) интенсивно освещается в научных публикациях последних лет [2, 5, 7, 9, 11, 18].

Суть его заключается в двухфазном колебании длительности сердечных циклов после

экстрасистолы — первоначально уменьшении и последующем увеличении. Эти колебания трактуются большинством авторов как проявление барорефлекса [7, 11, 13]. Экстрасистолическое укорочение диастолы приводит к недостаточному заполнению желудочков сердца и сни-

жению сердечного выброса, что ведет к раздражению барорецепторного аппарата аорты и компенсаторному повышению частоты сердечных сокращений (начало турбулентности).

Постэкстрасистолическая пауза, напротив, ассоциирована с длительным диастолическим заполнением, возрастанием ударного объема и подъемом артериального давления выше обычного. Данная последовательность приводит к обратным сдвигам (прекращение турбулентности). Обе фазы, по литературным данным, опосредованы преимущественно парасимпатической нервной системой [13, 18].

Наблюдение за естественной реакцией барорецепторов на колебания кровяного давления, связанные с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ), является одним из основных методов оценки их опасности.

Способом прогнозирования внезапной сердечной смерти в настоящее время может быть оценка показателей турбулентности сердечного ритма (ТСР).

Физиологическая двухфазовая реакция синусового узла на желудочковые экстрасистолы состоит из короткого начального ускорения с последующим замедлением сердечного ритма. Это можно оценить при помощи двух показателей: начало турбулентности (Turbulence Onset) и наклон турбулентности (Turbulence Slope) [12, 13, 19].

В исследованиях лаборатории G. Schmidt для расчета ТСР используются записи ЭКГ, которые содержат 3–5 синусовых RR-интервалов, идущих подряд до ЖЭ и 15–20 интервалов, следующих за компенсаторной паузой [15, 16, 18]. Показатели турбулентности могут быть измерены для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением, также допускается усреднение для групп ЖЭ, удовлетворяющих каким-либо критериям отбора, например, нормализованному интервалу сцепления [22, 23, 24]. Из анализа исключаются RR, соответствующие следующим показателям: интервалы < 300 мс, > 2000 мс, с разницей между предшествующими синусовыми интервалами > 200 мс, с отличием > 20 % от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов.

Феномен ТО связан с тем, что ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия (ПД).

Преждевременное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка-Старлинга). Это, в свою очередь, снижает уровень артериального давления (АД) и приводит к активизации каротидных и аортальных барорецепторов и через барорефлек-

торную дугу — к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Феномен TS можно объяснить так: с момента компенсаторной паузы медленные ионные каналы кардиомиоцитов полностью восстанавливаются. Это ведет к удлинению потенциала действия (ПД), увеличению ударного объема, повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования), а увеличенное АД через барорефлекс снижает ЧСС [14, 17, 20, 21].

Таким образом, формирование ТСР схематично можно представить следующей последовательностью: ЖЭ вызывает компенсаторную паузу, вследствие чего снижается АД, что через барорефлекс вызывает рост ЧСС и увеличение АД, которое (через барорефлекс) приводит к снижению ЧСС.

Цель исследования

Провести анализ параметров турбулентности сердечного ритма (ТО и TS) у лиц с диагнозом артериальной гипертензии 1–2–3 степени. Сравнить эти данные с полученными в контрольной группе.

Изучить изменение параметров турбулентности (ТО и TS), связанное с утяжелением степени артериальной гипертензии, перенесенным инфарктом миокарда, а также имеющейся стабильной стенокардией напряжения.

Изучить особенности турбулентности сердечного ритма во взаимосвязи ее параметров с другими известными факторами риска внезапной смерти (вариабельность ритма сердца, циркадный профиль, количество желудочковых экстрасистол).

Материалы и методы

Анализ параметров турбулентности сердечного ритма (ТСР) был проведен 95 пациентам с диагнозом артериальной гипертензии 1–2–3 степени (средний возраст — $65,3 \pm 4,5$ года; мужчин — 51,6 %, женщин — 48,4 %). В контрольную группу вошли 15 лиц без артериальной гипертензии (средний возраст — 36 \pm 7,1 года; мужчин — 20 %, женщин — 80 %).

Всем пациентам был проведен биохимический анализ крови, включавший определение липидного спектра, уровня глюкозы и кардиоспецифических ферментов крови (КФК, ЛДГ) для исключения острых очаговых изменений миокарда.

Клинико-инструментальное обследование включало: запись ЭКГ в 12 отведениях, Холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием системы длительного мониторирования ЭКГ «КР-01», суточное мониторирование АД.

Турбулентность сердечного ритма рассчитывалась с помощью автоматизированного программного метода, основанного на определении различий в продолжительности RR-интервала, следующего после желудочковой экстрасистолы. Для анализа турбулентности определялись показатели ТО (Turbulence onset — начало турбу-

лентности) и TS (Turbulence slope — наклон турбулентности). Согласно принятым критериям, нормальными параметрами турбулентности считались значения $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR.

Данные одного больного усреднялись с использованием стандартных статистических методов.

Для осуществления вычислений пользовались пакетом MS Office Excel, 2007 SP1. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения «Statistica», 6.0 (Stat Soft, Inc). Для определения линейной зависимости между множествами данных рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, при сравнении средних величин использовался t-тест для независимых выборок, категоризованных переменных — односторонний точный критерий Фишера. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Холтеровское мониторирование было проведено 95 пациентам с диагнозом АГ 1–2–3 степени и 15 лицам без артериальной гипертензии, но с наличием желудочковых экстрасистол (ЖЭС), зарегистрированных при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ (из них 53,3 % на момент исследования имели диагноз дисметаболической миокардиодистрофии; 46,7 % — не имели установленного диагноза).

В основной группе нами было выделено три подгруппы. Первая: пациенты с диагнозом АГ 1–2–3 степени, имеющие в анамнезе перенесенный острый инфаркт миокарда (32 человека). Вторая: больные АГ 2–3 степени, имеющие стабильную стенокардию напряжения ФК 2 (26 человек). Третья: больные АГ 2–3 степени, без признаков стабильной стенокардии напряжения и (или) данных о перенесенном когда-либо инфаркте миокарда (37 человек).

Таблица 1 — Больные артериальной гипертензией 1–2–3 степени, имеющие в анамнезе перенесенный острый инфаркт миокарда

АГ, n = 32	ЖЭС	ТО, норма < 0 %	TS, норма > 2,5 мс/RR	SDNN, норма 103–179	SDNNi, норма 39–69	ЦИ, норма 1,22–1,44
АГ 1 ст., n = 5	488	-1,94 ± 1,21	11,72 ± 9,78	161 ± 24,26	68 ± 27,8	1,22 ± 0,03
АГ 2 ст., n = 24	4106	0,068 ± 4,41	6,54 ± 7,42	133 ± 41,21	60 ± 36,6	1,17 ± 0,06
АГ 3 ст., n = 3	41	2,847 ± 2,98	12,33 ± 10,6	133 ± 47,54	49 ± 23,1	1,1 ± 0,05

Среднее ТО (начало турбулентности, величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭС) у лиц с АГ 1 степени, перенесших ИМ, находилось в рамках нормативных значений и составило $-1,94 \pm 1,21$. Среднее TS (наклон турбулентности, интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением) равнялось $11,72 \pm 9,78$, что также укладывается в рамки нормы. Все пациенты имели правильный циркадный профиль ритма (ЦИ = $1,22 \pm 0,03$). Не было выявлено взаимосвязи показателей ТО и TS ($r = -0,6$). Установлена положительная корреляция между параметрами турбулентности (ТО и TS) и циркадным индексом (ЦИ) ($r = 0,15$; $r = 0,024$). Вариабельность сердечного ритма (SDNN, SDNNi) укладывалась в рамки нормативных значений, установлена отрицательная корреляция для параметров турбулентности (ТО) и вариабельности (SDNN, SDNNi) ($r = -0,2477$; $r = -0,15099$).

Среднее ТО у лиц с АГ 2 степени, перенесших ИМ, равнялось $0,068 \pm 4,41$, параметр TS составил $6,54 \pm 7,42$. Циркадный индекс был равен $1,17 \pm 0,06$, что соответствует ригидному циркадному профилю частоты сердечных сокращений. Установлена положительная корреляция между значениями ТО и TS ($r = 0,02$), что, вероятно, предпола-

гает рост взаимосвязи показателей с утяжелением степени АГ. Установлена отрицательная корреляция ТО и ЦИ ($r = -0,009$) и положительная корреляция TS и ЦИ ($r = 0,114$). Выявлено снижение показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDNNi), подтверждена положительная корреляция между ТО (turbulence onset) и SDNN ($r = 0,31826$; $p = 0,01$), а также ТО и SDNNi ($r = 0,70312$; $p = 0,0001$).

У лиц с АГ 3 степени, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, параметр ТО = $2,847 \pm 2,98$, TS = $12,33 \pm 10,6$. Зарегистрировано дальнейшее снижение циркадного индекса: ЦИ = $1,1 \pm 0,05$. Это, по данным некоторых авторов, может быть связано с прогрессированием вегетативной денервации сердца [4, 10]. Рост коэффициента корреляции ($r = 0,873$ для ТО и TS против $r = 0,02$ у обследуемых с АГ 2 степени), вероятно, предполагает возрастающую взаимосвязь параметров ТСР. Не выявлено взаимосвязи параметров турбулентности и ЦИ ($r = -0,68$; $r = -0,95$). Установлена высокая степень корреляции ($r = 0,3954-0,9022$) начала турбулентности (ТО — turbulence onset) и ВСР (SDNN, SDNNi). Ниже представлены данные анализа параметров турбулентности сердечного ритма у лиц с артериальной гипертензией, имеющих в диагнозе стабильную стенокардию напряжения.

Таблица 2 — Больные артериальной гипертензией 2–3 степени, имеющие в диагнозе стабильную стенокардию напряжения (СН ФК 2)

АГ, n = 26	ЖЭС	ТО, норма < 0 %	TS, норма > 2,5 мс/RR	SDNN, норма 103–179	SDNNi, норма 39–69	ЦИ, норма 1,22–1,44
АГ 2 ст., n = 16	1960	-0,551 ± 4,23	9,3 ± 8,7	153 ± 43,44	68,3 ± 36,5	1,23 ± 0,16
АГ 3 ст., n = 10	223	-0,451 ± 1,23	6,56 ± 7,93	145 ± 36,69	55 ± 16,4	1,2 ± 0,08

Средние значения ТО и TS в подгруппе соответствуют нормативным стандартам. Подтверждена взаимосвязь параметров турбулентности (ТО и TS) ($r = 0,39–0,65$; $p = 0,01–0,04$). Выявлено прогрессирующее снижение циркадного индекса (ЦИ = $1,23 \pm 0,16$ у пациентов с АГ 2 степени; ЦИ = $1,2 \pm 0,08$ — при АГ 3 степени), что подтверждает факт развития вегетативной денервации сердца по мере прогрессирования АГ. Установлено возрастание корреляции между показателями ТО и ЦИ ($r = -0,31867$ у лиц с АГ 2 степени; $r = 0,55532$ — АГ 3 степени) и положительная корреляция между TS и ЦИ ($r = 0,3265–0,0256$). Подтверждена положительная корреляция начала турбулентности (ТО) и ВСР (SDNNi) ($r = 0,2180–0,0899$).

Далее были проанализированы параметры турбулентности у пациентов, не имеющих в диагнозе перенесенного инфаркта миокарда и (или) стабильной стенокардии напряжения.

Таблица 3 — Больные артериальной гипертензией 2–3 степени, не имеющие в диагнозе стабильной стенокардии напряжения и (или) перенесенного инфаркта миокарда

АГ, n = 37	ЖЭС	ТО, норма < 0 %	TS, норма > 2,5 мс/RR	SDNN, норма 103–179	SDNNi, норма 39–69	ЦИ, норма 1,22–1,44
АГ 2 ст., n = 28	4712	0,395 ± 2,82	7,75 ± 7,4	160 ± 48,41	68,8 ± 44,67	1,23 ± 0,09
АГ, 3 ст., n = 9	1800	1,556 ± 4,42	3,27 ± 1,46	134 ± 22	57,3 ± 33,98	1,12 ± 0,07

Среднее значение ТО составило $0,395 \pm 2,82$ (АГ 2 степени) и $1,556 \pm 4,42$ (АГ 3 степени) (при норме < 0 %). Среднее TS равнялось $7,75 \pm 7,4$ (АГ 2 степени) и $3,27 \pm 1,46$ (АГ 3 степени) (при норме > 2,5 мс/RR). Подтверждено прогрессирующее снижение циркадного индекса (ЦИ = $1,23 \pm 0,09$ у лиц с АГ 2 степени; ЦИ = $1,12 \pm 0,07$ — при АГ 3 степени). Установлена положительная корреляция между параметрами турбулентности (ТО и TS), возрастающая с утяжелением степени АГ ($r = 0,0468$ — для АГ 2 степени; $r = 0,2056$ — АГ 3 степени); отрицательная корреляция для параметров ТО и ЦИ и положительная корреляция

между TS и ЦИ ($r = 0,42–0,49$). Подтверждена положительная корреляция начала турбулентности (ТО) и ВСР ($r = 0,1886–0,6923$ — ТО и SDNN; $r = 0,4433–0,4638$; $p = 0,01$ — ТО и SDNNi).

В контрольную группу вошли лица без артериальной гипертензии (15 человек) с наличием желудочковых extrasystoles (ЖЭС), зарегистрированных при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ (таблица 4). Диагноз дисметаболической миокардиодистрофии (ДМКД) был выставлен 8 из них. Остальные на момент исследования не имели каких-либо уточненных диагнозов.

Таблица 4 — Пациенты без артериальной гипертензии

Нет АГ, n = 14	ЖЭС	ТО, норма < 0 %	TS, норма > 2,5 мс/RR	SDNN, норма 103–179	SDNNi, норма 39–69	ЦИ, норма 1,22–1,44
ДМКД, n = 8	940	-1,82 ± 4,23	14,95 ± 12,12	177 ± 27,1	79,25 ± 25,4	1,3 ± 0,13
Нет диагноза, n = 7	1255	-2,85 ± 3,16	13,77 ± 14,81	179 ± 57,7	67,86 ± 25,7	1,35 ± 0,09

Средние значения параметров турбулентности (ТО и TS) в контрольной группе соответствовали норме как у лиц с дисметаболической миокардиодистрофией, так и без нее.

Значения ЦИ также соответствовали норме (1,22–1,44), что говорит о правильном циркадном профиле ритма.

Установлена отрицательная корреляция между параметрами ТО и TS ($r = -0,0387$), положительная корреляция параметров турбулентности (ТО и TS) и циркадного профиля ритма (ЦИ) ($r = 0,12103$; $r = 0,0379$). Выявлена высокая степень корреляции ТО и SDNN ($r = 0,2417–0,8332$; $p < 0,005$), ТО и SDNNi ($r = 0,3499–0,5662$; $p < 0,005$).

Таблица 5 — Значения параметров TSP в основной и контрольной группах

Параметры TSP	Основная группа, n = 95	Контрольная группа, n = 15
TO > 0; TS > 2,5 мс/RR	37 (33,64 %)	3 (2,73 %)
TO < 0; TS < 2,5 мс/RR	23 (20,91 %)	Нет
TO > 0; TS < 2,5 мс/RR	8 (7,27 %)	Нет
Среднее TO	0,275 ± 1,55	-2,29 ± 3,67
Среднее TS	8,21 ± 3,18	14,4 ± 12,95

Выводы

Патологические изменения турбулентности сердечного ритма (TSP) у лиц с диагнозом АГ проявляются, преимущественно, увеличением параметра TO (норма < 0 %) больше нуля, прогрессируют с утяжелением степени артериальной гипертензии и характерны для желудочковых нарушений ритма на фоне органического поражения сердца.

При сравнении параметров турбулентности сердечного ритма (TSP) у лиц без АГ и больных с установленным диагнозом АГ можно отметить, что параметры турбулентности (преимущественно, TO) могут находиться в пределах используемых нормативных значений, но достоверно отличаться от показателей контрольной группы и приближаться к границе патологических значений.

Взаимозависимость между параметрами турбулентности возрастает по мере прогрессирования артериальной гипертензии.

Патологические изменения TS (turbulence slope — наклон турбулентности) у лиц с артериальной гипертензией выявляются значительно реже, вероятно, они характерны для более выраженного поражения автономной регуляции сердца.

Выявлено прогрессирующее снижение ЦИ с утяжелением степени АГ и трансформация нормального циркадного профиля частоты сердечных сокращений в ригидный циркадный профиль, что подтверждает факт развития вегетативной денервации сердца по мере прогрессирования АГ.

Прослеживается зависимость между параметрами турбулентности и вариабельностью сердечного ритма (SDNN, SDNNi), а также циркадным профилем ритма (ЦИ).

Турбулентность сердечного ритма, безусловно, является оригинальным способом оценки автономной системы сердца у пациентов с заболеваниями сердца и существующими рисками.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Анализ показателей ремоделирования сердечно-сосудистой системы и турбулентности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертензией в пожилом возрасте / Е. Н. Гуляева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. — Т. 7, № 2. — С. 107.
- Дмитриев, Д. А. Особенности турбулентности сердечного ритма в норме и при артериальной гипертензии / Д. А. Дмитриев,

И. А. Туйзарова // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. — 2010. — № 4. — С. 44–49.

3. Колодятова, В. Н. Прогностическое значение турбулентности ритма сердца у больных с некоронарогенными желудочковыми аритмиями / В. Н. Колодятова, Л. М. Макаров, О. В. Горлицкая // Вестник аритмологии. — 2005. — № 39(1). — С. 71.

4. Коновалова, А. А. Значимость суточных изменений турбулентности сердечного ритма у пожилых мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией / А. А. Коновалова, Е. Н. Гуляева, А. В. Шабалин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 12, № 1–2. — С. 7.

5. Турбулентность сердечного ритма у больных с некоронарогенными желудочковыми тахикардиями / Л. М. Макаров [и др.] // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 4. — С. 21–26.

6. Попов, В. В. Турбулентность сердечного ритма и альтернация Т-волны — новые ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда у больных ИБС / В. В. Попов // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 77–80.

7. Провоторов, В. М. О феномене турбулентности ритма сердца у лиц с метаболическим синдромом / В. М. Провоторов, М. Л. Глуховский // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2009. — № 37. — С. 133–137.

8. Радзевич, А. Е. Значение турбулентности сердечного ритма и альтернации Т-волны в диагностике электрической нестабильности миокарда / А. Е. Радзевич, В. В. Попов, М. Ю. Князева // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 93–99.

9. Солнышков, С. К. Турбулентность сердечного ритма / С. К. Солнышков // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2007. — Т. 12, № 1–2. — С. 71–77.

10. Диагностическая значимость оценки результатов нагрузочного тестирования, суточного мониторинга электрокардиограммы, показателей турбулентности сердечного ритма в выявлении аритмий и нарушений функции проводимости у пожилых пациентов / А. В. Шабалин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2008. — № 3. — С. 62–66.

11. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2008. — № 52(17). — P. 1353–1365.

12. Impact of coupling interval on heart rate turbulence / A. Bauer [et al.] // European Heart J. — 2001. — Vol. 22, Suppl. 438. — P. 2324.

13. Dynamics of heart rate turbulence / A. Bauer [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104, Suppl. II–339. — P. 1622.

14. Turbulence jump — a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients / A. Berkowitsch [et al.] // European Heart J. — 2001. — Vol. 22, Suppl. 547. — P. 2941.

15. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction sub study) / A. Ghuran [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 89. — P. 184–190.

16. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls / W. Grimm [et al.] // Ann Noninvasive Electrocardiol. — 2003. — № 8 (2). — P. 127–131.

17. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure / J. Koyama [et al.] // PACE. — 2002. — Vol. 25, Part II. — P. 608.

18. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt [et al.] // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1390–1396.

19. Turbulence: a focal, inducible, source of heart period variability associated with induced, transient hypertension / D. Roach [et al.] // PACE. — 2000. — Vol. 23, Part II. — P. 709.

20. Different effects of atrial and ventricular prematurity on heart rate turbulence: relation to left ventricular function / I. Savelieva [et al.] // PACE. — 2002. — Vol. 25, Part II. — P. 608.

21. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction / J. Sharkova [et al.] // Lancet. — 1999. — № 353. — P. 130–196.

22. Watanabe, M. A. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database / M. A. Watanabe, M. E. Josephson // PACE. — 2000. — Vol. 23, Part II. — P. 686.

23. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence / M. A. Watanabe [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 325–330.

24. Watanabe, M. A. Heart Rate Turbulence: a Review / M. A. Watanabe // Indian Pacing Electrophysiology. J. — 2003. — Vol. 3. — P. 10–22.

Поступила 20.09.2012

УДК 616.995.138.8:616.381-089 ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АСКАРИДОЗА ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

¹В. В. Аничкин, ¹В. В. Мартынюк, ²Н. В. Чубченко,
²А. В. Коноваленко, ³Е. М. Каримов

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи
³Госпиталь Аль-Наср, г. Ибб, Республика Йемен

Аскаридоз является наиболее распространенным и тяжело протекающим паразитарным заболеванием, зараженность которым выявляется у ¼ населения мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), паразитарными болезнями в независимости от уровня жизни инфицировано почти 90 % населения Земли. Аскаридоз выявляется наиболее часто у жителей стран среднего Востока, Индии, Африки, Северной Америки, Новой Зеландии, Австралии, Турции и Северной Европы.

Проведен анализ лечения хирургических осложнений аскаридоза органов брюшной полости у 71 больного, оперированного в период с 2002 по 2005 гг. в хирургическом отделении госпиталя Аль-Наср г. Ибб, Республика Йемен. Во всех случаях хирургическое пособие дополнялось антигельминтной химиотерапией альбендазолом. Контроль за динамикой процесса осуществляли путем анализа морфологических данных.

Ключевые слова: аскаридоз, хирургические осложнения, химиотерапия, альбендазол.

ASCARIASIS SURGICAL COMPLICATIONS OF THE ABDOMINAL CAVITY

¹V. V. Anichkin, ¹V. V. Martyniuk, ²N. V. Chubchenko,
²A. V. Konovalenko, ³E. M. Karimov

¹Gomel State Medical University
²Gomel Municipal Clinical Hospital for Emergency Care
³Al-Nasr Hospital, the town of Ibb, Yemen

Ascariasis is one of the most common and severe parasitic infections and now as many as a quarter of the world's population are infected. According to the data of World Health Organization (WHO) up to 90 % of the world population have been reported to be infected with parasitic diseases irrespective of their life quality level. Ascariasis is most prevalent in the Middle East countries, India, Africa, North America, New Zealand, Australia, Turkey, Northern Europe.

We have analyzed the treatment of the ascariasis surgical complications of the abdominal cavity in 71 patients having been operated from 2002 to 2005 in the Surgery Department of Al-Nasr Hospital, the town of Ibb, Yemen. In all the cases the surgery was supplemented with antiparasitic Albendazole chemotherapy. The dynamics of the process was controlled by analyzing the morphological data.

Key words: ascariasis, surgical complications, chemotherapy, Albendazole.

Введение

Аскаридоз — пероральный геогельминтоз, антропоноз, вызываемый круглым червем (*Ascaris lumbricoides*) из семейства Ascaridae, подотряда Ascaridata, класса Nematoda. Клинические проявления аскаридоза в ранней фазе болезни отличаются полиморфизмом, варьируют от латентных до тяжелых клинических форм с поражением легких (синдром Леффлера) и развитием хронической фазы с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта [4].

Аскаридоз распространен повсеместно, за исключением тех стран, климат которых характеризуется очень низкими температурами.

На ранней стадии заболевания основное патогенетическое действие аскарид обусловлено травмами различных тканей по пути миграции личинок. В местах перфорации личинками, а также при разрыве ими капилляров происходят многочисленные кровоизлияния, а в стенках кишечника и легких образуются эозинофильные инфильтраты (рисунок 1).

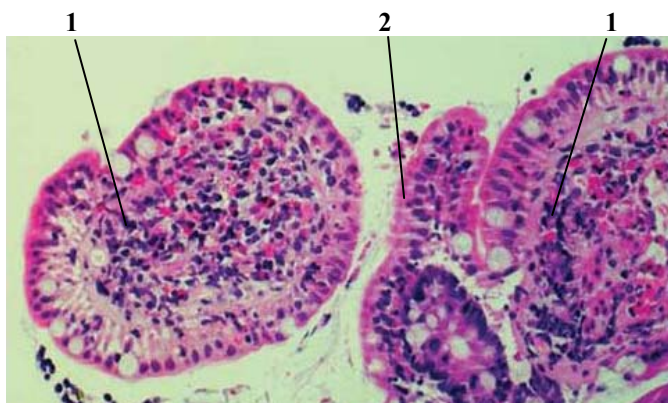


Рисунок 1 — Микропрепарат. Эозинофильный инфильтрат в биоптате двенадцатиперстной кишки больного аскаридозом.

Окраска гематоксилином и эозином. х200:

- 1 — скопления эозинофильных клеток (окрашены эозином в розовый цвет);
2 — ворсинка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Кроме того, как личинки, так и взрослые аскариды выделяют при паразитировании продукты их метаболизма, сенсibiliзирующие организм инвазированного человека. Продукты обмена гельминтов также оказывают токсическое воздействие на печень, нервную систему и кроветворение. Взрослые паразиты могут перфорировать стенки кишечника и выходить в свободную брюшную полость. При гиперинвазии аскариды могут свиваться в клубки, вызывая механическую непроходимость кишечника, которая обусловлена закрытием просвета кишечника клубком из аскарид или вследствие нарушения нервно-мышечной регуляции тонуса кишки. Гельминты могут двигаться в любом направлении пищеварительного тракта с проникновением во внутренние органы, в том числе в желчные протоки и желчный пузырь [2, 4]. При аскаридозе в органах и тканях развиваются следующие патологические изменения:

1. *Общие реакции, за счет сенсibiliзации организма:*

- а) эозинофилия, лимфогистиоцитарная инфильтрация;
- б) эндартериит;
- в) кровоизлияния в стенке кишечника;
- г) микронекрозы в стенке кишечника, печени, легких.

2. *Местные реакции:*

а) в стенке кишечника в результате воздействия токсико-аллергических продуктов нарушается кровообращение, развиваются зоны некрозы, возможна перфорация стенки с выходом гельминтов и развитием перитонита. Может развиваться острая динамическая или механическая кишечная непроходимость;

б) проникновение аскарид в печень приводит к холангиоэктазам, холангитам, перихолангитам и развитию гнойных процессов в паренхиме печени и желчном пузыре;

в) Проникновение аскарид в поджелудочную железу приводит к развитию острого панкреатита и др. [2, 4].

Лечение хирургических осложнений паразитарных осложнений (острая кишечная непроходимость кишечника; аскаридозный аппендицит, перфорация стенки кишки, обтурация желчных путей и желчного пузыря аскаридами и др.) должно, по нашему мнению, обязательно включать интраоперационное применение антигельминтных химиопрепаратов, поскольку поздно проведенная патогенетическая химиотерапия усугубляет состояние больного, вследствие нарастания паразитарной интоксикации. Также возможно развитие других осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства [2].

Для профилактики и лечения паразитарных болезней человека до развития хирургических осложнений применяют различные химиотерапевтические средства антигельминтного воздействия. Наиболее эффективным препаратом последнего поколения считается альбендазол — представитель группы карбаматбензимидазолов, основной противопаразитарный механизм действия, которого заключается в нарушении функции микротубулярного аппарата клетки и блокировании синтеза тубулярного белка вследствие угнетения транспорта глюкозы и фумаратредуктазы, что лежит в основе подавления клеточного деления на стадии метафазы и приводит к угнетению яйцекладки и гибели личинок гельминтов. Лечебные дозы препарата много ниже токсических доз, что позволило рекомендовать его для практического применения. Многочисленные клинические испытания подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость альбендазола [7].

Цель исследования

Оценить эффективность проводимого сочетанного хирургического и химиотерапевти-

ческого лечения путем анализа патологических изменений в органах и тканях при хирургических осложнениях аскаридоза органов брюшной полости.

Материалы и методы

Нами в течение 2002–2005 гг. в госпитале Аль-Наср, г. Ибб, Республика Йемен изучена эффективность сочетанного применения хирургического и химиотерапевтического методов лечения хирургических осложнений аскаридоза.

В обследованной группе, состоящей из 71 больного в возрасте от 6 до 58 лет с хирургическими осложнениями аскаридоза, наблюдались:

1. Нахождение аскарид в полости живота (огнестрельное ранение, перфорация стенки кишки паразитом) — 27 случаев.

2. Аскаридозная непроходимость кишечника — 24 случаев.

3. Аскаридозный аппендицит — 10 случаев.

4. Обтурация желчных путей и желчного пузыря аскаридами — 10 случаев.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по полу и возрасту. Следует отметить, что хирургическим осложнениям глистной инвазии в большей степени подвергаются мужчины (51 пациент), чем женщины (20), примерное соотношение 2,5:1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по полу и возрасту

Хирургические осложнения аскаридоза	Количество больных, чел	Пол		Возраст, лет
		муж.	жен.	
Нахождение аскарид в полости живота	27	25	2	18–51
Аскаридозный аппендицит	10	6	4	14–30
Обтурация желчных путей	10	5	5	28–58
Аскаридозная непроходимость кишечника	24	15	9	7–50

Наиболее часто встречающиеся осложнения: нахождение аскарид в свободной брюшной полости после проникающих ранений живота (рисунок 2) или перфорации стенки кишки паразитами (рисунок 3).

В первом случае этот феномен объясняется национальными особенностями страны (сво-

бодное ношение огнестрельного оружия, традиционное салютование на торжественных обрядах) ведущими к значительному количеству случайных огнестрельных ранений живота. Именно поэтому для этой группы осложнений характерно преобладание мужчин в возрасте от 18 до 51 года.

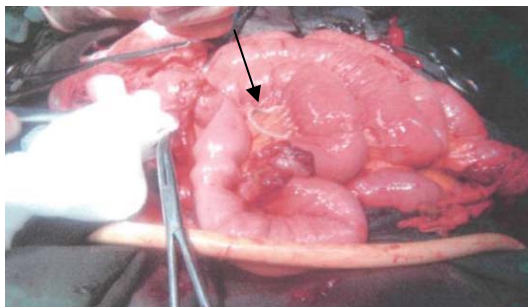


Рисунок 2 — Нахождение аскарид в брюшной полости при операции по поводу огнестрельного ранения — одиночная взрослая аскарида между петлями кишечника (указана стрелкой)

Во втором случае выход паразитов в свободную брюшную полость обусловлено перфорацией патологически измененной стенки кишки,

что может наблюдаться при развитии острого гнойно-некротического энтерита, характерного для данной паразитарной инвазии.

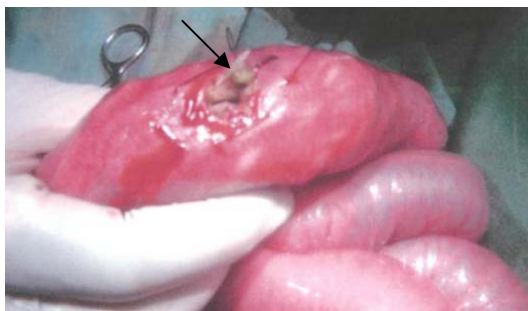


Рисунок 3 — Перфорация стенки тонкой кишки аскаридами — клубок взрослых гельминтов, выходящих в свободную брюшную полость через перфоративное отверстие (указан стрелкой)

Вторую по численности группу хирургических осложнений (24 пациента) представляет острая кишечная непроходимость; третью и четвертую — острый аскаридозный аппендицит (10 пациентов) и обтурация желчевыводящих путей (10 пациентов) соответственно.

Патологическая анатомия аскаридоза связана, главным образом, с пребыванием аскарид в тонком кишечнике. В наших наблюдениях отмечены преимущественные поражения тонкого кишечника (рисунок 4), аппендикса (рисунок 5) и желчного пузыря (рисунок 6).

В тонком кишечнике внедрение аскарид в слизистую оболочку вызывало развитие чаще

всего острого гнойно-некротического энтерита (рисунок 3). При этом в области альтерации видны бесструктурные, безъядерные массы, жадно воспринимающие кислые красители, инфильтрированные, преимущественно, по периферии нейтрофильными лейкоцитами и эозинофилами. Отек и воспалительная инфильтрация охватывают не только слизистую оболочку, но и подслизистый слой. В нем видны расширенные, переполненные эритроцитами сосуды микроциркуляторного русла, местами в сосудах отмечаются явления стаза и свежие тромбы. Отмечается значительный отек межзачаточной ткани.

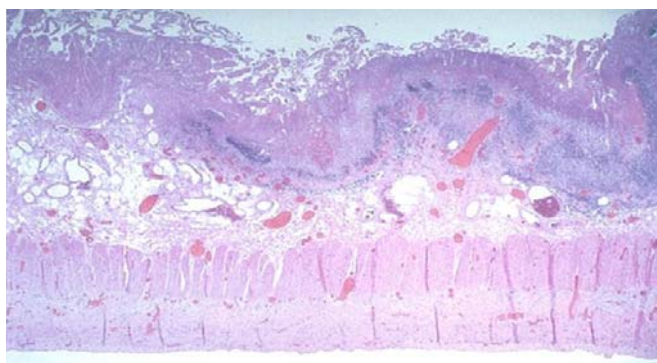


Рисунок 4 — Микропрепарат. Острый гнойно-некротический энтерит при аскаридозе. Окраска гематоксилином и эозином. x120.

Диффузная инфильтрация стенки тонкого кишечника нейтрофильными лейкоцитами. Выраженные расстройства кровообращения: полнокровие, отек, стазы, тромбы

При попадании в червеобразный отросток аскариды вызывают в нем воспалительные изменения (рисунок 5). В наших наблюдениях отмечены явления преимущественно острого флегмонозного аппендицита, при котором отмечались признаки расстройства крово- и лимфообращения, отек слизистой оболочки и диффузная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки аппендикса полиморфно-ядерными и нейтрофильными лейкоцитами. В отличие от ост-

рого аппендицита, вызванного другими причинами, при остром аскаридозном аппендиците в ряде случаев отмечается также эозинофильная инфильтрация стенки аппендикса. Выявляется гиперплазия лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке.

Внедрение гельминтов в желчные пути и желчный пузырь также вызывало развитие острого катарального или острого гнойного холецистита (рисунок 6).

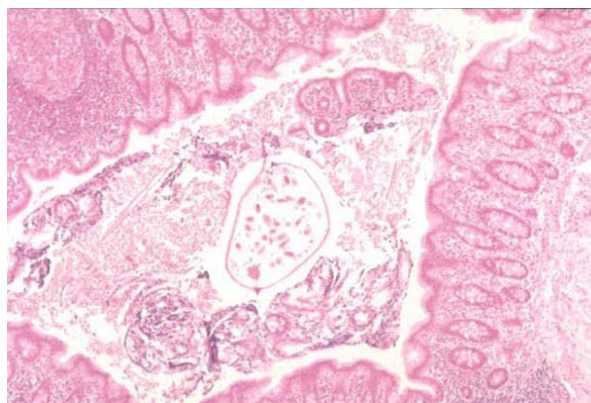


Рисунок 5 — Микропрепарат. Острый флегмонозный аппендицит при аскаридозе.

Окраска гематоксилином и эозином. x120.

Диффузная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки аппендикса преимущественно полиморфно-ядерными и нейтрофильными лейкоцитами. Отек слизистой оболочки

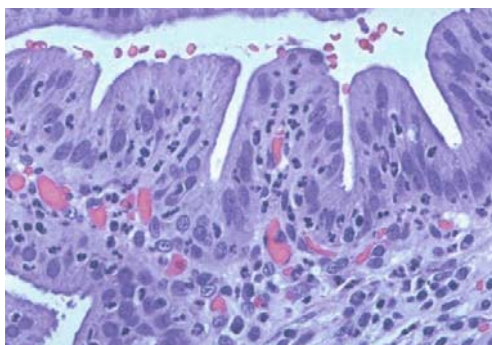


Рисунок 6 — Микропрепарат. Острый гнойный холецистит при аскаридозе. Окраска гематоксилином и эозином. х400.

Диффузная инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными и полиморфно-ядерными лейкоцитами

При гистологическом исследовании отмечены отек слизистой оболочки желчного пузыря и диффузная инфильтрация ее нейтрофильными и полиморфно-ядерными лейкоцитами. В большинстве наблюдений определяется выраженная инфильтрация лейкоцитами мышечных волокон. Распад лейкоцитов приводит к выделению нейтральных протеиназ, разрушающих структуру мышечных и немногочисленных эластических волокон, с развитием гистолитиза с массивной инфильтрацией лейкоцитами. Выделение протеиназ приводит к выраженному расширению и полнокровию сосудов всех слоев стенки со стазом лейкоцитов и периваскулярной инфильтрации. Рыхлая со-

единительная ткань слизистой оболочки содержит множество расширенных полнокровных сосудов микроциркуляторного русла.

В результате проведения химиотерапевтического и хирургического (по показаниям) лечения в тонком кишечнике стихает острый воспалительный процесс, морфологическая картина изменяется. Происходит восстановление слизистой оболочки, которая представлена нормализующимися ворсинками и криптами (рисунок 7). Собственная пластинка слизистой оболочки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, лейкоцитов, здесь же располагаются кровеносные и лимфатические капилляры, образующие микроциркуляторное русло.

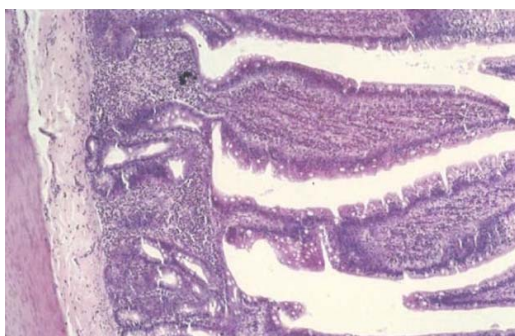


Рисунок 7 — Микропрепарат. Слизистая оболочка тонкого кишечника после лечения аскаридоза.

Окраска гематоксилином и эозином. х120.

Восстановившаяся слизистая оболочка тонкого кишечника, представлена ворсинками нормального строения

Поверхность ворсинок выстлана однослойным эпителием, состоящим из призматических каемчатых, бокаловидных, эндокринных, панетовских, пролиферирующих и стволовых клеток. Ворсинки приблизительно одинаковой длины, имеют почти правильную цилиндрическую форму, тесно прилегают друг к другу, располагаются относительно равномерно в собственной пластинке слизистой оболочки (рисунок 8).

Принятая в Республике Йемен хирургическая тактика в отношении острого аскаридоз-

ного аппендицита предполагает предварительное проведение медикаментозного лечения в течение 24–48 часов, при неэффективности которого проводится срочное хирургическое вмешательство — аппендэктомия. После проведения противогельминтозного и антибактериального лечения в аппендиксе в ряде случаев происходило стихание острого воспалительного процесса, наступало выздоровление. В этом случае больным выполнялась аппендэктомия в плановом порядке (через 3–4 месяца).

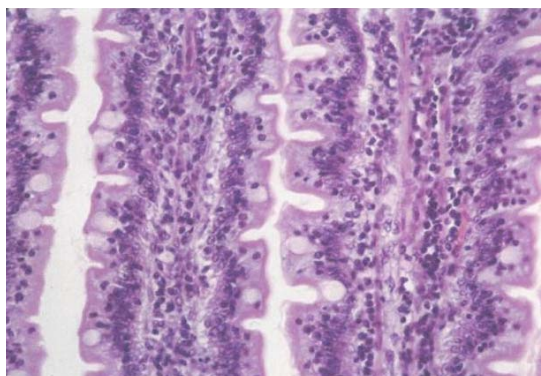


Рисунок 8 — Микрореферат. Ворсинки слизистой оболочки тонкого кишечника.
Окраска гематоксилином и эозином. х200.
После проведенного лечения структура ворсинок полностью восстановилась. Поверхность выстлана однослойным цилиндрическим эпителием. В строме ворсинок много плазматических клеток, лимфоцитов. Реже встречаются тучные клетки и эозинофилы

Восстановленная слизистая оболочка аппендикса состоит из трех слоев: эпителия, собственной и мышечной пластинок и образует многочисленные крипты. Эпителий — однослойный призматический и содержит клетки четырех типов: призматические, бокаловидные, эндокринные, недифференцированные (рисунок 9). Призматические и бокаловидные клетки имеют строение, характерное для аналогичных структур толстой кишки. Собственная пластинка слизистой оболочки из-за неярко выраженной мышечной пластинки плавно переходит в подслизистую основу. На всем протяжении слизистой оболочки с большой плотностью располагаются лимфатические узелки. Подслизистая основа состоит из волокнистой соединительной ткани и также содержит лимфатические узелки.

При остром холецистите, вызванном внедрением гельминтов в желчные пути и желчный пузырь, проводилось противогельминтное и антибактериальное лечение, которое, как правило, оказывалось успешным, позволяя купировать воспа-

лительный процесс. Оперативное вмешательство у таких больных выполнялось в плановом порядке после комплексного обследования (через 5–7 дней, не выписывая из стационара).

В желчном пузыре после проведенного лечения слизистая оболочка образует многочисленные складки (крипты) и выстлана однослойным высокопризматическим эпителием, представленным типичными холангиоцитами, светлыми и темными клетками, двоядерными эпителиоцитами, бокаловидными и базальными клетками (рисунок 10). Эпителий располагается на собственной пластинке слизистой, состоящей из рыхлой соединительной ткани. В желчном пузыре мышечная пластинка слизистой отсутствует, поэтому слизистая лежит на слабо развитом слое гладкомышечной ткани, сходном по расположению, но не по толщине, с мышечной оболочкой кишки.

Рыхлая соединительная ткань слизистой оболочки богата жировыми клетками, плазматическими и тучными клетками.

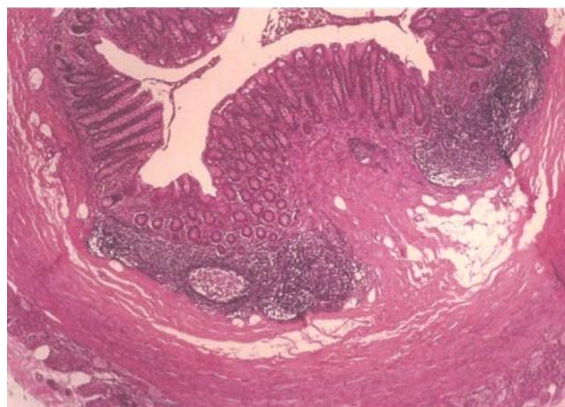


Рисунок 9 — Микрореферат. Аппендикс после проведенного лечения.
Окраска гематоксилином и эозином. х120
Нормальная структура слизистой оболочки аппендикса.
Видны фрагменты крипт, выстилающий их однослойный цилиндрический эпителий.
К просвету крипт (и просвету самого отростка) обращены эозинофильные (апикальные) части клеток

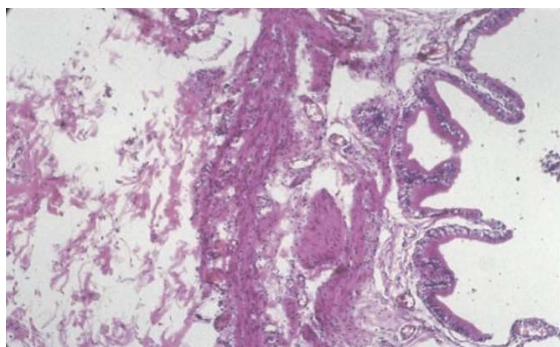


Рисунок 10 — Микропрепарат. Слизистая оболочка желчного пузыря после проведенного лечения. Окраска гематоксилином и эозином. х120.

Слизистая оболочка образует многочисленные складки (крипты) и выстлана однослойным высокопризматическим эпителием

Результаты и обсуждение

В госпитале Аль-Наср, г. Ибб, Республика Йемен в течение 2002–2005 гг. пролечен 71 пациент с хирургическими осложнениями аскаридоза органов брюшной полости.

В зависимости от вида хирургического осложнения по показаниям производились следующие операции: резекция поврежденного сегмента кишки с наложением анастомоза, ликвидация кишечной непроходимости путем дезинтеграции клубка аскарид по просвету кишки (энтеротомия, как правило, не выполняли из-за опасности проникновения паразита между швами кишки), аппендэктомия, холецистэктомия и др.

Во всех случаях хирургическое вмешательство дополнялось антигельминтной химиотерапией и санацией брюшной полости. Больные получали противогельминтный препарат «Альбендазол» в жидкой, разработанной нами лекарственной форме, непосредственно во время оперативного вмешательства, сразу же после установления диагноза одной из хирургических форм аскаридоза.

В послеоперационном периоде всем больным независимо от типа выполненной операции проводили курс общей химиотерапии албендозолом в дозировке 15 мг/кг в течение 5 дней.

У пациентов, которым были выполнены радикальные операции на желудочно-кишечном тракте, получавших новую лекарственную форму противоглистного препарата непосредственно во время хирургического вмешательства, ранний послеоперационный период протекал без выраженных явлений интоксикации, угнетения перистальтики и пареза кишечника. Моторно-эвакуаторная функция кишечника у таких больных восстанавливалась на 3–4 сутки и сопровождалась выведением погибших паразитов естественным путем практически в эти же сроки, что способствовало раннему выздоровлению и уменьшению сроков пребывания больных в стационаре в среднем на 3–4 суток.

В наблюдаемой группе больных с хирургическими осложнениями аскаридоза после-

операционная летальность отсутствовала, а в сроки от 6 месяцев до 3 лет рецидивов заболевания не было, что связано с сочетанным применением хирургического и химиотерапевтического методов лечения.

Таким образом, дополнение хирургического вмешательства курсом химиотерапии эффективным противопаразитарным препаратом при лечении аскаридоза кишечника позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболеваний.

Выводы

1. Оперативные вмешательства при хирургических осложнениях аскаридоза органов брюшной полости во всех случаях должны дополняться курсом антигельминтной химиотерапии.

2. Дополнение хирургического вмешательства интраоперационным применением новой жидкой лекарственной формы альбендазола при лечении хирургических осложнений аскаридоза является высокоэффективной комбинацией хирургического и химиотерапевтического методов лечения, обеспечивает полное излечение больных и позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и рецидивов заболеваний.

3. Анализ патологических изменений в органах и тканях при аскаридозе органов брюшной полости позволяет оценить в динамике эффективность проводимого лечения.

4. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза и патологической анатомии аскаридоза органов брюшной полости с целью разработки новых высокоэффективных сочетанных методов (хирургического и химиотерапевтического) лечения этой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдюхина, Т. И. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения / Т. И. Авдюхина, Т. Н. Константинова, М. Н. Прокошева // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 14–18.
2. Бекиш, О.-Я. Л. Современные аспекты терапии гельминтозов человека // Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика паразитарных заболеваний человека / О.-Я. Л. Бекиш,

Вл. Я. Бекиш, Л. Э. Бекиш: труды 3-й междунар. науч.-практ. конф. — Витебск, 2002. — С. 30–37.

3. Бельчесов, Н. З. Экологические предпосылки распространения аскаридоза в горной зоне Йемена / Н. З. Бельчесов, Г. Р. Ярупин // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1979. — № 1. — С. 75–78.

4. Заяц, Р. Г. Основы общей и медицинской паразитологии: учеб. метод. пособие / Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская, И. А. Карпов. — Минск: БГМУ, 2002. — 184 с.

5. Кипайкин, В. А. Эпидемиология / В. А. Кипайкин, Л. А. Рубашкина. — Ростов н/Д: Феникс, 2002. — 480 с.

6. Озерецковская, Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ / Н. Н. Озерецковская // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2000. — № 3. — С. 3–8.

7. Садиков, Т. И. Разработка и внедрение нового отечественного антигельминтика альбендазола / Т. И. Садиков, М. А. Сагдуллаев // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 2001. — № 2. — С. 49–51.

8. Чернышева, Е. С. Значение гельминтозов в развитии острого аппендицита / Е. С. Чернышева, Г. В. Ермакова, Е. Ю. Березина // Хирургия. — 2001. — № 10. — С. 30–32.

9. Adult ascaris in the intrahepatic bile ducts / M. C. Receveur [et al.] // Presse Med. — 2002. — Vol. 9, № 11. — P. 31–36.

10. Ashwath Narayan, D. H. Gangaboraiah: Randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of single dose albendazole and mebendazole on ascariasis, hookworm and trichuriasis / D. N. Ashwath Narayan // Indian Commun Hlth. — 2001. — Vol. 199, № 5. — P. 35–40.

11. Biliary ascariasis: MR cholangiography findings in two cases / C. M. Hwang [et al.] // Korean J. Radiol. 2001. — Vol. 2, № 3. — P. 175–180.

12. Bradley, J. E. Immunity, immunoregulation and the ecology of trichuriasis and ascariasis / J. E. Bradley, J. A. Jackson // Parasite Immunol. — 2004. — Vol. 26, Nov-Dec. — P. 429.

13. Massara, C. L. Treatment options in the management of Ascaris lumbricoides / C. L. Massara, M. J. Enk // Expert Opin Pharmacother. — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 529–539.

Поступила 12.12.2012

УДК 616.98:578.822НIV-036.88-053.2

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

¹Е. В. Анищенко, ¹Е. Л. Красавцев, ²В. В. Кармазин,
²С. А. Баранчук, ³Е. В. Морозова

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская областная клиническая инфекционная больница

³Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро

В настоящей работе проведен анализ протоколов перинатальных и младенческих вскрытий 25 детей в возрасте до 1 года, умерших в период с сентября 1998 г. по январь 2010 г., матери которых были ВИЧ-инфицированы. Согласно полученным данным, наиболее частой причиной смерти ВИЧ-экспонированных детей (36 %) стали различные вирусные инфекции. 2 ВИЧ-экспонированным детям был установлен диагноз ВИЧ-инфекция (выявлялась РНК ВИЧ). Причиной смерти обоих детей послужила генерализованная вирусная инфекция, этиология которой осталась неуточненной. У 1 из этих 2 детей сопутствующим заболеванием была саркома Капоши. Структура смертности ВИЧ-экспонированных детей не отличалась от смертности детей, рожденных не ВИЧ-инфицированными матерями.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-экспонированные дети, вирусная инфекция, смертность, саркома Капоши.

CAUSES OF DEATH IN HIV-EXPOSED CHILDREN

¹E. V. Anisichenko, ¹E. L. Krasavtsev, ²V. V. Karmazin,
²S. A. Baranchuk, ³E. V. Morozova

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

³Gomel Regional Clinical Autopsy Bureau of Pathology

The present work analyzes the records of perinatal and infant autopsies of 25 children under 1 who died in the period from September 1998 to January 2010 and whose mothers were HIV-positive. According to the study, various viral infections are the most common causes of death among HIV-exposed children (36 %). Two HIV-exposed children were diagnosed as HIV-positive (they revealed RNA HIV). The cause of death of both the children was a generalized viral infection of unspecified etiology. One of the two children observed concomitant disease — Kaposi's sarcoma. The structure of the mortality rate in the HIV-exposed children did not differ from that in children born by HIV-negative mothers.

Key words: HIV infection, HIV-exposed children, viral infection, mortality, Kaposi's sarcoma.

Введение

В настоящее время ВИЧ-инфекция по-прежнему остается глобальной проблемой. Остановить распространение эпидемии пока не удалось. По сравнению с 2001 годом в мире число

ВИЧ-инфицированных выросло на 17 %. По оценочным данным на планете 34 млн людей, живущих с ВИЧ [1].

В Республике Беларусь самым неблагоприятным в плане ВИЧ-инфекции регионом явля-

ется Гомельская область [2]. По данным отдела профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Гомельский областной ЦГЭ и ОЗ», на 1.09.2012 г. в области зарегистрирован 6781 случай ВИЧ-инфекции. От ВИЧ-инфицированных матерей здесь родилось 1118 детей. На сегодняшний день 125 детям выставлен диагноз ВИЧ-инфекции. Умерло 47 детей. Из них только 2 диагностирована ВИЧ-инфекция в грудном возрасте, и причиной их смерти стала вирусная инфекция. 6 детей умерли в возрасте от 4 до 11 лет. Они находились в стадии СПИДа.

Государственным учреждением здравоохранения «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» накоплен обширный материал по аутопсиям умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, а также ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей.

Рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами дети в раннем возрасте представляют собой группу риска по заболеваемости и смертности. Это обусловлено негативным влиянием на плод во внутриутробный период заболеваний ВИЧ-инфицированных матерей, лекарственных препаратов, которые применялись для профилактики передачи ВИЧ-инфекции и лечения женщин, экспозицией наркотических веществ и курения, более низкими материально-бытовыми условиями жизни, а также практикой искусственного вскармливания с первого дня жизни [3, 12].

По данным литературных источников, у детей, инфицированных перинатально, при отсутствии профилактического лечения в 14 % диагностируется СПИД в течение первого года их жизни, в 11–12 % диагноз СПИД устанавливается в каждый последующий год, а к 4 году жизни у половины инфицированных детей устанавливается диагноз конечной фазы болезни — СПИД [4, 5, 15]. Среди ВИЧ-инфицированных детей в результате вертикальной передачи большая часть умирает, не дожив до 5 лет [6, 4, 12]. 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 первого года жизни, средний возраст возникновения СПИДа — 4 месяца [7].

Иммунодефицитное состояние при перинатальном инфицировании ВИЧ повышает восприимчивость организма ребенка к инфекциям: дети чаще переносят ОРВИ, у них часто возникают тяжелые бактериальные инфекции с тенденцией к рецидивированию и генерализации, которые сокращают продолжительность жизни [8].

При рождении у ВИЧ-инфицированных новорожденных отмечается низкая масса тела, задержка внутриутробного развития, иногда — микроцефалия. Большинство из них не имеют признаков инфекции. Признаки заболевания обычно

развиваются на 3–5 месяце жизни, но могут проявляться и позже. Характерны генерализованная лимфоаденопатия, гипохромная анемия, тромбоцитопения, кандидомикоз, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции [9].

Как показывают исследования некоторых авторов, дожившие до установления ВИЧ-статуса позитивные дети при рождении мало отличаются от ВИЧ-негативных по морфометрическим показателям [11]. Частота задержки внутриутробного развития, проявляющаяся, в частности, низкой массой тела при рождении, колеблется в разных странах мира от 6,5 до 30 % от всех новорожденных [10].

Цель исследования

Анализ причин летальных исходов у ВИЧ-экспонированных детей.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ протоколов перинатальных и младенческих вскрытий 25 детей в возрасте до 1 года, умерших в период с сентября 1998 г. по январь 2010 г., матери которых были ВИЧ-инфицированы. Остальные дети не были вскрыты из-за отказа родителей. Материалы патологоанатомических заключений были взяты в отделении инфекционной патологии ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро».

Результаты и обсуждение

Среди умерших ВИЧ-экспонированных только 28 % ($n = 7$) при рождении имели нормальную массу тела, 48 % ($n = 12$) — низкую. У 12 % ($n = 3$) детей масса тела при рождении была очень низкой, у 3 (12 %), она составляла менее 1000 г, что является экстремально низкой. Недоношенными родились 9 (36 %) детей. Маловесность у ВИЧ-инфицированных новорожденных отмечается редко, большинство детей, несмотря на инфекцию, внутриутробно развивается нормально, и по росту и весу при рождении от остальных детей не отличается [13]. 2 детей из группы умерших, которым при жизни была диагностирована ВИЧ-инфекция, родились с нормальной массой тела (3180 и 3480 г).

Различий по половому признаку среди умерших ВИЧ-экспонированных детей практически не наблюдалось (13 (52 %) девочек и 12 (48 %) мальчиков).

В раннем неонатальном периоде умерло 9 ВИЧ-экспонированных детей (36 %), в позднем неонатальном периоде — 24 % ($n = 6$), 10 ВИЧ-экспонированных детей умерли в грудном возрасте (40 %).

Причиной гибели ВИЧ-экспонированных детей в раннем неонатальном периоде в 33,3 % случаев ($n = 3$) стала антенатальная асфиксия плода вследствие хронической недостаточности плаценты, и такое же количество новорожденных умерло вследствие врожденной пневмо-

нии, развившейся как следствие гнойного хориоамнионита. Внутриутробная генерализованная герпетическая инфекция стала причиной смерти 1 ВИЧ-экспонированного ребенка (11,1 %) в раннем неонатальном периоде, и 1 умер от множественных врожденных пороков развития. 1 ВИЧ-экспонированный ребенок (11,1 %) погиб вследствие интранатальной асфиксии плода в результате нарушенного плацентарного кровотока (абсолютно короткая пуповина) и хронической недостаточности плаценты. Все дети, умершие в раннем неонатальном периоде, родились недоношенными.

В позднем неонатальном периоде 2 ВИЧ-экспонированных детей (33,3 %) умерли вследствие двустороннего внутрижелудочкового кровоизлияния, гемотампонады и вторичной гидроцефалии. Остальные дети умерли от острой респираторно-вирусной инфекции, вызванной RS-вирусом (16,6 %), от множественных врожденных пороков развития (болезнь Гиршпрунга, врожденный порок сердца — дефект межпредсердной перегородки и открытый аортальный проток, микрофтальм, гипотелоризм, микростомия) (16,6 %), внутриутробного кандидоза (16,6 %) и приобретенной окклюзии сосудов головного мозга и постгеморрагической гидроцефалии (16,6 %). В этой группе детей 83 % родились недоношенными.

Причинами смерти ВИЧ-экспонированных детей в грудном возрасте в 30 % случаев ($n = 3$) стала генерализованная вирусная инфекция неуточненной этиологии. 2 детям при жизни была диагностирована ВИЧ-инфекция (ВИЧ-статус определялся прижизненно методом полимеразной цепной реакции) и у обоих вирусная инфекция осложнилась двусторонней бронхопневмонией и отеком головного мозга. Также в 20 % случаев причиной была генерализованная ЦМВ-инфекция, которая у 1 ребенка сочеталась с болезнью Дауна.

Острая респираторная вирусная инфекция стала причиной смерти 2 детей (20 %). У 1 из них она сочеталась с синдромом Прадера-Вилли (мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы). 1 ребенок (10 %) погиб вследствие болезни Гиршпрунга. Сальмонеллез стал причиной смерти 1 ребенка (10 %), еще 1 (10 %) — некротический язвенный энтероколит смешанной бактериальной этиологии (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*).

Инфекция как причина неонатальной смертности в мире (ВОЗ, 1997) составляет 42 % [10]. Вирусная инфекция как причина смерти ВИЧ-экспонированных детей наблюдалась у 9 человек (36 %). Из них 3 ставился диагноз острой респираторно вирусной инфекции. Этиологическими факторами при проведении вирусологических исследований (метод иммунофермент-

ного анализа) были RS-вирус, аденовирус и ассоциация вирусов. В одном случае инфекция была вызвана вирусом простого герпеса (морфологически), в 2-х случаях — цитомегаловирусом (вирус определен на основании морфологических данных), и еще в двух случаях этиология осталась неуточненной. У 1 ребенка причиной смерти стала генерализованная вирусная инфекция неуточненной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции (ВИЧ-статус определялся прижизненно методом полимеразной цепной реакции). В данном случае сопутствующим заболеванием у ребенка была саркома Капоши.

У 6 ВИЧ-экспонированных умерших детей из данной группы течение вирусной инфекции осложнялось отеком и набуханием головного мозга. У 5 детей, причиной смерти которых стала вирусная инфекция, наблюдалась вирусно-бактериальная очаговая сливная бронхопневмония. При морфологическом исследовании легких для всех детей этой группы была характерна незрелость и паренхиматозная дистрофия легочной ткани. В случаях, когда поражение легких было обусловлено RS-вирусом, морфологически выявлялась сосочковая пролиферация эпителия, отек и мононуклеарная инфильтрация альвеолярных перегородок. Аденовирусная инфекция морфологически сопровождалась обнаружением в легких гигантских клеток, лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Поражение легких ЦМВ-инфекцией морфологически проявлялось диффузным пневмосклерозом, ЦМВ-трансформацией альвеолоцитов и эпителия бронхов. Для почек во всех этих случаях была характерна выраженная в разной степени дистрофия. В печени отмечалась зернистая дистрофия и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов. Для всех ВИЧ-экспонированных детей, умерших от вирусной инфекции, были характерны общий венозный застой и кровоизлияния под серозные оболочки.

Как причина неонатальной смертности в мире (ВОЗ, 1997) асфиксия при рождении составляет 21 % [10]. Причиной смерти 4 ВИЧ-экспонированных новорожденных (16 %) стала внутриутробная асфиксия. Во всех случаях она была обусловлена хронической недостаточностью плаценты. При морфологическом исследовании трупов погибших от асфиксии детей была отмечена незрелость паренхиматозных органов, общее венозное полнокровие.

Смерть 3 ВИЧ-экспонированных детей (12 %) была обусловлена врожденной пневмонией неуточненной этиологии вследствие гнойного хориоамнионита. Морфологически в почках этих умерших детей отмечался геморрагический некроз пирамид, некроз эпителия извитых канальцев, в печени — зернистая дистрофия и некроз гепатоцитов, инфильтрация портальных трактов мононуклеарами.

Множественные врожденные пороки развития и болезнь Гиршпрунга стали причиной смерти 2 ВИЧ-экспонированных детей (8 %). Врожденные аномалии как причина неонатальной смертности в мире (ВОЗ, 1997) составляют 11 % случаев [10]. Болезнь Гиршпрунга — врожденное наследственное заболевание, поражающее нервную систему кишечника, которое характеризуется отсутствием ганглионарных клеток в дистальном отделе толстой кишки, что ведет к ее функциональной обструкции. Точных данных, касающихся распространенности болезни Гиршпрунга в мире, не существует. Но на основании ряда эпидемиологических исследований, проводившихся в различных странах мира, можно предположить, что частота встречаемости этой патологии составляет приблизительно 1 случай на 1500–7000 новорожденных. К примеру, в США болезнь Гиршпрунга диагностируют у 1 из 5400–7200 новорожденных. Чаще заболевание возникает у лиц мужского пола (соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 4:1). Средний возраст постановки диагноза болезни Гиршпрунга прогрессивно уменьшается в течение последних ста лет. Приблизительно у 20 % младенцев наряду с болезнью Гиршпрунга обнаруживают другие ассоциированные патологические состояния. Таких состояний (заболеваний), поражающих нервную, сердечно-сосудистую, мочеполовую или желудочно-кишечную системы, может быть несколько [14].

У умерших ВИЧ-экспонированных детей болезнь Гиршпрунга сочеталась с отеком-набуханием головного мозга, ДВС-синдромом, отеком легких, кишечной непроходимостью. При морфологическом исследовании легких у этих детей отмечено диффузное внутриальвеолярное и интерстициальное кровоизлияние, формирование гиалиновых мембран. В почках наблюдалась дистрофия и некроз извитых канальцев, в печени — зернистая дистрофия и некроз гепатоцитов. Особенности морфологии кишечника умерших от болезни Гиршпрунга детей были отсутствие межмышечного и подслизистого нервных сплетений толстой кишки, очаговая гиперплазия лимфоидного аппарата.

Причиной гибели 2-х ВИЧ-экспонированных детей (8 % случаев) являлось двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние, гематопапада. В обоих случаях осложнением данной родовой травмы была вторичная гидроцефалия. Также у этих детей наблюдалась двусторонняя очагово-сливная серозно-гнойная вирусно-бактериальная бронхопневмония. При морфологическом исследовании легких у погибших от

внутрижелудочкового кровоизлияния и гематопапады детей отмечалась незрелость легочной ткани, диффузные внутриальвеолярные и интерстициальные кровоизлияния, выпадение фибрина. Почки также были незрелыми, наблюдалась белковая дистрофия эпителия извитых канальцев. Для печени была характерна незрелость ткани, белковая дистрофия гепатоцитов, пролиферация купферовских клеток, очаговая лимфолейкоцитарная инфильтрация.

В 4 % случаев (n = 1) смерть ребенка была обусловлена генерализованным внутриутробным кандидозом в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием, отеком-набуханием головного мозга, кандидозным перитонитом, очаговой серозно-гнойной пневмонией. Умерший ребенок имел врожденные пороки мочевой системы, был недоношенным с экстремально низкой массой тела. Во внутренних органах отмечались дистрофические процессы, венозное полнокровие.

У 1 ВИЧ-экспонированного ребенка (4 % случаев) смерть была обусловлена интестинальной формой сальмонеллеза, протекавшей с явлениями токсикоза и эксикоза, осложнившейся отеком-набуханием головного мозга. Морфологическое исследование внутренних органов установило у данного ребенка белковую дистрофию, некроз эпителия кишечника, канальцев почек, гепатоцитов.

Смерть от приобретенной окклюзии сосудов головного мозга и постгеморрагической гидроцефалии наблюдалась у 1 ВИЧ-экспонированного ребенка (4 % случаев). Осложнениями данной патологии были ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, отек-набухание головного мозга. Морфологически органы данного ребенка были незрелы, отмечались дистрофические процессы.

Некротический язвенный энтероколит смешанной бактериальной этиологии (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*) в сочетании с двусторонней очаговой серозно-гнойной бронхопневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, стала причиной смерти одного ВИЧ-экспонированного ребенка (4 %). Осложнениями основного заболевания у умершего ребенка являлись перфорация кишечника, перитонит, перигепатит, периспленит, ДВС-синдром. У этого ребенка морфологически отмечался некроз эпителия трахеи; зернистая дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев почек; пролиферация купферовских клеток и очаговая лимфолейкоцитарная инфильтрация портальных трактов печени, присутствовали кровоизлияния под серозные оболочки.

Основные причины смерти ВИЧ-экспонированных детей представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Причины смерти ВИЧ-экспонированных детей

Причины смерти	% (n)
Вирусная инфекция	36 % (n = 9)
Внутриутробная асфиксия	16 % (n = 4)
Множественные врожденные пороки развития	12 % (n = 3)

Окончание таблицы 1

Причины смерти	% (n)
Врожденная пневмония	12 % (n = 3)
Двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние	8 % (n = 2)
Генерализованный внутриутробный кандидоз	4 % (n = 1)
Интестинальная форма сальмонеллеза	4 % (n = 1)
Приобретенная окклюзия сосудов головного мозга, постгеморрагическая гидроцефалия	4 % (n = 1)
Некротический язвенный энтероколит	4 % (n = 1)

Заключение

Структура смертности ВИЧ-экспонированных детей не отличалась от смертности детей, рожденных не ВИЧ-инфицированными матерями. Наиболее частой причиной смерти ВИЧ-экспонированных детей (36 %) стала вирусная инфекция.

Только 2 ВИЧ-экспонированным детям был установлен диагноз ВИЧ-инфекции (выявлялась РНК ВИЧ) до года. В обоих случаях причиной смерти стала генерализованная вирусная инфекция неуточненной этиологии и у 1 из этих детей сопутствующим заболеванием была саркома Капоши.

Следует отметить отсутствие подтверждения ВИЧ-статуса у некоторых умерших ВИЧ-экспонированных детей при наличии клинических проявлений, характерных для ВИЧ-инфекции (дети не были обследованы на РНК ВИЧ в соответствии с нормативными документами).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наройчик, Л. К. Тенденции развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции / Л. К. Наройчик // Сборник тезисов Республиканской конференции «Мониторинг и оценка мероприятий в области ВИЧ/СПИДа, оценка реализации программ профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и лечения», Минск, 28 нояб., 2011 — С. 11–14.
2. Тумаш, О. Л. Анализ летальности ВИЧ-инфицированных в Гомельской области / О. Л. Тумаш, С. В. Жаворонок, Е. И. Козорез //

ARSmedica. Рецензируемый научно-практический журнал для врачей и провизоров — Минск, 2009. — № 8(18) октябрь. — С. 16–18.

3. Запорожан, В. Н. ВИЧ-инфекция и СПИД / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев. — Киев: Здоров'я, 2004. — 635 с.

4. Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд. — СПб., 2003. — 368 с.

5. Петрович, И. В. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: пособие для практ. врачей / И. В. Петрович, Н. В. Голобородько. — Минск, 2004. — 24 с.

6. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб., 2003. — 448 с.

7. 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.

8. Кубась, В. Г. Кандидоз и СПИД / В. Г. Кубась, Н. А. Чайка. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 1992. — 48 с.

9. Елиневская, Г. Ф. Заболевания у новорожденных детей / Г. Ф. Елиневская, Б. Л. Елиневский. — Минск: Беларусь, 2004. — С. 96–98.

10. Шабалов, Н. П. Неонатология: учеб. / Н. П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 608 с.

11. ВИЧ-инфекция и беременность: науч. изд. / Е. И. Барановская [и др.]. — Минск, 2012. — 194 с.

12. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2005–2006 / Дж. Бартлетт, Дж. Галант // Медицинская служба университета Дж. Хопкинса, 2006. — 464 с.

13. Зайхнер, С. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / С. Зайхнер, Дж. Рид // Кембриджский университет, 2006. — 784 с.

14. Лёнюшкин, А. И. Детская колопроктология: рук-во для врачей / А. И. Лёнюшкин. — М., Медицина, 1990. — 352 с.

15. Villamor, E. Child mortality in relation to HIV-infection, nutritional status and socio-economic background / E. Villamor, L. Misegades, M. R. Fataki // Int. J. Epidemiol. — 2005. — № 34. — P. 61–68.

Поступила 16.10.2012

УДК 615.065

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ КАНДЕСАРТАНА И РЕСВЕРАТРОЛА

А. В. Беляева, И. С. Дорофеенко, А. К. Власенко,
В. Б. Сазанов, В. Ю. Афонин

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Цель исследования: провести анализ количества стволовых клеток в костном мозге и периферической крови мышей, двигательной активности и массы сердца животных при введении ресвератрола и кандесартана цилексетила в различных дозировках и комбинациях.

Материалы и методы. Были взяты мыши линии C57Bl/6 и Balb/C (самцы). Двигательная активность изучалась на приборе «Orto-Varimex». Анализировали число клеток с фенотипом CD117 (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Excel».

Результаты. Кандесартан снижает двигательную активность у мышей. При совместном введении сартана и ресвератрола изучаемые показатели двигательной активности соответствовали контрольным. Кандесартан в дозе 3 мг/кг и его комплекс с ресвератролом в дозах 10 и 50 мг/кг стимулируют образование клеток с CD117.

Заключение. Комбинация изучаемых препаратов является безопасной и эффективной в отношении стимуляции образования стволовых клеток по сравнению с монопрепаратом кандесартаном цилексетилем.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, масса сердца, стволовые клетки с CD117, двигательная активность.

PHARMACOLOGICAL EFFECT OF THE COMBINED APPLICATION OF CANDESARTAN AND RESVERATROL

A. V. Beliayeva, I. S. Dorofeyenko, A. K. Vlasenko,
V. B. Sazanov, V. Yu. Afonin

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, Minsk

Objectives: to analyze the number of stem cells in bone marrow and peripheral blood of mice, locomotor activity and heart weight of the animals in administration of resveratrol and candesartan cilexetil in different dosages and combinations.

Materials and methods. Male C57Bl/6 mice and male Balb/C mice were used. Locomotor activity was studied using the «Opto-Varimex» measurements. We investigated the number of stem cells with CD117 phenotype (flow cytometry). Statistical analysis of the data was performed using Excel.

Results. Candesartan reduces the locomotor activity of mice. The estimated parameters of motor activity corresponded to those of the control group in the combined introduction of sartan and resveratrol. Candesartan at a dose of 3 mg/kg and its complex with resveratrol at 10 mg/kg dose and at 50 mg/kg dose stimulate the formation of cells with CD117.

Conclusion. The combination of the studied drugs is safe and effective in relation to the stimulation of stem cells formation in comparison with the monopreparation candesartan cilexetil.

Key words: cardiovascular disease, candesartan cilexetil, resveratrol, heart mass, stem cells with CD117, physical activity.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — это заболевания, обусловленные нарушением нормального функционирования сердца и сосудов. Они являются самыми распространенными и опасными болезнями. В настоящее время ССЗ стали основной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. около 23,6 млн человек умрут от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые по прогнозам останутся единственными основными причинами смерти [1].

В Республике Беларусь в течение последних 15-ти лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения ССЗ. Так, с 2000 по 2011 гг. их частота возросла почти в два раза, причем лидирующими являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни. Также растут смертность и инвалидность жителей республики от болезней системы кровообращения [2].

В связи с этим важным является изучение и разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения ССЗ. Также требуется создание более эффективных и безопасных лекарственных препаратов и их комбинаций.

В ходе проведения данной работы в качестве активных компонентов были выбраны субстанции экстракта горца (ресвератрол) и кандесартана. Кандесартан цилексетил является антагонистом рецепторов ангиотензина II и применяется в качестве антигипертензивного средства длительного действия, которое способствует улучшению работы сердечной мышцы. Известно, что кандесартан повышает выносливость при физических нагрузках у людей, страдающих гипертензией [3]. Однако средства на основе кандесартана обладают рядом побочных эффектов со стороны центральной нервной сис-

темы: отмечается головокружение, слабость, головная боль. Также показано, что высокие дозы кандесартана угнетают процессы формирования отдельных субпопуляций клеток в костном мозге [4]. В связи с этим были изучены композиции кандесартана с более безопасным ресвератролом с целью снижения токсического воздействия первого на организм.

Ресвератрол является эффективным природным антиоксидантом. В экспериментах с мышами и крысами были выявлены противоопухолевые, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови, кардиопротекторные и другие положительные эффекты ресвератрола. Важным является то, что данный антиоксидант снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также уменьшает общий уровень холестерина [5–8].

В связи с этим мы исследовали влияние ресвератрола и кандесартана цилексетила в различных дозировках и комбинациях на мобилизацию стволовых клеток в костном мозге и периферической крови, а также на массу сердца и двигательную активность мышей, как возможное следствие действия данного комплекса против влияния монопрепарата кандесартана.

Материалы и методы

Для изучения влияния кандесартана и ресвератрола на массу сердца при физических нагрузках были взяты мыши линии Balb/C весом 20–25 г (самцы). Животных разделили на семь групп (по 6 животных). Мыши шести групп подвергались чрезмерным физическим нагрузкам: плаванию с 2 %-ным грузом на выносливость — в течение 2 месяцев, в то время как контрольная группа оставалась интактной. Далее животным 1–5 групп ежедневно вводили кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях в течение 4 недель.

Массу тела животных измеряли взвешиванием на весах настольных циферблатных тип РН-10Ц13У. Весовые индексы сердца рассчитывались как отношение массы органа к массе тела животных в день выведения мышей из эксперимента:

$$ОКМ = \frac{A}{B} \times 1000,$$

где: ОКМ — относительный коэффициент массы органа; A — масса органа; B — масса тела.

Для дальнейшего проведения работы были взяты мыши линии С57В1/6 (самцы) массой 20–25 г, которых разделили на шесть групп по 6 животных в каждой. Животным пяти групп вводили кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях в течение 6 недель, в то время как мыши контрольной группы получали раствор 1 процентного крахмала. После перерыва проводилось повторное введение изучаемых комбинаций в течение 1 недели. Двигательную активность анализировали на приборе «Opto-Varimex» дважды: после длительного и кратковременного введения.

С помощью проточной цитометрии (Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США) в костном мозге и периферической крови экспериментальных животных изучали количество клеток с фенотипом CD117. Выделение «гейтов» клеток для анализа осуществляли по параметрам прямого и углового светорассеяния (FSC vs SSC), в смешанных линейно-логарифмических режимах (SSC vs FL1, FL2, FL3) или только с применением параметров флуоресценции с логарифмическим усилением сигнала (log/log). В каждом образце проводили сбор не менее 10 тыс. событий. Применяли коммерческие моноклональные ан-

титела («Beckman Coulter», США). Исследования проводились с одноцветными метками.

Полученные результаты анализировались с помощью программы Excel (использовали t -критерий Стьюдента с учетом дисперсии Фишера и нормальности распределения).

Результаты и их обсуждение

В настоящее время учеными во всем мире ставится задача разработки новых подходов лечения ряда заболеваний, в том числе и ССЗ. Широко изучаются различные комбинации веществ для создания лекарств, обладающих большей безопасностью и эффективностью по сравнению с имеющимися монопрепаратами. Так, в Российской Федерации изучаются такие фармацевтические композиции с ресвератролом, как комбинация ресвератрола и симвастатина (гипохолестеринемическое действие), ресвератрола с эналаприлом (остеопротективное действие), ресвератрола с лозартаном (эндотелио- и кардиопротективное действие) [9–11].

Оценка относительной (к весу тела) массы органов животных представляет собой объективный показатель, отражающий в определенной степени физиологическое состояние организма. Абсолютные и относительные массы органов тела нередко изменяются под воздействием ряда внешних факторов.

В исследовании дана оценка относительной массы сердца, поскольку изменение сердца может указывать на отдаленные патологические процессы. У групп, получавших комбинации кандесартана с высокими дозами ресвератрола, ОКМ был достоверно выше по сравнению с контролем 1 (таблица 1). Возможно, такое изменение ОКМ связано с физическими нагрузками [12, 13].

Таблица 1 — Результаты подсчета ОКМ сердца у мышей линии Balb/C, получавших кандесартан и ресвератрол в различных комбинациях и дозировках

Группы	m тела	m сердца	ОКМ
Контроль 1	30,68 ± 1,08	1,20 ± 0,01	6,50 ± 0,18
Контроль 2 (плавал)	27,80 ± 1,05	0,20 ± 0,02	7,16 ± 0,46
Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	30,61 ± 0,97	0,20 ± 0,01	6,42 ± 0,29
Гр. 2 (кандесартан 1,5 мг/кг)	28,47 ± 0,42	0,24 ± 0,04	8,45 ± 1,26
Гр. 3 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	29,97 ± 0,68	0,21 ± 0,01	7,09 ± 0,49
Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 30 мг/кг)	27,51 ± 0,34	0,21 ± 0,01	7,62 ± 0,42*
Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	30,26 ± 0,87	0,24 ± 0,01	8,04 ± 0,37*

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой 1 ($P < 0,05$)

Также нами было установлено на мышах линии С57В1/6, что введение изучаемых субстанций в различных дозировках и комбинациях в норме (без физических нагрузок) не приводит к изменению массы сердца у экспериментальных животных. Так, у животных, получавших кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 10 мг/кг, ОКМ составил $6,91 \pm 0,56$, при введении комбинации кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 50 мг/кг исследуемый показатель был $6,73 \pm 0,35$, в то время как у контроля ОКМ

составил $6,78 \pm 0,43$. Так как людям с хронической сердечной недостаточностью не показаны физические нагрузки, не следует рекомендовать изучаемую комбинацию кандесартана и ресвератрола в высоких дозировках при таких нагрузках. Комплекс сартана и ресвератрола в низкой дозе является более безопасным.

В ходе выполнения работы изучили влияние кандесартана и ресвератрола на двигательную активность лабораторных мышей линии С57В1/6. Полученные данные представлены в таблицах 2

и 3. Показано, что на фоне длительного и кратковременного введения кандесартана в дозах 3 и 1,5 мг/кг происходит уменьшение расстояния, пройденного животным, времени, затраченного на передвижение, и уменьшение количества передвижений. Также наблюдалось увеличение времени, проведенного в покое.

При введении группам животных комплекса кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 1 и 50 мг/кг основные оцени-

ваемые параметры двигательной активности соответствовали таковым контрольной группы. Так, на фоне длительного введения данных комбинаций наблюдалось увеличение расстояния, пройденного животным, увеличение времени, которое потребовалось на передвижения, снижение времени, проведенного в покое. У групп 3–5 наблюдалось восстановление показателя, характеризующего количество передвижений (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты анализа двигательной активности мышей линии C57Bl/6 после длительного введения кандесартана и ресвератрола

Группа	DT, %	RT, %	ST, %	AT, %	BSM, %	AC, %
Контроль	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	87,40	108,27	102,22	92,77	100,45	93,63
Гр. 2 (кандесартан 1,5 мг/кг)	82,81	122,70	100,06	85,70	98,91	84,28
Гр. 3 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 1 мг/кг)	115,58	96,17	92,96	108,82	99,05	116,56
Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	95,50	105,63	100,15	96,32	101,87	98,84
Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	100,13	83,63	107,70	103,20	103,86	101,55

Примечание. DT — расстояние, пройденное животным, см; RT — время, проведенное в покое; ST — груминг; AT — время, затраченное на передвижение; BSM — количество актов груминга; AC — количество передвижений.

Таблица 3 — Результаты анализа двигательной активности мышей линии C57Bl/6 после кратковременного введения кандесартана и ресвератрола

Группа	DT, %	RT, %	ST, %	AT, %	BSM, %	AC, %
Контроль	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	94,41	113,58	98,61	90,20	93,43	72,69
Гр. 2 (кандесартан 1,5 мг/кг)	96,16	110,05	96,70	95,27	96,39	81,65
Гр. 3 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 1 мг/кг)	125,64	100,04	90,91	110,08	95,67	94,83
Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	97,85	108,07	94,93	98,89	100,17	89,17
Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	120,61	79,80	98,00	119,11	103,18	117,92

На фоне введения кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 1 и 50 мг/кг в течение 1 недели также происходило увеличение расстояния, пройденного животным, времени, которое потребовалось на передвижения. У группы, получавшей кандесартан и высокую дозу ресвератрола, уменьшался показатель, характеризующий время, проведенное в покое, и увеличивался параметр, описывающий количество передвижений (таблица 3).

Таким образом, показано, что кандесартан циклосетил приводит к снижению двигательной активности у мышей линии C57Bl/6. Введение данного препарата в комплексе с ресвератролом восстанавливает основные параметры, используемые для характеристики двига-

тельной активности, что позволяет говорить о протективных свойствах антиоксиданта.

В ходе дальнейшего выполнения эксперимента был проведен анализ количества стволовых клеток в костном мозге и в крови опытных мышей линии C57Bl/6. Полученные данные представлены в таблице 4. Показано, что введение мышам кандесартана в высокой дозе (группа 1) привело к увеличению количества стволовых клеток как в костном мозге, так и в периферической крови по сравнению с контрольными показателями ($P < 0,05$). В то время как низкая доза данного препарата, а также комбинация с ресвератролом в дозе 1 мг/кг не оказывали влияние на изменение числа стволовых клеток в костном мозге, однако достоверно увеличивали количество клеток с CD117 в крови.

Таблица 4 — Количество стволовых клеток CD117 в костном мозге и периферической крови мышей линии C57Bl/6

Группа	Количество стволовых клеток в костном мозге, %	Количество стволовых клеток в крови, %
Контроль	100	100
Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	200,25*	234,36*
Гр. 2 (кандесартан 1,5 мг/кг)	91,76	136,93*
Гр. 3 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 1 мг/кг)	102,57	151,36*
Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	208,78*	245,64*
Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	219,77*	287,79*

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$)

В ходе исследования было установлено, что совместное введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 и 50 мг/кг приводит к значительному увеличению числа стволовых клеток по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Так, количество клеток CD117 в костном мозге у группы 4 было 208,78 %, у группы 5 — 219,77 %, в то время как в контроле составило 100 %. Подсчет числа стволовых клеток в периферической крови данных животных показал, что введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 10 мг/кг увеличивает количество клеток с CD117 (245,64 %) по сравнению с контролем (100 %). Число изучаемых клеток в крови мышей группы 5 составило 287,79 % ($P < 0,05$).

Таким образом, при совместном введении мышам кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг происходит значительное увеличение количества стволовых клеток как в костном мозге животных, так и в крови, причем изучаемые показатели соответствуют таковым группы 1, которая получала кандесартан в дозе 3 мг/кг.

Заключение

В результате изучения комплекса кандесартана цилексетила и ресвератрола были получены следующие результаты. Показано, что кандесартан в низкой и высокой дозах приводит к снижению двигательной активности у мышей линии C57Bl/6. При совместном введении кандесартана и ресвератрола отмечено снижение побочного эффекта кандесартана цилексетила на организм.

Изучение количества стволовых клеток в костном мозге и в периферической крови мышей линии C57Bl/6 показало, что кандесартан в высокой дозе стимулирует образование клеток с CD117. Низкая доза сартана, а также его комбинация с ресвератролом в дозе 1 мг/кг не оказывают влияние на изменение числа исследуемых клеток в костном мозге экспериментальных животных. Введение же кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 и 50 мг/кг привело к значительному увеличению

количества стволовых клеток в костном мозге и периферической крови.

Таким образом, новая комбинация препаратов, в которой снижена доза кандесартана за счет добавления антиоксиданта ресвератрола, эффективна в отношении мобилизации стволовых клеток, а также является более безопасной по сравнению с монопрепаратом кандесартаном цилексетилом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index/html>. — Дата доступа: 26.01.2013.
- 19 апреля — День профилактики болезней сердца [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: www.28gp.by/index.php?page=edz12_hd. — Дата доступа: 26.01.2013.
- De Rosa, M. L. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial / M. L. De Rosa, M. Chiariello // *J Clin Hypertens*. — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 192–200.
- Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats / I. Naeshiro [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 354, № 2/3. — P. 179–187.
- Ресвератрол — ресвератрол для сердца [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol_dlja_serdcia/0-17. — Дата доступа: 16.10.2012.
- Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jang [et al.] // *Science*. — 1997. — Vol. 275, № 5297. — P. 218–220.
- Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease / S. Karuppagounder [et al.] // *Neurochem. Int.* — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 111–118.
- Wu, J. M. Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/ targets in cultured cells and animal tissues / J. M. Wu, Tze-chen Hsieh, Z. Wang // *Am J Cardiovasc Dis.* — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 38–47.
- Тимошенко, Е. Ю. Разработка состава модельной смеси для получения препарата с гиполипидемическим действием / Е. Ю. Тимошенко, Д. И. Писарев, О. В. Воронкова // *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. — 2010. — № 22 (93). — С. 32–36.
- Файтельсон, А. В. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза комбинацией ресвератрола с эналаприлом / А. В. Файтельсон // *Научные ведомости. Серия медицина. Фармация*. — 2012. — № 4 (123). — С. 239–244.
- К вопросу фармакологической коррекции гипострогенизированной эндотелиальной дисфункции / М. В. Корокин [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. — 2008. — № 1. — С. 31–35.
- Effects of *Nigella sativa* supplementation for one month on cardiac reserve in rats / T. Yar [et al.] // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 141–148.
- Действие эпигаллокатехин-3-галлата в условиях физической нагрузки у крыс линий WKY и SHR / М. В. Ковалева [и др.] // *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біял. навук*. — 2012. — № 4. — С. 66–70.

Поступила 06.02.2013

УДК: 616.839-008-053.6:611.018.74

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ

К. У. Вильчук

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск

У 80 % детей с пиелонефритами ($n = 80$) выявлена дисфункция эндотелия, которая сопровождалась снижением эндотелий-зависимой вазодилатации на фоне повышения уровня гомоцистеина и активности оксидативного стресса.

Ключевые слова: пиелонефрит, дети, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, оксидативный стресс.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN AND OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF THE ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

K. U. Vilchuk

Republican Research Center «Mother and Child», Minsk

80 per cent children with pyelonephritis ($n = 80$) revealed the endothelium dysfunction accompanied by a decrease of the endothelium-dependent vasodilation, associated with an increase in the homocysteine level and oxidative stress.

Kew words: pyelonephritis, children, endothelium dysfunction, homocysteine, oxidative stress.

Введение

Высокая зависимость функционирования почек от кровотока в норме и при патологических процессах (гломерулонефриты, микробно-воспалительные заболевания) определяет актуальность поиска новых факторов, влияющих на состояние эндотелия сосудов у данной категории детей.

В последнее время в научной литературе сохраняется повышенный интерес к изучению роли гомоцистеина и окислительного стресса в патогенезе зависимых от эндотелия системных нарушений гемодинамики при АГ и ИБС [2, 4, 5, 7, 15].

Гомоцистеин образуется при деметилировании метионина. Метионин — незаменимая аминокислота, присутствующая в высоких концентрациях в животных белках. Гомоцистеин в организме человека также образуется в результате биологического преобразования креатинина из креатина, что объясняет повышение его уровня при хронической почечной недостаточности [15]. Причина гипергомоцистеинемии при ХПН объясняется нарушением почечного или внепочечного метаболизма и опосредована ретенцией уремических токсинов.

Что касается последствий высоких уровней гомоцистеина у больных с ХПН, то они многолики и связаны с механизмом токсического действия гомоцистеина.

Полагают, что высокий уровень в плазме гомоцистеина является фактором риска дисфункции эндотелия, атеросклероза и повышенной частоты тромбозов, хотя механизм этих явлений неизвестен [15].

Гомоцистеин находится в плазме в свободной форме и в связи с белком. Нормальная концентрация гомоцистеина в плазме у взрослых здоровых людей составляет 16 мкмоль/л.

Гомоцистеин опасен для клеток, потому что он вызывает оксидативный стресс (посредством продукции реакционно-способных разновидностей кислорода). Он связывается с оксидом азота (NO), образуя гомоцистеинилированные белки, или ведет к аккумуляции своего предшественника S-аденозилгомоцистеина — мощного ингибитора биологического метилирования. Макромолекулярное гипометилирование — нередкая особенность при ХПН и уремии с возможными функциональными последствиями [15].

Окислительный (оксидативный) «стресс» в настоящее время отнесен к важным факторам патогенеза хронического гломерулонефрита, пиелонефрита, а также почечной недостаточности и у взрослых [10, 11, 12], и у детей [3, 6, 13]. Это обусловлено как теоретическими предпосылками, обнаружением и идентификацией большого количества клеток, медиаторов

и ферментов, участвующих в ответных реакциях организма на повреждение, так и практической значимостью проблемы.

Предполагается, что на изменение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у детей с пиелонефритами могут оказывать влияние аминокислота гомоцистеин и продукты окислительного стресса.

Цель работы

Определение роли гомоцистеина и окислительного стресса в патогенезе дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами.

Материалы и методы исследований

Под наблюдением находились 140 детей: 100 детей с пиелонефритами в возрасте от 3 до 18 лет, проходивших стационарное лечение в условиях УЗ «Детская областная клиническая больница», г. Гродно (общая исследуемая группа, основная группа) и 40 практически здоровых детей (контрольная группа, группа сравнения). Основную группу составили 80 детей с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (первая исследуемая группа) и 20 детей с пиелонефритами без дисфункции эндотелия (вторая исследуемая группа). Группы и подгруппы обследованных детей достоверно не различались по возрастному и массо-ростовому показателям.

У всех больных детей в начале и в конце госпитализации осуществлена оценка вазодилатационных свойств эндотелия сосудов в условиях реовазографического исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья на «Реоанализаторе 5А-05» (Украина) путем выполнения теста с реактивной гиперемией и пробы с нитроглицерином по общепринятой методике [9] в модификации [1]. Увеличение пульсового кровотока в предплечье менее 10 % трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия, а увеличение на 19 % и больше после приема нитроглицерина — как сохранение гуанилатциклазного или эндотелий-независимого механизма дилатации сосудов.

У 80 % детей с пиелонефритами на фоне различной активности воспалительного процесса максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзионной пробы был ниже нормы ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении NO-синтазной активности эндотелиоцитов или дисфункции эндотелия сосудов ($p < 0,001$). Нарушения гуанилатциклазного механизма вазодилатации у этих детей отсутствовали.

У всех обследуемых детей с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия (ДЭ) и без нее, изучены функциональное состояние почек, уровень в крови гомоцистеина и продуктов окислительного стресса.

Уровень гомоцистеина в сыворотке определяли иммуноферментным анализом с использованием диагностических наборов для

его определения на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «ТЕСАН» [8].

Активность окислительных процессов у детей оценивали по концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови.

В качестве маркеров окислительного стресса использовали концентрацию диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и α -токоферола в плазме крови путем применения общепринятых методов на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» [14].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов непараметрической статистики.

Результаты исследований и их обсуждение

По результатам теста с реактивной гиперемией установлено (рисунок 1), что у детей основной группы с пиелонефритами на фоне различной активности воспалительного процесса максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых двух минутах после окклюзии был ниже ($7,3 \pm 4,80 \%$), чем у здоровых детей ($19,9 \pm 4,46 \%$, $p < 0,001$), свидетельствуя о дисфункции эндотелия. Прирост пульсового кровотока в предплечье после приема нитроглицерина у детей обеих групп соответствовал нормативным данным.

Показано, что в основной группе 80 % пациентов с пиелонефритами (1-я опытная группа, $n = 80$) имеют патологически низкие значения максимального пульсового кровотока ($5,2 \pm 2,35 \%$), а у 20 % детей (2-я опытная группа, $n = 20$) они оказались выше ($15,4 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$) (рисунок 1).

Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье у детей с пиелонефритами 1-й опытной группы был ниже ($p < 0,001$), а во 2-й опытной группе не отличался ($p > 0,05$) от значений в контрольной группе (рисунок 1).

Содержание гомоцистеина в крови у детей с дисфункцией эндотелия составило $10,56 \pm 3,51$ мМ/л, что превышает его значение в контрольной группе ($8,11 \pm 1,60$ мМ/л, $p < 0,01$) и в группе больных без дисфункции эндотелия ($8,25 \pm 2,29$ мМ/л, $p < 0,05$), (рисунок 2).

Уровень гомоцистеина в общей опытной группе также оказался выше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

В группе больных с дисфункцией эндотелия выявлена отрицательная корреляционная зависимость (по критерию Spearman Rank) между максимальным пульсовым кровотоком и содержанием гомоцистеина в крови ($R = -0,19$, $p < 0,03$).

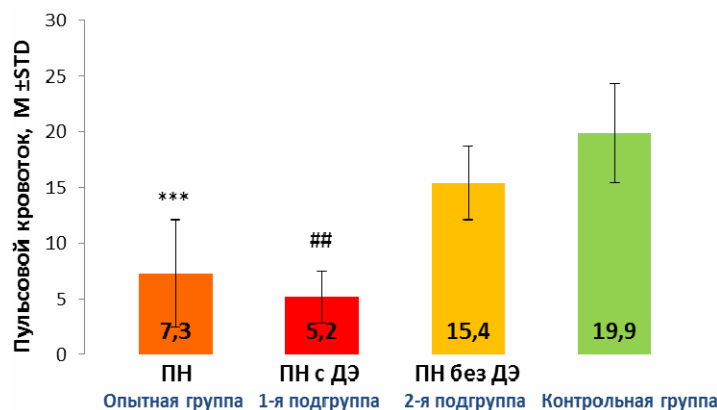


Рисунок 1 — Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)
 Примечание. *** различия опытной и контрольной групп с вероятностью ошибки $p < 0,001$;
 ## различия 1-й подгруппы с контрольной группой с вероятностью ошибки $p < 0,01$.

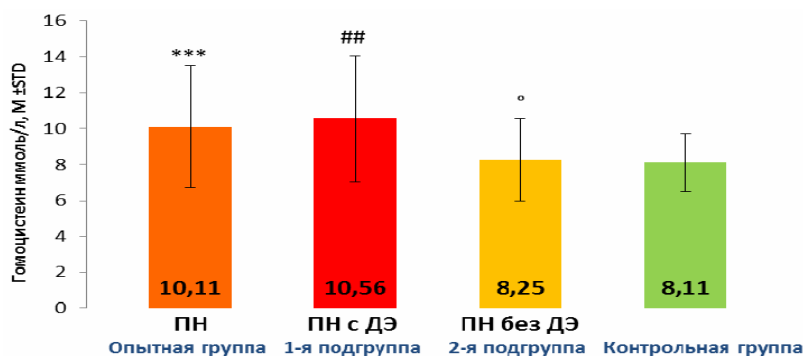


Рисунок 2 — Концентрация гомоцистеина в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)
 Примечание: см. рисунок 1.

У детей с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, отмечено увеличение (по сравнению с контролем) в крови уровня ДК до $5,17 \pm 1,66$ нМ/мл ($1,45 \pm 0,64$ нМ/мл, $p < 0,01$) (рисунок 3), ОШ — до $198,4 \pm$

$143,1$ ЕД/мл ($135,0 \pm 16,7$ ЕД/мл, $p < 0,01$) (рисунок 4) и снижение одного из основных факторов антиоксидантной защиты — α -токоферола до $17,7 \pm 2,27$ нМ/л ($21,8 \pm 2,98$ нМ/л, $p < 0,01$) (рисунок 5).

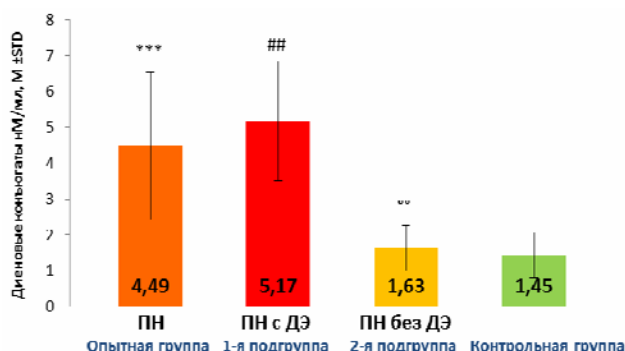


Рисунок 3 — Уровень диеновых конъюгатов в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Примечание: см. рисунок 1

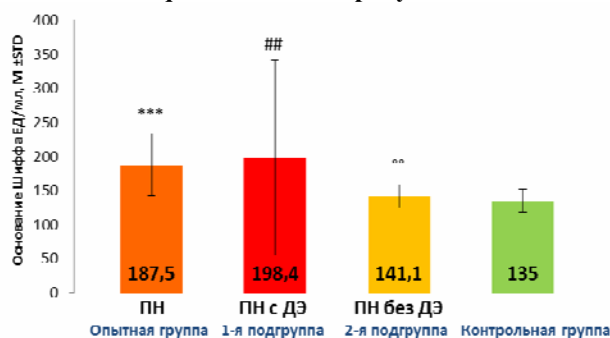


Рисунок 4 — Уровень оснований Шиффа в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Примечание: см. рисунок 1

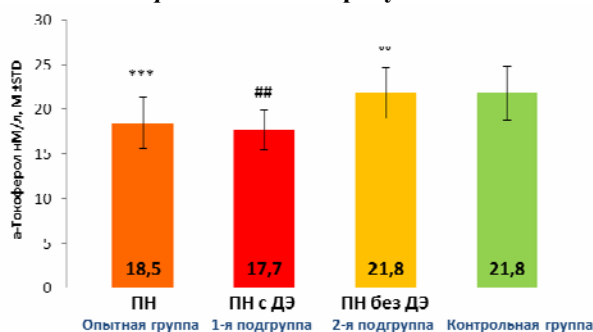


Рисунок 5 — Уровень α -токоферола в крови у пациентов с пиелонефритами (ПН) с дисфункцией эндотелия (ДЭ)

Примечание: смотри рисунок 1

У детей с пиелонефритами без дисфункции эндотелия концентрация продуктов перекисного окисления липидов и α -токоферола не отличалась от значений в контрольной группе ($p > 0,05$).

Кроме этого, в группе больных с дисфункцией эндотелия выявлены корреляционные зависимости (по критерию Spearman Rank) между максимальным пульсовым кровотоком с содержанием диеновых конъюгатов ($R = -0,57$, $p < 0,001$), оснований Шиффа в крови ($R = -0,67$, $p < 0,001$), α -токоферола в крови ($R = 0,75$, $p < 0,001$).

Повышение в крови продуктов перекисного окисления липидов и снижение уровня естественного антиоксиданта α -токоферола отражает наличие окислительного стресса как патогенетического фактора возникновения дисфункции эндотелия сосудов у детей с пиелонефритами.

Полученные данные показывают, что в патогенезе микробно-воспалительных процессов в ткани почек важную роль играют повышенное содержание гомоцистеина и продуктов перекисного окисления липидов, а также снижение

уровня антиоксиданта α -токоферола в плазме крови, что сопровождается повышенной десквамацией эндотелиальных клеток и сниженным образованием в эндотелии оксида азота.

Как известно, источниками образования активных форм кислорода при заболеваниях инфекционно-воспалительной природы являются преимущественно лейкоциты, повышенное скопление которых отмечается в зоне повреждения. Наряду с «дыхательным взрывом» в лейкоцитах возможно повышенное образование активных форм кислорода в реакции образования простагландинов, катехоламинов, а также в результате повышения восстановленности дыхательной цепи митохондрий из-за несоответствия доноров и акцепторов электронов вследствие местных расстройств микроциркуляции в тканях при воспалении. Вследствие активации индуцибельной NO-синтазы в макрофагах и образования в них избыточных количеств NO возникают условия для наработки пероксинитрита — мощного прооксиданта, индуктора нитрозативного стресса.

Таким образом, у преобладающей группы детей с пиелонефритами имеет место снижение образования NO эндотелием. Это приводит к выраженной периферической вазоконстрикции и гипоперфузии тканей и может вносить дополнительный вклад в патогенез нарушений системной и местной гемодинамики при пиелонефритах.

Заключение

Впервые установлено, что в крови у пациентов с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, увеличена концентрация гомоцистеина ($p < 0,01$), диеновых конъюгатов ($p < 0,01$), оснований Шиффа ($p < 0,01$) и снижено содержание α -токоферола ($p < 0,01$).

Предполагается, что выявленные изменения у детей с пиелонефритами, ослабляют потенциал процессов функциональной и морфологической устойчивости эндотелия сосудов и приводят к декомпенсации механизмов регуляции тонуса сосудов. Это, в свою очередь, приводит к замедлению процессов элиминации микрорфлоры из организма, увеличивает затраты на

лечение и ухудшает качество жизни пациентов. Комплексное изучение причин, приводящих к развитию дисфункции эндотелия, свидетельствует о различной степени выраженности про- и антиоксидантного равновесия и содержания в крови гомоцистеина у детей с пиелонефритами. Это позволяет наметить новые пути профилактики и патогенетической коррекции дисфункции эндотелия при изучаемой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: метод. рекомендации / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович. — Гродно, 2001. — 19 с.
2. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. — М., 1998. — № 7. — С. 43–51.
3. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов [и др.]. — Киев: книга плюс, 2002. — С. 133–135.
4. Мухин, Н. А. Гипергомоцистенемия как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин. — Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 13.
5. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции / Г. И. Сидоренко. — Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 56–59.
6. Показатели гомеостаза и функциональное состояние ферментов антиоксидантной защиты при хроническом пиелонефрите / В. Е. Цветчих [и др.] // Урология. — 2000. — № 3. — С. 13–15.
7. Харджан, К. Дж. Новые факторы риска развития ишемической болезни сердца: гипертрофия левого желудочка, повышение в крови уровня гомоцистеина, липопротеина (А), триглицеридов или фибриногена, окислительный стресс / К. Дж. Харджан // Междунар. журнал медицинской практики. — 2001. — № 4.
8. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults / M. F. Bellamy [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — № 18. — P. 1848–1852.
9. Celermajer, D. S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
10. Klahr, S. Oxygen radicals and renal diseases / S. Klahr // Miner. electrolyte metab. — 1997. — Vol. 23(3–6). — P. 140–143.
11. The effects of oxidative stress in urinary tract infection / E. B. Kurutas [et al.] // Mediators Inflamm. — 2005. — Vol. 4. — P. 242–244.
12. Palmer, R. M. J. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils: release and interaction with superoxide anion / R. M. J. Palmer, S. Moncada // Biochem. J. — 1989. — Vol. 261. — P. 293–296.
13. Pavlova, E. L. Oxidative stress in children with kidney disease / E. L. Pavlova, M. I. Liliva, V. M. Savov // Pediatr. Nephrol. — 2005. — Vol. 20 (11). — P. 1599–1604.
14. Rice-Evans, C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons // Elsevier. — 1991. — P. 291.
15. Zgharam, I. M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The Eur. Conc. Act. Rep. / I. M. Zgharam, L. E. Daly, H. M. Refsum // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 1775–1781.

Поступила 28.02.2013

УДК [612.017.1:616.2-053.4]:616-076.5:[615.37:616-036.66]-071

ДИНАМИКА ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ В ПЕРИОДЕ РЕМИССИИ

¹С. В. Зыблева, ²П. Д. Новиков

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Витебский государственный медицинский университет

Цель: оценка иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, имеющих различные ведущие клинические проявления, в динамике на фоне проведения иммунореабилитации.

Материалы и методы. Исследованы субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии на основе моноклональных антител (CD3, CD8, CD11a, CD18, CD19, CD28, CD154, LPS), а также иммуноглобулины G, M, A, E турбодиметрическим методом у 78 детей в возрасте 2–6 лет из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, распределенных на подгруппы в зависимости от клинических вариантов острых респираторных инфекций. Все исследования были проведены трехкратно: до проведения иммунореабилитации, через 10 дней и через 2 месяца после курса иммунореабилитации.

Результаты. Было выявлено повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих CD18⁺ рецепторы во всех клинических подгруппах и CD11a⁺ в подгруппах с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, протекающих без осложнений и с осложнениями со стороны ЛОР-органов. Снижение липополисахаридсвязывающей активности лимфоцитов была отмечена в группах с осложненным со стороны ЛОР-органов (LPS⁺CD19⁺) и органов бронхо-легочной системы (LPS⁺CD19⁺, LPS⁺CD3⁺) течением острых респираторных инфекций, а снижение CD154⁺ субпопуляции лимфоцитов — в группе с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, протекающих без осложнений. Проведение иммунореабилитации в период ремиссии положительно повлияло на иммунологические характеристики пациентов из группы часто и длительно болеющих: повышение уровня LPS⁺ и CD154⁺ лимфоцитов и уменьшение избыточной активации иммунной системы в виде снижения избыточной экспрессии рецепторов адгезии CD11a⁺ и CD18⁺ на нейтрофилах.

Заключение. Выявленные изменения могут служить критерием формирования групп риска рецидивов острых респираторных инфекций, протекающих с осложнениями со стороны ЛОР-органов и органов бронхо-легочной системы, а также обосновывают необходимость проведения иммунореабилитации и дальнейшего лабораторного мониторинга в данной группе пациентов.

Ключевые слова: частые респираторные заболевания, дети, иммунный статус, иммунореабилитация.

THE DYNAMICS OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DURING IMMUNE REHABILITATION IN REMISSION

¹S. V. Zybleva, ²P. D. Novikov

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
²Vitebsk State Medical University

Objective: to assess the immune status of children who frequently and continuously suffer from recurrent respiratory tract infections with diverse clinical manifestations in dynamics in the course of immune rehabilitation.

Materials and methods. Neutrophil and lymphocyte subpopulations of peripheral blood were studied by flow cytometry method based on monoclonal antibodies (CD3, CD8, CD11a, CD18, CD19, CD28, CD154, LPS) as well as G, M, A, E immunoglobulins of peripheral blood were studied by turbodimetric method in 78 children aged 2–6. The group of the children included those who frequently and chronically suffered from respiratory infections. They were distributed into 3 groups according to the clinical variants of acute respiratory infections. All the studies were performed three times: before the immune rehabilitation, 10 days later and 2 months later after the course of the immune rehabilitation.

Results. The study detected an increase in the relative number of neutrophils expressing CD18⁺ receptor in all the clinical subgroups and CD11a⁺ receptor in the subgroups with recurrent upper respiratory tract infections without complications and with ENT complications. The groups with ENT (LPS⁺CD19⁺) and bronchopulmonary complications (LPS⁺CD19⁺, LPS⁺CD3⁺) observed reduction of the lipopolysaccharide-binding activity of lymphocytes. The group with recurrent upper respiratory tract infections without complications observed reduction of CD154⁺-subpopulation of lymphocytes. The immune rehabilitation performed in remission brought positive effect on the immunological characteristics of the patients from the group of frequently and chronically infected: increased LPS⁺ and CD154⁺ lymphocyte level and decreased excessive activation of the immune system in the form of lower overexpression of adhesion CD11a⁺ and CD18⁺ receptors on neutrophils.

Conclusion. The detected changes can serve as a criterion of forming risk groups of relapse cases of acute upper respiratory tract infections with ENT and bronchopulmonary complications as well as justify the need for further immune rehabilitation and laboratory monitoring in this group of the patients.

Key words: recurrent respiratory infections, children, immune status, immune rehabilitation.

Введение

При рецидивирующих респираторных заболеваниях взаимосвязи между иммунитетом и инфекцией довольно сложные: инфекция может быть как причиной иммунной недостаточности, так и ее следствием. Изучение причинно-следственных взаимоотношений в системе «клинические маркеры иммунной недостаточности — иммунные показатели» является весьма актуальной задачей [1, 2].

Очень важно, что характерные сдвиги, полученные при изучении иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, многими авторами регистрировались как во время обострения, так и на стадии ремиссии [2, 3, 4]. Это свидетельствовало не о транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а о стабильности сдвигов, связанных с частыми респираторными инфекциями, и подтверждает

необходимость особого внимания врачей к этой группе, как к группе риска в формировании самой разнообразной патологии, и прежде всего, хронических воспалительных заболеваний. В связи с этим в комплекс медицинской реабилитации часто болеющих детей необходимо включать помимо рационального режима дня и питания, закаливания, общеукрепляющей и лечебной физкультуры также лечебно-профилактические средства, направленные на нормализацию функций иммунной системы [5]. Под иммунореабилитацией подразумевается полное восстановление способности иммунной системы осуществлять защитные и регуляторные функции, то есть приведение показателей иммунной системы до исходного нормального уровня и ликвидация клинических проявлений иммунопатологии [5]. С этой целью рекомендуется назначение иммуностимулирующих препаратов микробного происхождения или их синтетических аналогов: бактериальные лизаты (бронхомунал, ИРС-19, имудон), комбинированные иммунокорректоры, содержащие антигены (рибомунил), синтетические препараты (ликопид), индукторы интерферона (циклоферон), препараты рекомбинантного $\alpha 2$ -интерферона (виферон), иммуностимулирующие препараты (гепон, полиоксидоний).

Цель работы

Оценка иммунного статуса детей из группы часто и длительно болеющих с рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей, имеющих различные ведущие клинические проявления, в динамике на фоне проведения иммунореабилитации.

Материалы и методы

Исследованы субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови у 98 детей: 78 детей в возрасте 2–6 лет из группы часто и длительно болеющих (ЧДБ) и 20 здоровых детей. К группе часто и длительно болеющих были отнесены дети, перенесшие в течение календарного года 6 и более эпизода острых респираторных инфекций. Пациенты наблюдались в периоде ремиссии по основному и сопутствующим заболеваниям.

Все дети, в зависимости от ведущих клинических вариантов острых респираторных инфекций, были распределены на 3 подгруппы, условно названных ЧДБ1 (рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей (ВДП): ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02), $n = 29$, ЧДБ2 (дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65-67), $n = 24$, ЧДБ3 (дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место, по крайней мере, 2 заболевания с поражением органов бронхо-

легочной системы: (ларинго) трахеит, бронхит или пневмония (соответственно, J.04, J.15, J.20), $n = 25$. Группу сравнения составили 20 здоровых детей, болеющих респираторными инфекциями не чаще 4 раз в году и, не болевшие, по данным анамнеза и формы 112У «История развития ребёнка», в течение месяца до обследования острыми инфекционными заболеваниями. Получены информированные согласия от родителей на проведение обследований.

Материалом для исследования служили клетки периферической крови и сыворотка крови.

Определение иммунофенотипа лейкоцитов и лимфоцитов проводилось на основе моноклональных антител (МКАТ) фирмы «Beckman Coulter», Франция, к CD3 (Fitc), CD8 (PC-5, PE), CD11a (PE), CD18 (Fitc), CD19 (Fitc), CD28 (PC-5), CD154 (PE), фирмы «Sigma» LPS (Fitc) с использованием проточного цитофлуориметра «PAS» (производства фирмы «Partec», Германия) с применением двух- и трехпараметрического анализа, согласно инструкции производителя. Определение в сыворотке крови иммуноглобулинов G, M, A, E проводилось турбодиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Architect c8000» («Abbott», США). Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica», 6.0. При оценке полученных данных использовались непараметрические методы вариационной статистики (описательная статистика, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Числовые значения в таблицах представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

С целью сравнения групп по полу проводился анализ таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимых различий по этому показателю между группами ($p = 0,43$) не выявлено. Полученные результаты указывают на сопоставимость групп по полу, что позволяет проводить дальнейший анализ данных.

Курс иммунореабилитации детей из группы ЧДБ проводился в отделении «Имунопатология и аллергология» ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» и включал диетотерапию, режим, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, физиолечение (биоэлектрон, КВЧ), санацию носоглотки, иммунотерапию, одним из представленных препаратов по следующим схемам: виферон-1 по 1 свече 2 раза в день 10 дней, ликопид по 1 мг 1 раз в день 10 дней, полиоксидоний в дозе 15 мг/кг 1 раз в день через день 10 дней. Выписка проводилась по окончании курса иммунореабилитации. Побочных эффектов на фоне проводимого лечения не отмечено.

Результаты и обсуждения

На основании представленных данных, проведена оценка выявленных изменений иммунограмм у детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, имеющих различные ведущие клинические проявления. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из данных таблицы 1, в группе пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) было выявлено статистически значимо более низкий уровень относительного ($Z = -3,1$; $p = 0,002$) и абсолютного ($Z = -2,88$; $p = 0,003$) количества $CD154^+$ ($CD40L$), чем в группе сравнения.

Таблица 1 — Показатели относительного содержания субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и группы сравнения (Me[LQ/UQ] в %)

Наименование показателя	Основная группа (ЧДБ) (n = 78)				Контрольная группа (n = 20)
	подгруппы	до иммуно-реабилитации	через 10 дней после иммуно-реабилитации	через 2 месяца после иммуно-реабилитации	
CD154 ⁺	ЧДБ1, n = 29	4,40 [1,9–9,2]*	6,15 [3,6–14,3]	10,2 [5,8–15,4]**	6,3 [3,2–12,9]
	ЧДБ2, n = 24	6,3 [3,2–12,9]	7,2 [4,8–12,6]	8,25 [5,0–16,95]	
	ЧДБ3, n = 25	6,5 [2,8–12,7]	5,1 [2,4–9,9]	5,4 [1,8–17,5]	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD28 ⁺	ЧДБ1, n = 29	28,8 [26,0–32,8]*	28,3 [25,4–32,9]*	26,1 [22,8–30,4]	23,8 [17,5–30,8]
	ЧДБ2, n = 24	29,2 [24,8–34,4]*	26,2 [24,1–30,4]	24,2 [22,6–28,9]**	
	ЧДБ3, n = 25	27,2 [23,0–33,7]	26,6 [20,8–31,6]	24,5 [22,6–32,5]	
IgA	ЧДБ1, n = 29	0,82 [0,59–1,23]	0,90 [0,43–1,21]*	0,76 [0,35–1,2]**	0,8 [0,58–1,08]
	ЧДБ2, n = 24	0,83 [0,59–1,31]	0,75 [0,34–1,24]	0,75 [0,4–1,25]	
	ЧДБ3, n = 25	0,93 [0,69–1,32]	0,8 [0,61–1,12]	0,94 [0,58–1,33]	
IgM	ЧДБ1, n = 29	1,02 [0,9–1,44]	0,95 [0,75–1,28]*	1,1 [0,73–1,52]**	1,12 [0,83–1,33]
	ЧДБ2, n = 24	1,01 [0,87–1,32]	0,9 [0,70–1,51]	0,99 [0,83–1,42]	
	ЧДБ3, n = 25	0,93 [0,84–1,56]	1,09 [0,70–1,66]	1,29 [0,89–1,57]	

Примечание. ЧДБ1 — дети с частыми инфекционными заболеваниями ВДП: ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02), ЧДБ2 — дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65–67); ЧДБ3 — дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место по крайней мере 2 заболевания с поражением НДП: (ларинго)трахеит, бронхит или пневмония (соответственно J.04, J.15, J.20); * отличия показателя от контрольной группы с $p < 0,05$; ** отличия показателя от результата до иммунореабилитации с $p < 0,05$; *** отличия показателя от результата через 10 дней после иммунореабилитации с $p < 0,05$

Вследствие дефицита $CD40L$ ($CD154^+$) может быть нарушена и способность В-лимфоцитов к изотипическому переключению классов иммуноглобулинов и способность Т-клеток к дифференцировке в Т-хелперы 1 типа. Более того, отсутствие взаимодействия $CD40$ — $CD40L$ может приводить к преимущественно непрофессиональному представлению антигенов Т-лимфоцитам, так как нарушается экспрессия В-7 молекул на антиген-презентирующих клетках [6, 7].

Через 10 дней и 2 месяца после проведения курса иммунореабилитации данный показатель от уровня у здоровых детей не отличался,

а через 2 месяца как относительное ($Z = 3,6$; $p = 0,000318$), так и абсолютное ($Z = 4,14$; $p = 0,000032$) его количества стали статистически значимо выше исходных. В комплексе в группе пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей увеличение экспрессии $CD154^+$, необходимого для переключения синтеза классов иммуноглобулинов, изменение иммуноглобулинового профиля в сторону увеличения уровня IgA ($Z = 2,18$; $p = 0,029$) и снижение уровня IgM ($Z = 2,27$; $p = 0,023$) через 10 дней после курса иммунореабилитации свидетельствует об улучшении спо-

способности к переключению классов иммуноглобулинов, следующему за связыванием CD40 — CD40L (CD154⁺) (таблица 1).

Среди показателей активации иммунной системы CD3⁺CD8⁺CD28⁺ имел схожие различия с группой сравнения у детей из групп ЧДБ1 и ЧДБ2: отмечалось статистически значимо более высокие величины в исследуемых группах ($z = 2,59$; $p = 0,01$ и $z = 2,32$; $p = 0,02$ соответственно) (таблица 1).

Клиническая значимость определения субпопуляции CD28⁺ Т-клеток состоит в том, что по количеству CD28⁺ Т-лимфоцитов можно предсказать эффективность взаимодействия между Т- и В-клетками при развитии иммунного ответа (продукция антител) на многие тимусзависимые бактериальные и вирусные антигены. Экспрессия CD28 не является статическим процессом, и уровень ее в значительной степени повышается при активации Т-клеток [8]. Избыточная активация субпопуляции CD3⁺CD8⁺CD28⁺ Т-лимфоцитов может свидетель-

ствовать о повышенной супрессии иммунного ответа в группе часто болеющих детей и является необходимым компонентом иммунологического обследования детей из указанной диспансерной группы.

Через 10 дней после проведения курса иммунореабилитации в группе с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) сохранялось прежнее значимое преобладание ($z = 2,33$; $p = 0,019$) над группой сравнения, а в группе ЧДБ2 произошло снижение CD3⁺CD8⁺CD28⁺ до уровня эпизодически болеющих детей. Через 2 месяца после курса иммунореабилитации данный показатель не имел значимых отличий от нормы в обеих указанных группах, что свидетельствует о нормализации активационных процессов в иммунной системе и положительной реакцией на проведенных курс иммунореабилитации.

Интересная динамика отмечалась в изменении показателей адгезии CD11a⁺ и CD18⁺ на нейтрофилах во всех клинических группах (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели относительного содержания субпопуляций нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии CD18⁺ и CD11a⁺, и лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к липополисахариду (LPS⁺), у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и в группе сравнения (Me [LQ/UQ] в %)

Наименование показателя	Основная группа (ЧДБ) (n = 78)				Контрольная группа (n = 20)
	под-группы	до иммуно-реабилитации	через 10 дней после иммуно-реабилитации	через 2 месяца после иммуно-реабилитации	
Нейтрофилы CD18 ⁺	ЧДБ1, n = 29	99,70 [99,5–100,0]*	99,8 [98,7–99,9]*	99,6 [98,9–99,8]*	99,15 [98,8–99,5]
	ЧДБ2, n = 24	99,70 [99,2–99,9]*	99,7 [99,0–99,9]*	99,3 [98,2–99,8]	
	ЧДБ3, n = 25	99,9 [99,6–100,0]*	99,6 [97,2–99,9]	99,3 [98,2–99,9]	
Нейтрофилы CD11a ⁺	ЧДБ1, n = 29	99,60 [99,3–100,0]*	99,25 [98,8–99,8]	99,6 [98,9–99,8]	98,75 [97,9–99,3]
	ЧДБ2, n = 24	99,70 [99,3–100,0]*	99,6 [99,1–99,9]	99,85 [99,1–100]*	
	ЧДБ3, n = 25	99,3 [98,8–100,0]	99,6 [99,1–99,9]	99,6 [99,0–99,8]	
LPS ⁺ CD19 ⁺	ЧДБ1, n = 29	0,25 [0,2–0,4]	0,2 [0,1–0,3]*	0,3 [0,1–0,6]***	0,4 [0,25–0,45]
	ЧДБ2, n = 24	0,2 [0,1–0,4]*	0,4 [0,12–0,75]	0,2 [0,1–0,5]	
	ЧДБ3, n = 25	0,2 [0,1–0,3]*	0,2 [0,2–0,5]	0,2 [0,1–0,4]	
LPS ⁺ CD3 ⁺	ЧДБ1, n = 29	0,8 [0,6–1,3]	0,65 [0,3–1,2]*	0,9 [0,5–1,7]	1,1 [0,9–1,6]
	ЧДБ2, n = 24	0,85 [0,5–1,35]	1,15 [0,55–1,6]	1,05 [0,55–1,75]	
	ЧДБ3, n = 25	0,7 [0,6–1,1]*	1,0 [0,4–1,6]	0,8 [0,6–1,8]	

Примечание. ЧДБ1 — дети с частыми инфекционными заболеваниями ВДП: ринитами, фарингитами (соответственно, J.01, J.02), ЧДБ2 — дети, у которых эпизоды инфекции ВДП протекали с осложнением со стороны ЛОР-органов: синусит, аденоидит, отит (соответственно, J.01, J.35, H.65–67); ЧДБ3 — дети, у которых наряду с эпизодами инфекции ВДП, в течение года имели место по крайней мере 2 заболевания с поражением НДП: (ларинго)трахеит, бронхит или пневмония (соответственно, J.04, J.15, J.20); * отличия показателя от контрольной группы с $p < 0,05$; ** отличия показателя от результата до иммунореабилитации с $p < 0,05$; *** отличия показателя от результата через 10 дней после иммунореабилитации с $p < 0,05$

Так, нейтрофилы, несущие рецептор адгезии CD18⁺ во всех 3-х группах наблюдаемых детей имели статистически значимо более высокие уровни по сравнению с нормой (ЧДБ1 ($Z = 3,66$; $p = 0,0003$), ЧДБ2 ($Z = 2,75$; $p = 0,0059$), ЧДБ3 ($Z = 2,97$; $p = 0,003$)). Через 10 дней после начала курса иммунореабилитации данный показатель в группе ЧДБ3 значимо от группы сравнения не отличался, а в группах ЧДБ1 и ЧДБ2 сохранялся его более высокий уровень, чем в контроле ($Z = 2,35$; $p = 0,0097$ и $Z = 2,77$; $p = 0,0055$ соответственно).

Относительный уровень нейтрофилов, несущих рецептор адгезии CD11a⁺, статистически значимо был выше, чем в группе сравнения в группах ЧДБ1 и ЧДБ2 ($Z = 2,43$; $p = 0,002$ и $Z = 2,39$; $p = 0,0169$ соответственно). Но через 10 дней курса иммунореабилитации экспрессия данной молекулы адгезии на нейтрофилах стала ниже и значимо от контрольной группы не отличалась.

При оценке показателей адгезии нейтрофильных гранулоцитов (CD18⁺ и CD11a⁺) через 2 месяца было установлено, что в группе с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (ЧДБ1) уровень нейтрофилов с рецептором CD18⁺ оставался статистически значимо более высоким по сравнению с группой сравнения ($Z = 2,38$; $p = 0,019$). В группах с частыми инфекциями верхних дыхательных путей с вовлечением ЛОР-органов (ЧДБ2) и органов бронхо-легочной системы (ЧДБ3) количество нейтрофилов, несущих CD18⁺, не имело статистически значимых отличий от группы эпизодически болеющих детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение у часто и длительно болеющих детей количества нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии, указывает на наличие сохраняющейся активации иммунной системы даже в период клинического благополучия (возможно, как результат хронической антигенной стимуляции). Достижение экспрессии рецепторов адгезии уровня контрольной группы свидетельствует о положительном эффекте иммунореабилитации и обосновывает ее необходимость в данной группе пациентов.

Липополисахарид (ЛПС)-связывающая способность лимфоцитов является интегральным показателем состояния защиты организма от бактериальной инфекции и может служить одним из важных показателей нормальной работы системы иммунитета [9, 10, 11].

При оценке ЛПС-связывающей способности лимфоцитов у детей из группы ЧДБ были выявлены следующие изменения: в группе ЧДБ1 от группы сравнения отличий выявлено не было. LPS⁺CD19⁺ в группе ЧДБ2 ($Z = -2,13$; $p = 0,03$) и LPS⁺CD19⁺ и LPS⁺CD3⁺ в группе ЧДБ3 ($Z = -2,27$; $p = 0,019$ и $Z = 2,22$; $p = 0,019$) были статистически значимо ниже, чем в группе здоровых детей (таблица 2). Через 10 дней после курса иммунореабилитации уровни LPS⁺CD19⁺ и LPS⁺CD3⁺ во всех вышеперечисленных группах стали выше и уже от контроля значимых отличий не имели. Через 2 месяца после курса иммунореабилитации значения липополисахарид-связывающей активности лимфоцитов сохранялись в пределах показателей здоровых детей во всех группах наблюдения. Из представленных данных можно сделать вывод о роли рецепторов к липополисахаридам клеточной стенки бактерий в патогенезе формирования риска осложненных (со стороны ЛОР-органов и органов бронхо-легочной системы) клинических форм рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и служить прогностическим критерием эффективности иммунореабилитации.

литации уровни LPS⁺CD19⁺ и LPS⁺CD3⁺ во всех вышеперечисленных группах стали выше и уже от контроля значимых отличий не имели. Через 2 месяца после курса иммунореабилитации значения липополисахарид-связывающей активности лимфоцитов сохранялись в пределах показателей здоровых детей во всех группах наблюдения. Из представленных данных можно сделать вывод о роли рецепторов к липополисахаридам клеточной стенки бактерий в патогенезе формирования риска осложненных (со стороны ЛОР-органов и органов бронхо-легочной системы) клинических форм рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и служить прогностическим критерием эффективности иммунореабилитации.

Выводы

1. Повышение экспрессии рецепторов адгезии нейтрофилов и снижение липополисахарид-связывающей способности лимфоцитов в период ремиссии могут служить критериями формирования групп риска рецидивов инфекций органов дыхания, а также обосновывают необходимость проведения иммунореабилитации и дальнейшего лабораторного мониторинга в данной группе пациентов.

2. Иммунореабилитация в период ремиссии положительно влияет на иммунологические характеристики пациентов из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями: повышение уровня LPS⁺ и CD154⁺ лимфоцитов, уменьшение избыточной активации иммунной системы в виде снижения повышенной экспрессии рецепторов адгезии CD11a⁺ и CD18⁺ на нейтрофилах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Порядин, Г. В.* Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г. В. Порядин, Ж. В. Салмаси, А. Н. Казимирский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 1. — С. 2–7.
2. *Маркова, Т. П.* Длительно и часто болеющие дети / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // Ремедиум. — 2006. — № 6. — С. 26–28.
3. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections / A. Aghamohammadi [et al.] // Am J. Otolaryngol. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 385–392.
4. *Хаитов, Р. М.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4–6.
5. *Самсыгина, Г. А.* Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 10–15.
6. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system / R. Elgueta [et al.] // Immunol Rev. — 2009. — Vol. 229, № 1. — P. 152–172.
7. CD40/CD40 ligand interactions in immune responses and pulmonary immunity / T. Kawabe [et al.] // Nagoya J Med Sci. — 2011. — Vol. 73, № 3/4. — P. 69–78.
8. CD8+CD28- T suppressor cells and the induction of antigen-specific, antigen-presenting cell-mediated suppression of Th reactivity / R. Cortesini [et al.] // Immunol Rev. — 2001. — № 182. — P. 201–206.
9. *Новиков, Д. К.* Характеристика связывания липополисахаридов бактерий лимфоцитами для оценки иммунного статуса / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков // Клиническая иммунопатология. — 2009. — С. 108–109.
10. *Rabin, R. L.* Lipopolysaccharide and peptidoglycan share binding sites on human peripheral blood monocytes / R. L. Rabin, M. M. Bieber, N. T. Teng // J. Infect. Dis. — 1993. — № 168. — P. 135–142.
11. *Qing, G.* Lipopolysaccharide Binding proteins on polymorphonuclear leukocytes comparison of adult and neonatal cells / G. Qing, S. Howlett, R. Bortolussi // Infect. Immune. — 1996. — Vol. 64, № 11. — P. 4638–4642.

УДК 616.3-02-036-053.2 (476.2)

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОМ РЕГИОНЕ**¹А. А. Козловский, ¹С. К. Лозовик, ²Н. А. Покульневич, ²Е. Г. Zubovich¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельская областная детская клиническая больница

Проведен ретроспективный анализ особенностей клинической картины, морфологических изменений и методов диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у 121 ребенка в возрасте от 7 до 16 лет. Установлено, что данные заболевания чаще отмечаются у детей старше 10 лет, явно наблюдается тенденция к их увеличению у девочек 14–16 лет по сравнению с мальчиками. В клиническом плане чаще встречаются случаи, когда у детей боли в животе носят неопределенный характер, не связанный с приемом пищи. При клиническом обследовании у 86,0 % пациентов обнаруживаются диспептические явления. Высока частота сочетанной патологии органов пищеварения: функциональные заболевания билиарного тракта в виде дискинезии желчевыводящих путей выявляются у 93,4 % детей. В связи с неполным соответствием серологических и морфологических методов диагностики *Helicobacter pylori* целесообразно использовать их сочетание для диагностики инфекции.

Ключевые слова: дети, заболевания, верхний отдел пищеварительного тракта, клинические особенности.

**CLINICAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF UPPER DIGESTIVE TRACT SEGMENTS
IN CHILDREN OF GOMEL REGION**¹A. A. Kozlovsky, ¹S. K. Lozovik, ²N. A. Pokulnevich, ²E. G. Zubovich¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Children Clinical Hospital

To analyze the clinical features, morphological changes and diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection in upper digestive tract segments, 121 children aged from 7 to 16 have been examined. It was determined that these diseases were more common for children over 10 and there was a tendency for their increase in girls aged 14–16 in comparison with boys. In clinical practice, there were more cases of children who had abdominal pains of unknown origin unrelated to meals. During the clinical examination 80 per cent of the patients revealed dyspeptic phenomena. The prevalence of combined pathology of digestive organs is very high: 93,4 % children revealed functional diseases of biliary tract in the form of dyskinesia. It is advisable to use the combination of serological and morphological diagnostic methods to diagnose *Helicobacter pylori* in connection of their partial correspondence.

Key words: children, diseases, upper digestive tract segment, clinical features.

Введение

В течение последних десятилетий отмечается выраженная тенденция к повышению распространенности гастроэнтерологической патологии среди детей, которая занимает второе место в структуре детской заболеваемости. Изучение хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) имеет многовековую историю, однако и в настоящее время продолжают дискуссии о причинах и механизмах их возникновения. Современный спектр заболеваний ВОПТ включает эзофагит, гастрит, дуоденит, гастродуоденит, язвенную болезнь желудка, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Хроническое рецидивирующее течение этой патологии значительно снижает качество жизни больных и предполагает необходимость длительного медикаментозного лечения [1]. Недооценка последствий заболеваний пищеварительного тракта в детском возрасте

нередко приводит к формированию хронической патологии у взрослых.

Основным фактором, приводящим к развитию хронической патологии ВОПТ, является инфекция *Helicobacter pylori*. Она представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Пилорическим геликобактером инфицирована половина человечества [2]. *Helicobacter pylori*-инфекция — главная причина хронического гастрита, хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Она является важнейшим фактором риска рака желудка. В 1994 году Международным агентством по изучению рака ВОЗ данная инфекция была отнесена к канцерогенам желудка I класса, то есть к несомненным канцерогенам человека [3, 4]. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что заражение *Helicobacter pylori* часто происходит в детском и подростковом возрасте. Ежегодный прирост числа инфициро-

ванных среди взрослых значительно меньше, чем у детей. Успехи в лечении заболеваний ВОПТ, связанные с установлением роли *Helicobacter pylori*-инфекции в патогенезе заболевания, сопровождаются трансформацией клинической картины течения заболеваний, выражающейся в росте бессимптомных и атипичных форм [5].

Цель исследования

Изучение особенностей клинической картины, морфологических изменений и методов диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции при заболеваниях ВОПТ у детей г. Гомеля и Гомельской области на современном этапе.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 121 ребенок в возрасте от 7 до 16 лет с хронической

гастроудоденальной патологией, из них мальчиков — 55 (45,5 %), девочек — 66 (54,5 %). В возрастной группе от 7 до 13 лет преобладали мальчики (39 человек; 54,9 %), от 14 до 16 лет — девочки (34 человека; 68,0 %) (таблица 1).

Как видно из приведенных данных, современные особенности гендерного распределения хронических заболеваний ВОПТ в Гомельской области характеризуются более частой заболеваемостью девочек по сравнению с мальчиками. Причем наибольшая заболеваемость отмечается у девочек в возрасте от 14 до 16 лет. Однако надо отметить, что в других регионах наблюдается обратная тенденция: так, в Астраханском районе России чаще регистрируются хронические заболевания ВОПТ у мальчиков [6].

Таблица 1 — Поло-возрастная структура обследованных больных

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
7–9 лет	7	53,8	6	46,2	13	10,8
10–13 лет	32	55,2	26	44,8	58	47,9
14–16 лет	16	32,0	34	68,0	50	41,3
Итого	55	45,5	66	54,5	121	100,0

Обследование всех больных включало эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением функции желчного пузыря, общие анализы крови и мочи, анализы кала на гельминты, ИФА на *Helicobacter pylori*. «Золотым стандартом» в диагностике хронических заболеваний ВОПТ является эзофагогастроудоденоскопия (ЭГДС) со взятием биоптатов из различных отделов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Биоптаты брали из слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки.

Для педиатрической практики актуальным является поиск скрининговых методов предварительной диагностики для выделения группы пациентов, нуждающихся в проведении биопсии. Согласно литературным данным, в настоящее время существует альтернатива данному методу исследования: определение в сыворотке крови уровня антител к *Helicobacter pylori* [7]. Все способы диагностики *Helicobacter pylori*, используемые в настоящее время, условно можно разделить на прямые и непрямые (косвенные), на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы требуют проведения биопсии слизистой оболочки желудка при эндоскопическом обследовании, неинвазивные — не требуют биопсии. Прямые методы позволяют непосред-

ственно выявить *Helicobacter pylori*. Косвенные методы регистрируют не саму бактерию, а последствия ее персистенции в организме. Среди неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori* за рубежом наиболее распространен серологический иммуноферментный анализ, при котором в крови пациента определяют антитела IgG, IgM к *Helicobacter pylori*. Данные тесты оптимальны для эпидемиологических исследований и скрининга [8]. Такие исследования проводятся во всех странах Западной Европы [9, 10]. При выборе метода диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции лечащий врач в первую очередь должен учитывать его диагностическую чувствительность и специфичность. Между тем каждый из применяемых сегодня методов имеет свои недостатки, и поэтому ограничиваться в практической деятельности только одним методом нельзя. Монодиагностика, особенно первичная, неизбежно приведет как к гипердиагностике (при серологическом исследовании сыворотки крови — вследствие перекрестного реагирования антител; при быстром уреазном тесте — из-за контаминации бактерий, обладающих уреазной активностью; при гистологическом исследовании — из-за схожести морфологии ряда микроорганизмов), так и к гиподиагностике (из-за сложностей культивирования *Helicobacter pylori* или их выявления при гистохимическом исследовании в случаях низкой обсемененности; при уреазных тестах — из-за снижения уреазной активности *Helicobacter pylori* в силу ка-

ких-либо причин). Следовательно, успешность выявления *Helicobacter pylori* зависит от правильного сочетания разных методов диагностики.

Возможность не только определить наличие *Helicobacter pylori*, но и оценить состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — огромное преимущество гистологического метода. Поставить диагноз «гастрит» и классифицировать выявленные изменения по Сиднейской системе, требующей определить присутствие бактерий, можно только морфологически. *Helicobacter pylori* в препаратах можно оценить количественно: до 20 бактерий в поле зрения (при увеличении в 630 раз) — слабая степень обсеменения; до 50 бактерий — средняя; более 50 микроорганизмов — высокая степень обсеменения. Вместе с тем для проведения такой диагностики требуются квалифицированный персонал и морфологическая лаборатория. Существенным недостатком гистологического метода является длительный срок ожидания результатов, составляющий 5–7 дней.

Самым распространенным серологическим методом диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции является ИФА, при котором в крови больного определяют антитела к *Helicobacter pylori*, относящиеся к IgA, IgM, чаще всего — к IgG. Одними из первых метод ИФА применили В. Rathbone и соавт., которые использовали в качестве антигена препарат из цельных клеток *Helicobacter pylori*, обработанных формалином [11]. В дальнейшем для ИФА в качестве антигена стали применять препараты термической инактивации или ультразвуковой дезинтеграции *Helicobacter pylori*. При использовании этого метода в общем титре антител наиболее ценным является определение уровней IgG- и IgA-антител к *Helicobacter pylori*. Чувстви-

тельность метода колеблется от 87 до 98 %, специфичность — от 75 до 100 % [12]. ИФА — самый подходящий метод для эпидемиологических исследований и скрининга. Его преимуществом является меньшая травматичность по сравнению со всеми другими методами, где нужно получение биоптата слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [13]. Кроме того, для анализа требуется несколько микролитров сыворотки, в оборудованной лаборатории можно одновременно выполнить десятки исследований и получить результаты в короткие сроки (2,5–3 ч).

Определение уровня суммарных антител (IgM, IgA, IgG) к антигену *CagA Helicobacter pylori* в сыворотке крови мы проводили иммуноферментным методом с использованием набора реагентов для ИФА ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Титр антител к *Helicobacter pylori* 1:5 считался слабоположительным, 1:10–1:20 — положительным, 1:40–1:80 — сильноположительным.

Результаты и обсуждение

Диагноз устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и результатов ЭГДС. Детей с поверхностными гастритами было 52 (43,0 %), с поверхностными гастродуоденитами — 63 (52,0 %), с эрозивными гастритами, гастродуоденитами и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки — по 3 (по 2,5 %). Наиболее часто хронический поверхностный гастрит диагностировался у детей 10–13 лет (31 ребенок; 59,6 %), хронический поверхностный гастродуоденит — у детей 14–16 лет (33 ребенка; 52,4 %). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический эрозивный гастрит, гастродуоденит выявлялись только у детей в возрастной группе 13–16 лет, с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек. Структура заболеваний ВОПТ представлена на рисунке 1.

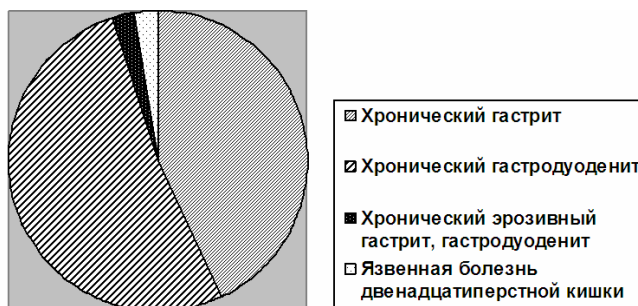


Рисунок 1 — Структура заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей

Как известно, современная эндоскопическая диагностика основана на жалобах и симптомах поражения ВОПТ, в то время как у многих детей отсутствуют типичные клинические проявления болезни. По данным анамнеза, у всех детей вне зависимости от возраста и пола отмечались жалобы на боли в животе и диспептические рас-

стройства. Длительность этих симптомов составляла от нескольких месяцев до 3 лет.

Клиническая симптоматика обострения воспалительных заболеваний ВОПТ проявлялась прежде всего абдоминальным болевым синдромом и симптомами желудочной и кишечной диспепсии. Чаще всего появление бо-

лей в животе дети связывали с приемом пищи. У 43 детей (35,5 %) боли в животе не были связаны с приемом пищи. Клиническими симптомами, отражающими повышенную секреторную функцию желудка, являлись такие диспепсические явления, как отрыжка, изжога, тошнота, рвота. Они отмечены у 41 ребенка (78,8 %) с хроническим гастритом, у 57 детей (90,5 %) с хроническим гастродуоденитом и у всех детей с хроническим эрозивным гастритом, гастродуоденитом и язвенной болезнью. При воспалительных заболеваниях ВОПТ практически всегда приходится верифицировать симптомы кишечной диспепсии: запоры, поносы, неустойчивый характер стула. Следует помнить, что запоры могут быть проявлением повышенной кислотообразующей функции желудка, а поносы и неустойчивый характер стула чаще наблюдаются при сниженной ферментативной функции поджелудочной железы. В то же время длительное существование запоров у детей заставляет думать о патологии толстой кишки. Среди наблюдавшихся детей имелись и те и другие изменения стула: у 6 (5,0 %) — склонность к запорам, у 7 (5,8 %) — неустойчивый характер стула. У 30 пациентов (24,8 %) с воспалительными заболеваниями ВОПТ отмечены проявления астеноневротического синдрома.

При проведении ЭГДС диагноз поражения слизистой оболочки ВОПТ был верифицирован в зависимости от локализации воспаления и характера патоморфологических изменений. В зависимости от локализации это были изо-

лированные (43,0 %) и сочетанные (57,0 %) поражения. Эндоскопически были выявлены поверхностные, эрозивные, фолликулярные и язвенные поражения (с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки). При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки ВОПТ диагностированы поверхностная, эрозивная и язвенная формы поражения.

Помимо клинических проявлений заболеваний ВОПТ у наблюдавшихся нами детей имелись признаки, свидетельствующие о патологии желчевыводящих путей. Изменения желчевыводящих путей на УЗИ обнаружены у 113 детей (93,4 %) в виде дискинезии, у 8 человек (6,6 %) установлена деформация желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь диагностирована у 1 пациента (1,6 %) с хроническим поверхностным гастродуоденитом.

При исследовании обсемененности *Helicobacter pylori* у детей с патологией ВОПТ мы обнаружили высокую ее распространенность при гастродуоденальной патологии (таблица 2).

Из данных таблицы 2 следует, что наименьшая инфицированность *Helicobacter pylori* отмечена у детей с изолированным гастритом, при гастродуодените она возростала до 74,6 %. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки инфицированность составляла 100,0 %. В то же время нами было установлено, что при отсутствии суммарных антител к антигену *CagA Helicobacter pylori* в сыворотке крови морфологическое подтверждение возбудителя выявлено в 16 случаях (13,2 %).

Таблица 2 — Обсемененность *Helicobacter pylori* у детей с хронической гастродуоденальной патологией

Патология	Морфологический метод		Серологический метод	
	абс. число	%	абс. число	%
Хронический гастрит	32	61,5	35	67,3
Хронический гастродуоденит	47	74,6	48	76,2
Хронический эрозивный гастрит, гастродуоденит	2	66,7	2	66,7
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3	100,0	2	66,7
Всего	84	69,4	87	71,9

Заключение

Таким образом, в настоящее время у детей наблюдаются следующие особенности поражения ВОПТ: патология чаще отмечается у детей старше 10 лет, наблюдается тенденция к ее увеличению у девочек 14–16 лет по сравнению с мальчиками. В клиническом плане чаще встречаются случаи, когда у детей боли в животе носят неопределенный характер, не связанный с приемом пищи. При тщательном клиническом обследовании у 86,0 % пациентов обнаруживаются диспепсические явления. Высока частота сочетанной патологии органов пищеварения: функциональные заболевания билиарного тракта в виде дискинезии желче-

выводящих путей выявляются у 93,4 % детей. В связи с неполным соответствием серологических и морфологических методов диагностики *Helicobacter pylori* целесообразно использовать их сочетание для диагностики инфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Функциональное состояние желудка и протеолитическая активность копрофильнатов у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. А. Камалова [и др.] // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 2. — С. 14–18.
2. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412с.
3. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С. В. Герман [и др.] // РЖГТК. — 2010. — Т. 20, № 2. — С. 25–30.
4. *Helicobacter pylori* serology in a birth cohort of New Zealanders from age 11 to 26 / J. P. Fawcett [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 21. — P. 3273–3276.

5. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Ю. А. Лысыков [и др.] // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 2. — С. 38–42.
6. Филлин, В. А. Клинико-морфологические особенности течения поражений гастродуоденальной зоны у детей и подростков, проживающих в Астраханском регионе / В. А. Филлин, О. И. Супрун // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 127–130.
7. Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / Л. Н. Цветкова [и др.] // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 32–40.
8. Курилович, С. А. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников, Л. Г. Шлыкова // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 65–71.
9. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin province / K. Celinski [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 185–191.
10. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 772–781.
11. Момыналиев, К. Т. Макро- и микробиологическая ассоциированность бактерии / К. Т. Момыналиев // Биотехнология. Теория и практика. — 2009. — № 2. — С. 28–47.
12. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири / В. В. Цуканов [и др.] // РЖГГК. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 38–41.
13. Креймер, В. Д. Об эндоскопической визуализации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при различной хронической патологии / В. Д. Креймер, Е. А. Коган, В. П. Тюрин // РЖГГК. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 74–76.

Поступила 06.11.2012

УДК 616 – 07 – 006:615. 07 (476.2) (476.5)
**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАКТИВОВ
 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
 ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

¹А. Ю. Крылов, ²С. Л. Ачинович, ³С. В. Малашенко, ⁴Е. Ю. Крылов

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

³Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро

⁴Витебский государственный медицинский университет

Цель: сравнительное изучение гастроинтестинальных стромальных опухолей в Гомельской и Витебской областях и фармакоэкономический анализ эффективности использования иммуногистохимических реактивов, применяемых для выявления гастроинтестинальных стромальных опухолей (CD-117) и таргетного препарата иматиниб (Glivec) применяемого для лечения неоперабельных форм этих новообразований.

Материалы и методы. В работе использован архивный материал за период 2010–2011 гг. Проведен клинико-морфологический анализ экспрессии CD-117 в мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта. Рациональность использования реактивов для диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей и лекарственных препаратов для их таргетной терапии, проведен по накладным на закупку этого реактива и препарата иматиниб (Glivec). Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «CarlZeiss» Axioscop 40 при увеличении 100, 200 и 400. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» 6.0.

Результаты. Установлено, что частота выявления гастроинтестинальных стромальных опухолей и возраст пациентов соответствуют литературным данным для других стран при более частой их диагностике в Гомельской области. Кроме того, показано, что отмечается избыточная закупка антител к CD-117 в изучаемых регионах.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимическая диагностика, фармакоэкономический анализ.

**PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF APPLICATION RATIONALITY
 OF REAGENTS FOR DIAGNOSIS AND DRUGS FOR TARGET THERAPY
 OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS**

¹A. Yu. Krylov, ²S. L. Achinovich, ³S. V. Malashenko, ⁴E. Yu. Krylov

¹Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

³Vitebsk Regional Clinical Pathologicoanatomic Bureau

⁴Vitebsk State Medical University, Vitebsk

Objective: The comparative study of gastrointestinal stromal tumors in Gomel and Vitebsk regions and pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of immunohistochemical reagents used for detection of gastrointestinal stromal tumors (CD-117) and the targeted medication Imatinib (Glivec) for treatment of inoperable forms of these tumors.

Materials and Methods. We used archival material for the period 2010–2011. The clinical and morphological analysis of CD 117 expression was conducted in human mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. The rationality of the use of reagents for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and drugs for targeted therapy was evaluated on the invoices for the purchase of the reagents and the drug Imatinib (Glivec). The morphological parameters were assessed by the light optical microscope «CarlZeiss» Axioscop 40 with an increase of 100, 200 and 400. The results of the study were statistically analyzed using the analytical package «Statistica» 6.0.

Results. The incidence of gastrointestinal stromal tumors and the patient age correspond to the published data for other countries with their more frequent diagnosis in Gomel region. In addition, the excess procurement of antibodies to CD-117 is observed in the studied regions.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, immunohistochemical diagnosis, pharmacoeconomic analysis.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) были введены в классификацию ВОЗ в 2000 году благодаря развитию молекулярно-генетических исследований. Большинство из них локализуется в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Наиболее частая их локализация желудок — 60–70 %, тонкая кишка — 20–30 %, толстая кишка и пищевод — менее 10 % [1].

Рутинная гистологическая диагностика этих новообразований практически не возможна, т. к. по своей гистологической структуре они могут скрываться под маской лейомиом, лейомиосарком, параганглиом, карциноидов и гломус-ангиом. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, можно лишь заподозрить ГИСО, что служит показанием для проведения иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическим маркером ГИСО является CD-117, который экспрессируется в клетках опухоли в 95 % случаев. При неоперабельных и диссеминированных ГИСО, при которых эффективность традиционных цитостатиков крайне низка, в качестве химиотерапии первой линии успешно используется импортный таргетный препарат иматиниб (Glivec), конкурентный ингибитор рецепторных тирозинкиназ. Клиническое улучшение регистрируется с 1-й недели лечения, а объективный эффект достигается в первые 1–3 месяца. Общая эффективность применения иматиниба (вплоть до обратного развития метастазов) при лечении больных с ГИСО составляет 62–69 % [2]. Экспрессия CD-117 является прямым показанием для назначения этого препарата.

Цель исследования

Сравнительное изучение гастроинтестинальных стромальных опухолей в Гомельской и Витебской областях с фармакоэкономическим анализом эффективности использования иммуногистохимических реактивов, применяемых для выявления ГИСО (CD-117) и таргетного препарата иматиниб (Glivec) для лечения неоперабельных форм этих новообразований.

Материалы и методы исследования

В работе использован архивный материал из УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за период 2010–2011 гг. Проведен клиничко-морфологический анализ экспрессии CD-117 в мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта. Рациональность

использования реактивов для диагностики ГИСО и лекарственных препаратов для их таргетной терапии, за изучаемый период, проведен по накладным на закупку этого реактива в УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и препарата иматиниб (Glivec) в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Для иммуногистохимического исследования из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм, переносили на предметные стекла, покрытые L-полилизинном. Срезы высушивали в вертикальном положении 18 часов при комнатной температуре и помещали в термостат на 30 мин при температуре 60 °С. После этого депарафинировали срезы в ксилоле (в батарее из 2 емкостей по 15 минут в каждой), проводили через 96° этиловый спирт (в батарее из 2 емкостей по 1 минуте в каждой) и 70° этиловый спирт (в батарее из 2 емкостей: в первой — 1 минуту, во второй — 4 минуты). Предметные стекла со срезами переносили в цитратный буфер pH 6.0 и помещали в водяную баню при температуре 98 °С на 30 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 3 % перекисью водорода в течение 15 минут и после промывки в Трис-буфере (Tris Buffered Saline pH 7,5) на них наносили первичные антитела к CD117 (клон A4502) в разведении 1:200. Срезы инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO» с диаминобензидином. Затем срезы промывали проточной водой, проводили окрашивание гематоксилином и заключали в полистирол.

Опухоль считалась *отрицательной* при отсутствии мембранного и цитоплазматического окрашивания или при окрашивании менее 10 % клеток:

- опухоль оценивалась в 1 балл (1+) при окрашивании мембран и цитоплазмы от 10 до 25 % клеток;
- в 2 балла (2+) — при окрашивании мембран и цитоплазмы от 26 до 50 % клеток;
- в 3 балла (3+) — при окрашивании мембран и цитоплазмы более чем у 51 % клеток.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «CarlZeiss» Axioscop 40 при увеличении 100, 200 и 400.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica» 6.0.

Результаты и обсуждение

В 2010–2011 годах иммуногистохимическое определение CD-117 было проведено в 36 случа-

ях (22 случая из Гомельской области и 14 — из Витебской) опухолей различных отделов желудочно-кишечного тракта, в которых после морфологического исследования при окраске гематоксилином и эозином предполагался диагноз ГИСО. Клинически данные случаи расценивались как полип, опухоль, рак, лейомиома, лимфома, саркома, подозрение на ГИСО. При гистологической окраске гематоксилином и эозином данные образования были представлены мезенхимальными опухолями, которые имели некоторые морфологические отличия по сравнению с классическими опухолями с гладкомышечной дифференцировкой. Так, в исследовании С. Н. Рябцевой и соавт. (2010 г.), при сравнительной оценке веретеновидных клеток ГИСО и клеток гладкомышечных новообразований подчеркивается важное значение морфометрического анализа средней площади цитоплазмы и ядра для веретеновидных клеток.

Для ГИСО характерно крупное ядро и узкая цитоплазма, для клеток гладкомышечных новообразований — узкое ядро и широкая цитоплазма. Из 93 случаев мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта, 2 случая CD-117-негативных опухолей на основании этого признака, а также особенностей гистоархитектоники было отнесено к ГИСО, без проведения молекулярно-генетического анализа и электронной микроскопии [3].

Из всех изученных нами 36 новообразований в 25 (69,4%) случаях была определена позитивная реакция к CD-117, и они были расценены как ГИСО (рисунки 1 и 2). В 11 (30,6 %) случаях, когда реакция была негативной, предполагаемый диагноз ГИСО был снят.

В Гомельской области иммуногистохимическая экспрессия к CD-117 была выявлена в 17 (77,3 %) случаях; в Витебской области в 8 случаях (57,1 %). Негативная реакция к CD-117 определялась в 5 (22,7 %) и 6 (42,9 %) случаях соответственно.

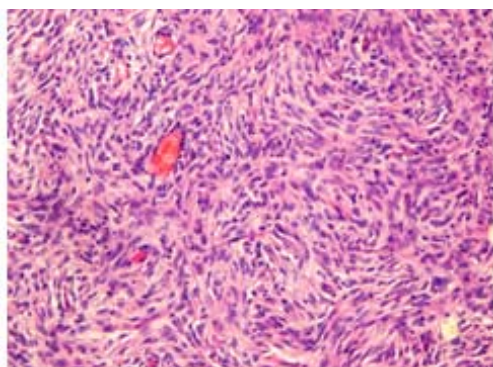


Рисунок 1 — Мягкотканая опухоль желудка, подозрительная на ГИСО. Гематоксилин и эозин. ×200.

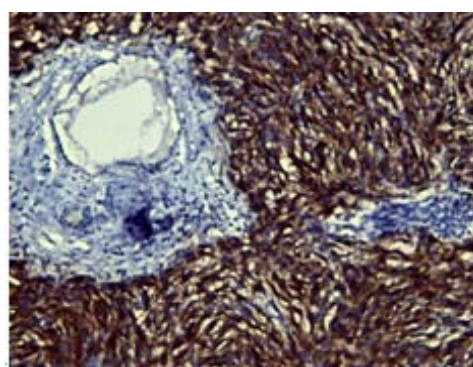


Рисунок 2 — Эта же опухоль, положительная реакция опухолевых клеток на CD-117. ×200.

У жителей Гомельской области ГИСО локализовались в 10 случаях в желудке, в 5 — в тонкой кишке и по одному случаю в пищеводе и толстой кишке. У жителей Витебской области данная опухоль обнаружена в желудке в 3 случаях, в 4 — в тонкой кишке и один случай был представлен внеорганный опухолью

брюшной полости. Гендерная структура пациентов с ГИСО представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов с диагнозом ГИСО в Гомельской области составил 56,6 лет (у мужчин — 59,3 года, у женщин — 54,8 лет). В Витебской области — 64,3 года (66,6 лет и 62,8 лет соответственно).

Таблица 1 — Гендерная структура пациентов с ГИСО в Витебской и Гомельской областях

Пол	Витебская область абс./%		Гомельская область абс./%		χ^2	p
Мужской	3	37,5	7	41,2		
Женский	5	62,5	10	58,8		
Всего	8	100	17	100	—	—

При статистической обработке данных с использованием критерия χ^2 статистически значимых различий по полу в исследуемых регионах выявлено небыло.

По данным Финского ракового регистра, частота клинически злокачественных ГИСО составляет около 4,0 случаев на 1 млн жителей Юж-

ной Финляндии. Заболеваемость в юго-западных районах Швеции составляет 14,5 на 1 млн, в Голландии 12,7 на 1 млн, в Исландии 11,0 на 1 млн жителей. В США этот показатель значительно выше: 10–20 случаев на 1 млн населения в год. ГИСО наиболее часто встречаются у пациентов от 40 до 80 лет с медианой возраста 58 лет

[1, 4]. Население Витебской области на 1 января 2012 года составило 1 214 000 человек, Гомельской области — 1 429 000. Расчет интенсивного показателя заболеваемости показал, что частота выявления ГИСО в данных регионах составляет соответственно 6,6 и 11,9 на 1 млн человек.

В связи с введением «Алгоритмов диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» с обязательным определением CD-117 для верификации ГИСО, в 2008 г. УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» закуплено 0,2 мл концентрированных антител по цене 327,746 евро на 600 исследований, цена одного исследования составила 0,546 евро. Кроме того, при определении CD-117 были использованы и другие реактивы, которые применяются при иммуногистохимическом исследовании: буфер 500 мл, цена 551,0 евро, одно определение — 1,47 евро, визуализирующая система (EnVision) цена — 4648,0 евро, одно определение — 4,225 евро, диаминобензидин + цена — 97,95 евро, одно исследование — 0,06 евро.

Таким образом, цена одного определения CD-117 составила 6,3 евро. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за этот же период были закуплены концентрированные антитела для определения CD-117 на 400 исследований (236,6 евро). В обеих областях закуплено антител к CD-117 на 1000 исследований на сумму 564,3 евро. В то же время иммуногистохимическое определение CD-117 было проведено в 36 случаях, стоимость антител для которых, составила 16,6 евро.

При наличии экспрессии к CD-117 пациентам назначался препарат иматиниб (Glivec) в адьювантном режиме ежедневно 100 мг по 4 таблетки в день. Стоимость одной упаковки (120 таблеток по 100 мг) составила 738,2 евро. Стоимость лечения одного пациента в год — 8858,4 евро.

В настоящее время в УЗ «Витебский областной клинический областной диспансер» лечение данным препаратом проходят 8 человек. Гистологическое подозрение на ГИСО было отвергнуто в 6 случаях, что позволило сэкономить 53 150,4 евро в год. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» отрицательная

реакция на CD-117 отмечена в 5 наблюдениях. В настоящее время лечение иматинибом проводится одному больному, остальные пациенты направлены в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова».

Заключение

Таким образом, на основании анализа изученных материалов частота выявления ГИСО и возраст больных в Витебской и Гомельской областях соответствуют литературным данным о частоте диагностики данного заболевания в других странах. При этом в Гомельской области была отмечена несколько большая частота их выявления. Анализ гендерной структуры ГИСО в изучаемых регионах не показал статистически значимых различий.

Имуногистохимическое выявление CD-117 при подозрении на ГИСО позволяет четко определить количество пациентов, нуждающихся в применении дорогостоящей, но высокоэффективной таргетной терапии с применением импортного препарата иматиниб (Glivec). Анализ количества проведенных иммуногистохимических исследований CD-117, а так же количество закупленных антител и других реактивов для иммуногистохимических исследований в 2010–2011 гг. указывает на то, что они были закуплены в избытке. В последующем следует планировать приобретение антител к CD-117 централизованно, с последующим распределением на областные отделы онкоморфологии в количестве на 30–50 исследований. В то же время финансовые потери компенсировались за счет точной диагностики ГИСО, что позволило назначать дорогостоящую таргетную терапию иматинибом только CD-117 положительным больным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hamilton, S. R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S. R. Hamilton, L. A. Aaltonen // World Health Organization Classification of Tumours, Lyon. — 2000. — P. 62–65.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта // Д. Е. Мацко [и др.] // Арх. пат. — 2008. — Приложение, 20 с.
3. Сравнительная морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей и гладкомышечных новообразований / С. Н. Рябцева [и др.] // Онкологический журнал. — 2010. — Т. 4, № 2 (14). — С. 50–52.
4. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumour (GIST) / H. Joensuu // Annals of Oncology. — 2006. — Vol. 17. — P. 280–286.

Поступила 28.06.2012

УДК 616.992.282:616.24:616-006

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

²И. Ю. Лендина, ²В. В. Макарцова, ¹Л. А. Мартемьянова

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Цель исследования: определить роль системных микозов в морфогенезе гемобластозов и прогнозе для пациентов с онкогематологической патологией.

Материал исследования. Клинико-морфологический анализ историй болезней, протоколов вскрытий 32 пациентов с онкогематологической патологией.

Результаты. При инвазивных микозах у пациентов с онкогематологической патологией характерны: агранулоцитоз, длительная лихорадка, долевая пневмония; грибковое обсеменение из других локусов, очаговое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

Заключение. Наиболее часто этиологическим агентом грибковой пневмонии у пациентов с онкогематологической патологией является *Candida albicans*, бактериальной — *Enterococcus faecalis*, высокий уровень *Acinetobacter* может свидетельствовать о новой угрозе для пациентов с дефектами иммунитета.

Ключевые слова: системные микозы, онкогематологическая патология.

CLINICAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF INVASIVE MYCOSIS WITH LESIONS OF LOWER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY

¹I. Yu. Lendina, ²V. V. Makartsova, ¹L. A. Martemianova

¹Gomel State Medical University

²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The aim of research: to determine the role of systemic fungal infections in the morphogenesis of hemoblastosis and prognosis for patients with oncohematological pathology.

Materials. Clinical and morphological analysis of medical histories, autopsy protocols of 32 patients with oncohematological pathology.

Results. The patients with oncohematological pathology reveal in invasive mycosis: agranulocytosis, prolonged fever, lobar pneumonia, fungal colonization from the other loci, focal induration with diffuse necrosis of lung tissue, the presence of fungi in the nidus, thickening of the alveoli walls due to swelling of the alveolar epithelium.

Conclusion. The most common etiologic agent of fungal pneumonia in the patients with oncohematological pathology is *Candida albicans*, bacterial agent — *Enterococcus faecalis*, the high level of *Acinetobacter* can be indicative of a new threat for patients with defective immunity.

Key words: Systemical mycosis, oncohematological pathology.

Введение

С каждым годом все актуальнее для онкогематологической практики становится проблема лечения и диагностики инфекционных осложнений грибковой этиологии. Обусловленные глубоким клеточным и гуморальным иммунодефицитом, токсическим поражением слизистых оболочек, а также вынужденным длительным применением антибиотиков широкого спектра, грибковые инфекции, особенно диссеминированного характера, представляют значительную трудность в диагностике и лечении [1, 5].

Внедрение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных микозов. Количество инвазивных микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии прогрессивно увеличивается, эти заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью [2, 6].

Кандидоз — самый распространенный инвазивный микоз. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или

множественные очаги диссеминации) составляют 75–90 % всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК (кандидозная септицемия, кандидозный сепсис) наиболее часто развиваются у пациентов с ОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными (более 40 % поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода в период госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 3–30 дней, стоимость лечения — в 1,5–5 раз [2, 4]. Большинство (93–97 %) возбудителей кандидемии ОДК составляют *C. albicans* (15–60 %), *C. Parapsilosis* (5–40 %), *C. glabrata* (5–25 %), *C. tropicalis* (5–15 %) и *C. krusei* (3–7 %). Примерно 3–7 % возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. quilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и пр.

Диагностика грибковых инфекций нередко бывает сложной проблемой. Кандидозная инфекция является сочетанной инфекционной патологией, ассоциированной с другими микроорганизмами, чаще наблюдаются грибково-бактериальные ассоциации, характер их взаимодействия обуславливает поддержание воспалительного процесса и резистентность к проводимой противомикробной терапии. Клинические признаки микозов часто неспеци-

фичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Течение пневмоний грибковой этиологии разнообразно: вялое с частыми рецидивами, миграцией пневмонических фокусов, серозным и геморрагическим плевритом.

Нередко заболевание принимает вид прогрессирующего деструктивного процесса в легких с образованием крупных тонкостенных полостей или тяжелого инфекционного заболевания с септическим состоянием. В ряде случаев заболевание сопровождается астматическим синдромом. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением [2, 3].

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гематологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, *C. albicans* составляют только 15–35 % возбудителей кандидемии и ОДК [1, 2, 5].

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует проводить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, то есть при выявлении *Candida spp.* В любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении

и (или) резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

Учитывая сложности диагностики инвазивных микозов и связанное с этим позднее начало специфической терапии, мы выполнили исследование, направленное на выявление минимальных признаков грибковой инфекции для назначения ранней (превентивной) противогрибковой терапии.

Материалы и методы

Было проведено клинко-морфологическое сличение диагнозов 32 пациентов с онкогематологической патологией, умерших в 2010–2011 годах, имеющих при проведении аутопсии осложнения в виде инфекционного поражения нижних дыхательных путей различной этиологии.

Выполнялся анализ данных анамнеза, результатов рентгенологических, лабораторных, патогистологических и морфологических данных. Отдельно рассмотрены результаты микробиологического исследования ткани легкого.

У пациентов с онкогематологической патологией пневмонии чаще всего имеют бактериальную или грибково-бактериальную (смешанную) этиологию.

Грибково-бактериальные ассоциации обуславливают поддержание воспалительного процесса и резистентность к проводимой противомикробной терапии.

1. Среди умерших 32 пациентов грибковая пневмония как осложнение основного заболевания подтверждена у 5 человек, бактериальная — у 16, а смешанная — у 11.

2. Фактором риска развития пневмоний может служить прогрессирование онкогематологического заболевания.

Была выполнена оценка результатов лабораторных исследований в зависимости от этиологического фактора пневмонии (таблица 2).

Таблица 1 — Частота встречаемости пневмоний по нозологиям среди пациентов с онкогематологической патологией

Нозология онкогематологического заболевания	Этиология пневмоний					
	грибковая		бактериальная		смешанная	
	м	ж	м	ж	м	ж
ОМЛ, период разгара	1	0	2	6	0	1
ХМЛ, фаза бластного криза	0	1	3	0	2	2
МДС: рефрактерная анемия, РАИБ-2, период разгара	0	2	0	1	0	0
ОЛЛ, период разгара	0	0	1	0	1	0
ХЛЛ, стадия С, обострение	1	0	2	1	1	2
Острый лейкоз, промиелоцитарный вариант	0	0	0	0	0	1
Т-клеточный лейкоз взрослых, прогрессия	0	0	0	0	1	0
Всего с разбивкой по полу	2	3	8	8	5	6
Всего	5		16		11	

Таблица 2 — Данные микробиологического и лабораторного методов исследования

Этиология пневмоний	СРБ, мг/л	Прокальцитонин, нг/мл	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$
Грибковые (5)				
Среднее значение	97,2	9,09	1,6	0,36
Бактериальные (16)				
Среднее значение	90,2	3,8	8,8	1,4
Смешанные (11)				
Среднее значение	163,8	33,8	3	1,06

1. У пациентов с грибковой этиологией пневмоний уровень нейтрофилов был ниже, чем у пациентов с пневмониями другой этиологии, то есть нейтропения (агранулоцитоз) является фактором, предрасполагающим к развитию инвазивных микозов.

2. Уровень СРБ и прокальцитонина не позволяют судить о предполагаемой этиологии инфекционного процесса и отражают тяжесть системного воспалительного процесса вне зависимости от этиологического фактора.

Для выявления характерных для каждого вида пневмонии рентгенологических данных была выполнена оценка результатов рентгенологического исследования в зависимости от

распространенности поражения нижних дыхательных путей (таблица 3).

Полученные результаты по локализации пневмоний у пациентов с онкогематологическими заболеваниями представлены на рисунке 1.

Для грибковых пневмоний, по результатам рентгенологического исследования и КТ, чаще встречается долевая пневмония, среди бактериальных — одно- или двусторонняя полисегментарная.

Полученные данные позволяют на этапе диагностики предположить этиологию инфекционного процесса и назначить адекватную терапию.

Анализ данных патогистологического исследования

Таблица 3 — Локализация пневмоний по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии

Локализация	Грибковые	Бактериальные
Двусторонняя полисегментарная	0	10
Правосторонняя полисегментарная	0	2
Левосторонняя полисегментарная	1	1
Правосторонняя долевая	3	2
Левосторонняя долевая	1	1

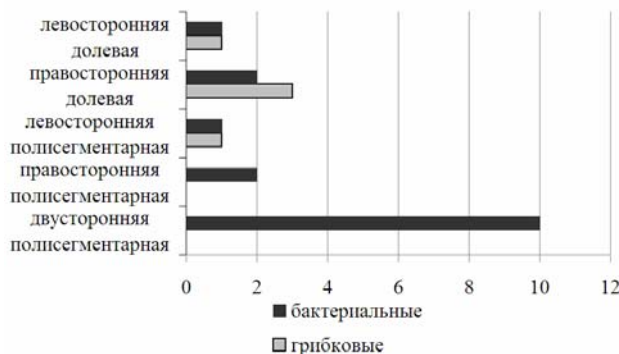


Рисунок 1 — Локализация пневмоний по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии

Таблица 4 — Данные патогистологического исследования

Этиология пневмонии	Результаты патогистологического исследования
Бактериальная	Очагово в просветах альвеол эозинофильное однородное содержимое, небольшое количество фибрина с примесью незрелых и зрелых элементов гранулоцитарного роста
Грибковая	Умеренное полнокровие, в очаге уплотнения скопления грибов с диффузным некрозом легочной ткани, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия
Смешанная	В альвеолах экссудат, состоящий из нейтрофилов, макрофагов, эритроцитов, очагово участки грибкового обсеменения, альвеолярные перегородки местами утолщены, местами разорваны, пронизаны клеточным инфильтратом

При проведении исследования биопсийного материала было отмечено, что для грибковых пневмоний характерно умеренное полнокровие, очаговое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

Полученные данные позволяют говорить о морфологических особенностях грибковых

пневмоний, необходимых для верификации диагноза при отсутствии микробиологического подтверждения инвазивного микоза.

При проведении микробиологического исследования нами были получены результаты, приведенные в таблице 5.

Следует отметить увеличение доли штаммов *Acinetobacter baumannii* до 9,25 % (3-е место в этиологии пневмоний по полученным результатам).

Таблица 5 — Данные посевов ткани легкого

Виды микроорганизмов, грибов	Число пациентов
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (42,55 %)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (9,25 %)
<i>Escherichia coli</i>	3 (5,55 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,85 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,85 %)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1,85 %)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,85 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,85 %)
<i>Candida albicans</i>	11 (20,35 %)
<i>Candida crusei</i>	2 (3,70 %)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,85 %)
<i>Candida colliculosa</i>	1 (1,85 %)
<i>Aspergillus flavus</i>	2 (3,70 %)
<i>Aspergillus terreus</i>	1 (1,85 %)

Данный вид бактерий является возбудителем поздних (развивающихся позже 5 дней с момента госпитализации) эпизодов пневмонии.

Заключение

На основании литературных данных и результатов собственных исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Факторами риска по развитию инвазивных микозов у пациентов с онкогематологической патологией являются:

- агранулоцитоз;
- рецидив или прогрессирование заболевания;
- предшествующая антибактериальная терапия.

2. Клиническими признаками возможного развития грибковой пневмонии являются:

- длительная лихорадка, не купирующаяся антибактериальной терапией широкого спектра;
- доленая пневмония или ограниченный участок инфильтрации по данным рентгенографии или КТ,
- получение подтверждения грибкового обсеменения из других локусов (кожа, слизистая полости рта или носа).

3. Сочетание одного или двух факторов риска с двумя клиническими признаками грибковой инфекции позволяют врачу предположить развитие инвазивного микоза и начать адекватную противогрибковую терапию.

4. При проведении исследования биопсийного материала было отмечено, что для грибковых пневмоний характерно умеренное полнокрое, оча-

говое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

5. Полученные данные позволяют говорить о морфологических особенностях грибковых пневмоний, необходимых для верификации диагноза при отсутствии микробиологического подтверждения инвазивного микоза.

6. Учитывая высокую резистентность *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам, увеличение числа инфицированных этим патогенном пациентам, большое значение приобретает профилактика развития этих инфекций в отделениях онкогематологического профиля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Искров, И. А. Инфекционные осложнения грибковой этиологии в онкогематологии / И. А. Искров, В. А. Осипов, Е. М. Самбук // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 6. — С. 20–28.
2. Васильева, Н. В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации / Н. В. Васильева, Н. Н. Климова, В. А. Цинзерлинг // Вестник СПбМАПО. — Т. 2, № 4. — С. 5–18.
3. Искров, И. А. Профилактика инфекционных осложнений в онкогематологии / И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. А. Осипов // Актуальные проблемы медицины. — 2008. — № 3. — С. 13–19.
4. Делягин, В. Тактика врача при подозрении на системную грибковую инфекцию / В. Делягин, М. Мельникова // Consilium Medicum [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/z0351>. — Дата доступа: 16.03.2012.
5. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластомами / Н. В. Дмитриева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 10–14.
6. Климова Н. Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: российские рекомендации / Н. Н. Климова. — М., 2010. — 75 с.

Поступила 11.07.2012

УДК [616.379-008.64-06:616.89-008.454]-071

АЛГОРИТМ СКРИНИНГА ДЕПРЕССИВНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

¹Я. Л. Навменова, ²Т. В. Мохорт

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель: оценить возможные факторы риска развития депрессивных переживаний при сахарном диабете 1 типа и разработать алгоритм скрининга этого состояния.

Материал и методы. Обследовано 163 пациента с сахарным диабетом 1 типа (СД), в том числе 93 мужчин и 70 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст составил 41,15 [34,65; 46,66] года, стаж диабета - 11,18 [4,28; 22,33] года. Для выявления общих факторов риска развития депрессивного переживания (ДП) проводилось анкетирование по специально разработанной анкете. Для верификации ДП использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). ДП определялось при значениях 8–21 балл по шкале HADS. Для диагностики скрытых гипогликемических состояний проводилось исследование суточной динамики гликемии в течение 72 часов с помощью системы суточного мониторинга глюкозы межклеточной жидкости (CGMS) компании «Medtronic MINIMED» (США). Определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови проводилось с использованием наборов ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit (1L71) на биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ «Statistica», 6.0 for Windows и SPSS «Statistics», 17.0.

Результаты. Результаты анкетирования с помощью шкалы HADS выявили симптомы ДП у 28,2 % пациентов в исследуемой группе: у 30 женщин (18,4 %) и у 16 мужчин (9,8 %). Была установлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между уровнем депрессии по шкале HADS и возрастом ($r = 0,17$; $p < 0,05$), а также выявлено, что риск развития ДП при СД 1 типа ассоциирован с возрастом более 40 лет (ОШ = 1,06; $p < 0,05$; 95 % ДИ 0,99–1,13). Установлено, что наличие инвалидности является фактором риска развития ДП (ОШ = 2,41; $p = 0,01$; 95 % ДИ 1,16–4,19). При оценке риска развития ДП в зависимости от уровня HbA_{1c} было установлено, что возможный риск развития депрессии ассоциирован с уровнем HbA_{1c} 7,5 % и более (ОШ = 0,89; $p = 0,03$; 95 % ДИ 0,30–1,48). Риск развития ДП ассоциирован с наличием ДР (ОШ = 10,72; $p < 0,001$; 95 % ДИ 3,14–36,55) и с наличием ДН (ОШ = 3,79; $p < 0,001$; 95 % ДИ 1,84–7,82). Выявлена зависимость частоты случаев скрытых гипогликемических реакций и уровнем депрессии по шкале HADS (ОШ = 1,12; $p = 0,0024$; 95 % ДИ 1,02–1,24). Также было установлено, что риск развития депрессии у пациентов с СД 1 типа ассоциирован с уровнем ГЦ более 15,39 ммоль/л (ОШ = 6,82; $p = 0,001$; 95 % ДИ 2,19–21,20).

Заключение. Риск развития ДП при СД1 ассоциирован с женским полом, возрастом более 40 лет, наличием группы инвалидности, наличием ДР и/или ДН, уровнем ГЦ сыворотки более 15,39 ммоль/л, а также уровнем HbA_{1c} $\geq 7,5$ %. Кроме того, риск развития ДП ассоциирован с наличием скрытых гипогликемических эпизодов. Разработанный алгоритм скрининга может быть использован для диагностики ДП как на амбулаторном, так и на стационарном этапе ведения пациентов с СД 1.

Ключевые слова: депрессивные переживания, факторы риска, сахарный диабет 1 типа, скрининг.

ALGORITHM FOR SCREENING OF DEPRESSION IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES

¹Ya. L. Navmenova, ²T. V. Mokhort

¹Gomel State Medical University

²Belarusian State Medical University, Minsk

Objective: to evaluate the possible risk factors of development of depression in insulin-dependent diabetes and to develop a screening algorithm for this depression.

Material and methods. The study involved 163 patients with insulin-dependent diabetes mellitus (DM), of them, 93 men and 70 women aged 18–65. The average age of the patients was 41,15 [34,65; 46,66], the experience of diabetes was 11.18 [4,28; 22,33] years. To identify the common risk factors of depression development, we conducted a survey according to a specially designed questionnaire. For verification of depression, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used. Depression was diagnosed at 8–21 points according to the HADS. To diagnose hidden hypoglycaemia states, twenty-four-hour glycemia dynamics was studied within 72 hours with the help of diurnal glucose monitoring of intercellular fluid (CGMS) by «Medtronic MINIMED» (USA). The detection of homocysteine (HC) content in the blood serum was performed using sets of ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit (1L71) on the biochemical analyzer «Architect c8000» («ABBOTT», USA). The data were statistically processed using «Statistica», 6.0 for Windows and SPSS «Statistics», 17.0.

Results. The results of the survey using the HADS showed symptoms of depression in 28.2 % of the patients in the study group. Depression was detected in 30 women, or 18.4 %, and 16 men (9.8 %). The study revealed a statistically significant direct correlation between the HADS depression level and age ($r = 0,17$; $r < 0,05$), and it also found that the risk of depression in insulin-dependent diabetes is associated with age over 40 (OR = 1,06; $p < 0,05$; 95 % CI 0,99–1,13). It was ascertained that disability is a risk factor for depression (OR = 2,41; $p = 0,01$; 95 % CI 1,16–4,19). The assessment of the risk of depression development according to HbA_{1c} level showed that the possible risk of depression is associated with the HbA_{1c} level of 7,5 % or more (OR = 0,89; $p = 0,03$; 95 % CI 0,30–0,48). The risk of depression is also associated with DR (OR = 10,72; $p < 0,001$; 95 % CI 3,14–36,55) and with the presence of DN (OR = 3,79; $p < 0,001$; 95 % CI 1,84–7,82). The study found the dependence of the prevalence of hidden hypoglycemic reactions and the level of depression according to the scale of HADS (OR = 1,12; $p = 0,0024$; 95 % CI 1,02–1,24). It was also ascertained that the risk of depression in the patients with type I diabetes is associated with the level of more than 15.39 HC mmol/L (OR = 6,82; $p = 0,001$; 95 % CI 2,19–21,20).

Conclusion. The risk for the development of depression in I type diabetes is associated with the female sex, age over 40, presence of disability, DR and/or HC serum level more than 15,39 mmol/L, and the HbA_{1c} level of $\geq 7,5$ %. In addition, the risk for the development of depression is associated with hidden hypoglycemic episodes. The developed algorithm for screening of depressive states in insulin-dependent DM can be used to diagnose depression as on both out-patient and in-patient phase of treatment of the patients with I type diabetes.

Key words: depression, risk factors, I type diabetes mellitus, screening.

Введение

Актуальность проблемы своевременной диагностики ДП среди пациентов с СД несомненна. Известно, что у пациентов с СД распространенность ДП значительно превышает ее в популяции [1–6]. По результатам исследований, проведенных в последнее время, доказано, что и на амбулаторном этапе, и в условиях стационара ДП остаются не диагностированными в 30–50 % случаев [7]. Однако распознавание ДП, коморбидных СД 1, при отсутствии рутинных скрининговых методик является серьезной диагностической проблемой, так как пациенты с ДП часто предъявляют жалобы на общие, перекрывающиеся с соматической патологией симптомы [8].

Цель работы

Оценить возможные факторы риска развития депрессивных переживаний при сахарном диабете 1 типа и разработать алгоритм скрининга этого состояния.

Материалы и методы

Обследовано 163 пациента с сахарным диабетом 1 типа (СД), в том числе 93 мужчин и 70 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст составил 41,15 [34,65; 46,66] года, стаж диабета — 11,18 [4,28; 22,33] года. Всем участникам исследования проводилось общеклиническое обследование по клиническим протоколам диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь, включающее общий осмотр, комплекс лабораторных и инструментальных исследований, а также консультации специалистов для верификации осложнений СД 1 типа. Кроме того, проводилось анкетирование для выявления общих факторов риска развития депрессивного переживания (ДП) по специально разработанной анкете. Для верификации ДП использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). ДП определялось при значениях 8–21 балл по шкале HADS. Для диагностики скрытых гипогликемических состояний проводилось исследование суточной динамики гликемии в течение 72 часов с помощью системы суточного мониторинга глюкозы межклеточной жидкости (CGMS) компании «Medtronic MINIMED» (США). При мониторинге гликемии были заданы границы эугликемии — от 3,9 до 10 ммоль/л, гипогликемии — при снижении уровня глюкозы в крови менее 3,0 ммоль/л и гипергликемии — при значении гликемии более 10 ммоль/л. Определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови проводилось с использованием наборов ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit (1L71) на биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ «Statistica», 6.0 for Windows и SPSS «Statistics», 17,0. Данные

представлены в формате «Me [25,75]». Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Значимость различий оценивалась критерием Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Относительный риск (OR) рассчитывался через отношение шансов и определялся с помощью 4-польных таблиц. Статистическая значимость относительного риска оценивалась с использованием 95 % доверительного интервала.

Результаты и обсуждения

Результаты анкетирования с помощью шкалы HADS выявили симптомы ДП у 28,2 % пациентов в исследуемой группе. Это соответствует результатам ранее проведенных исследований, свидетельствующих, что распространенность депрессии среди пациентов с СД значительно превышает общепопуляционные значения [1–6].

Далее нами была проанализирована частота ДП в зависимости от пола, возраста и наличия общих факторов риска развития ДП. ДП были выявлены у 30 женщин (18,4 %) и у 16 мужчин (9,8 %). При сравнении частоты депрессии у женщин и мужчин установлено, что у женщин она выше, чем у мужчин ($\chi^2 = 3,57$, $p < 0,05$). Было выявлено, что при СД 1 типа риск развития депрессии у женщин достоверно выше, чем у мужчин (ОШ = 3,60; $p < 0,001$; 95 % ДИ 1,76–7,39).

При анализе частоты ДП в различных возрастных группах (подгруппа 1 — возраст до 40 лет ($n = 77$) и подгруппа 2 — возраст более 40 лет ($n = 86$)) отмечено, что Me уровня депрессии по шкале HADS у пациентов до 40 лет составила 3 [2; 7] балла против подгруппы сравнения — 6 [3; 8] баллов ($U = 2698,0$; $p = 0,04$). Кроме того, была установлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между уровнем депрессии по шкале HADS и возрастом ($r = 0,17$; $p < 0,05$), а также выявлено, что риск развития ДП при СД 1 типа ассоциирован с возрастом более 40 лет (ОШ = 1,06; $p < 0,05$; 95 % ДИ 0,99–1,13).

По результатам оценки уровня ДП по шкале HADS все участники исследования были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ДП: 1 — пациенты с СД1 и ДП ($n = 46$) и 2 — пациенты с СД1 и без ДП ($n = 117$). Данные частоты выявления ДП в зависимости от наличия общих факторов риска ее развития представлены в таблице 1.

По результатам анализа было установлено, что наличие инвалидности является фактором риска развития ДП (ОШ = 2,41; $p = 0,01$; 95 % ДИ 1,16–4,19).

Результаты исследований, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена, представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Частота ДП в группах сравнения в зависимости от общих факторов риска развития депрессии

Факторы риска	Пациенты с СД и ДП, n = 47, абс. число/%	Пациенты с СД без ДП, n = 116, абс. число/%	χ^2	p
Курение	26/55,3	47/40,5	1,09	0,29
Семейное положение:				
• состоящие в браке	21/44,7	74/63,8	1,40	0,23
• разведенные	16/34	11/9,5	9,67	0,02
• одинокие	10/21,3	31/26,7	0,32	0,57
Образование:				
• высшее	17/36,2	39/33,6	0,05	0,82
• средне-специальное	19/40,4	43/37,1	0,07	0,78
• базовое	11/23,4	34/29,3	0,34	0,56
Уровень материального дохода:				
• низкий	18/38,3	29/25	1,53	0,21
• средний	29/61,7	87/75	0,50	0,47
Группа инвалидности	31/65,6	56/48,3	5,66	0,01

Таблица 2 — Оценка показателей контроля углеводного и липидного обмена при СД 1 типа в зависимости от наличия ДП

Показатель	Пациенты с СД и ДП, n = 47; Me [25; 75]	Пациенты с СД без ДП, n = 116; Me [25; 75]	U	p
HbA _{1c} , %	9,70 [8,20; 10,70]	8,40 [7,60; 9,60]	1807,50	<0,001
Среднесуточная глюкоза крови, ммоль/л	9,02 [7,70; 10,48]	8,10 [6,35; 10,15]	1715,00	0,03
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,75 [7,50; 11,60]	8,00 [6,20; 10,90]	2226,50	0,10
Глюкоза крови через 2 часа после еды, ммоль/л	9,85 [8,30; 13,50]	9,20 [6,95; 12,30]	2200,50	0,08
ОХС, ммоль/л	5,10 [4,50; 5,90]	4,80 [4,10; 5,60]	2103,50	0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,60 [1,30; 2,00]	1,60 [1,37; 2,00]	2163,50	0,54
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,10 [2,05; 3,67]	2,65 [1,84; 3,21]	1840,00	0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,44 [0,36; 0,65]	0,49 [0,35; 0,72]	2182,50	0,59
КА	2,40 [1,70; 3,55]	1,90 [1,60; 2,90]	1933,50	0,12
ТГ, ммоль/л	1,12 [0,87; 1,65]	1,10 [0,79; 1,62]	2521,00	0,86

Для выявления взаимосвязи между уровнем ДП по шкале HADS и биохимическими показателями, характеризующими состояние углеводного и липидного обмена, был применен линейный регрессионный анализ, позволивший выявить слабую положительную корреляционную связь между уровнем ДП по шкале HADS и уровнем HbA_{1c} ($r = 0,20$, $p < 0,05$). Также была установлена положительная корреляционная связь между уровнем ДП по шкале HADS и уровнем среднесуточной глюкозы в крови ($r = 0,22$, $p < 0,05$). При оценке риска развития ДП в зависимости от уровня HbA_{1c} было установлено, что возможный риск развития депрессии ассоциирован с уровнем HbA_{1c} 7,5 % и более (ОШ = 0,89; $p = 0,03$; 95 % ДИ 0,30–1,48).

В ранее опубликованной работе нами была проведена оценка наличия и частоты явных и скрытых гипогликемических эпизодов с использованием системы длительного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости (СДМГ) у пациентов СД 1 в зависимости от наличия или отсутствия ДП [9]. Было установлено, что частота

регистрации общего количества гипогликемических эпизодов у пациентов с СД 1 и ДП выше, чем у пациентов с СД 1 и без ДП ($\chi^2 = 8,21$, $p = 0,04$), а также, что частота регистрации скрытых гипогликемических эпизодов у пациентов с СД 1 и ДП тоже выше, чем у пациентов с СД 1 и без ДП ($\chi^2 = 8,81$, $p = 0,03$). Данные предоставлены на рисунке 1.

При оценке основных показателей, характеризующих гипогликемические эпизоды, выявлено, что у пациентов с ДП уровень минимальной гликемии 2,45 [2,20; 3,45] ммоль/л, что ниже, чем у пациентов без ДП — 4,4 [3,50; 5,70] ммоль/л ($U = 635,50$; $p < 0,01$); увеличена продолжительность периода гипогликемии — 2,0 [0,0; 8,0] % против 0 [0,0; 8,0] %. В то же время установлено, что у пациентов с ДП уровень максимальной гликемии выше, чем у пациентов без ДП — 19,35 [15,45; 22,15] ммоль/л против 17,30 [14,40; 20,20] ммоль/л ($U = 1044,50$; $p = 0,05$). По приведенным результатам данных выявлена зависимость частоты случаев скрытых гипогликемических реакций и уровнем депрессии по шкале HADS (ОШ = 1,12; $p = 0,0024$; 95 % ДИ 1,02–1,24).

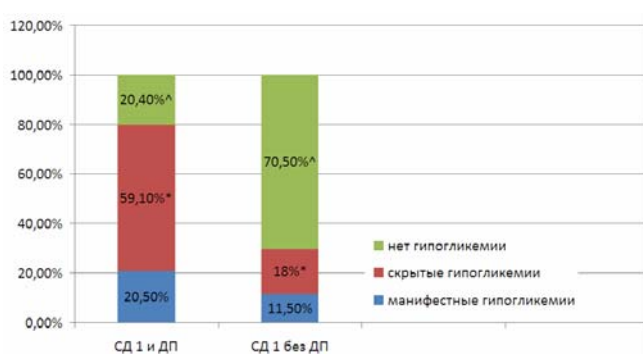


Рисунок 1 — Частота регистрации гипогликемических эпизодов у пациентов с СД 1 в зависимости от наличия ДП
 Примечание. * $p < 0,05$; [^] $p < 0,05$

Для оценки частоты микрососудистых осложнений СД в зависимости от наличия ДП был проведен анализ в по результатам тестирования по шкале HADS (таблица 3), что по-

зволило установить наличие ассоциации риска развития ДП с наличием ДР (ОШ = 10,72; $p < 0,001$; 95 % ДИ 3,14–36,55) и ДН (ОШ = 3,79; $p < 0,001$; 95 % ДИ 1,84–7,82).

Таблица 3 — Частота микрососудистых осложнений СД в зависимости от наличия депрессии

Осложнения	ДП есть, n = 46, абс. число (%)	ДП нет, n = 117, абс. число (%)	χ^2	p
Диабетическая ретинопатия (ДР)	44 (95,6 %)	66 (57,2 %)	4,12	0,04
Диабетическая нефропатия (ДН)	24 (52,1 %)	25 (22,2 %)	6,78	0,009

По данным некоторых исследований последних лет установлено, что повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) сыворотки связан с риском развития депрессии [10–13]. В большинстве приведенных исследований не проводилось выделения группы СД 1 типа. С учетом вышеизложенных фактов в нашей работе была определена оценка уровня ГЦ при СД 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия ДП. Нашими исследованиями определено, что Ме уровня ГЦ плазмы у пациентов с ДП составила 13,29 [8,80; 15,90] ммоль/л против 9,80 [7,94; 11,50] ммоль/л у пациентов без ДП, то есть была выше у пациентов с ДП ($U = 15,12$; $p =$

0,02). Также было установлено, что риск развития депрессии у пациентов с СД 1 типа ассоциирован с уровнем ГЦ более 15,39 ммоль/л (ОШ = 6,82; $p = 0,001$; 95 % ДИ 2,19–21,20).

По результатам проведенного исследования на основании полученных данных нами были выделены факторы риска развития ДП при СД 1 типа, что позволило предложить усовершенствованный алгоритм скрининга ДП при СД 1 (рисунок 2). Использование данного алгоритма позволит дифференцированно проводить мероприятия по выявлению ДП и выделять группы пациентов, нуждающихся в специализированной помощи и оптимизации метаболического контроля.



Рисунок 2 — Алгоритм скрининга депрессивных переживаний при сахарном диабете 1 типа

Выводы

1. Частота ДП среди пациентов с СД 1 составила 28,2 %.

2. Риск развития ДП при СД 1 ассоциирован с женским полом, возрастом более 40 лет, наличием группы инвалидности, наличием ДР и (или) ДН, уровнем ГЦ сыворотки более 15,39 ммоль/л, а также уровнем HbA1C \geq 7,5 %. Кроме того, риск развития ДП ассоциирован с наличием скрытых гипогликемических эпизодов.

3. Разработанный алгоритм скрининга ДП при СД 1 может быть использован для диагностики ДП как на амбулаторном, так и на стационарном этапе ведения пациентов с СД 1.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with Type 1 diabetes / F. Petrak [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2003. — №1 9. — P. 216–222.
2. Depression in adolescents with diabetes / S. Kanner [et al.] // *Psychiatry Nurt.* — 2003. — Vol. 1, № 16. — P. 15–24.
3. Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care / F. Mathet [et al.] // *Encephale.* — 2003. — Vol. 5, № 29. — P. 391–400.
4. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes / M. M. Collins [et al.] // *Diabet Med.* 2009. — Vol. 2, № 26. — P. 153–161.

5. Навменова, Я. Л. Оценка факторов, влияющих на развитие диабетической нефропатии и депрессии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Я. Л. Навменова, И. Г. Савастеева, Т. В. Мохорт // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2011. — № 2. — С. 116–120.

6. Навменова, Я. Л. Оценка компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов с депрессивными расстройствами / Я. Л. Навменова // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2011. — № 3. — С. 65–68.

7. Anderson, R. J. The prevalence of co-morbid depression in adults with diabetes / R. J. Anderson // *Diabetes care.* — 2001. — № 24. — P. 1069–1078.

8. Delgado, P. L. Common pathways of depression and pain / P. L. Delgado // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. — № 65. — P. 16–19.

9. Навменова, Я. Л. Оценка гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и депрессией / Я. Л. Навменова // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2012. — № 1. — С. 68–71.

10. Навменова, Я. Л. Содержание витамина B12 и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и депрессией / Я. Л. Навменова, Т. В. Мохорт // *Здравоохранение.* — 2012. — № 11. — С. 18–21.

11. Bottiglieri, T. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression / T. Bottiglieri, M. Laundry // *Crellin Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2000. — № 69. — P. 228–232.

12. Dimopoulos, N. Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population / N. Dimopoulos, C. Piperi, A. Salonicoti // *Clin Biochem.* — 2007. — № 40. — P. 604–608.

13. Kim, J. M. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression / J. M. Kim, R. Stewart, S. W. Kim // *Br J Psychiatry.* 2008. — № 192. — P. 268–274.

Поступила 30.01.2013

УДК 616.22-009.11:616.441-089

ГОРТАНОГЛОТОЧНЫЙ РЕФЛЮКС У ПАЦИЕНТОВ С ОДНОСТОРОННИМ ПАРЕЗОМ ГОРТАНИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

¹И. А. Однокозов, ²О. Г. Хоров

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гродненский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены данные о проявлениях, диагностике и возможных этиологических факторах развития гортаноглоточного рефлюкса у пациентов с односторонним парезом гортани после операции на щитовидной железе.

Ключевые слова: гортаноглоточный рефлюкс, задний ларингит, внепищеводные проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни, односторонний парез гортани, верхний пищеводный сфинктер.

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH UNILATERAL LARYNGEAL PARESIS AFTER SURGERY ON THE THYROID GLAND

¹I. A. Odnokozov, ²O. G. Khorov

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Grodno State Medical University

This article presents the data of the manifestations, diagnosis and possible etiologic factors of laryngopharyngeal reflux in patients with unilateral laryngeal paresis after surgery on the thyroid gland.

Key words: laryngopharyngeal reflux, posterior laryngitis, extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease, unilateral vocal cord paralysis, upper esophageal sphincter.

Введение

Важной, но до конца не изученной проблемой оториноларингологии являются односторонние парезы гортани (ОПГ). Частота возникновения ОПГ после операций на щитовидной железе (ЩЖ) составляет, по разным источникам, от 0,2 до 21 % случаев [1–4]. Она зависит от объема хирургиче-

ского вмешательства и кратности операций. При первичных операциях на ЩЖ по поводу доброкачественных образований количество ОПГ составляет около 3 %, при раке щитовидной железы — 5,7 %. У пациентов, перенесших повторные операции на щитовидной железе, осложнения в виде ОПГ встречаются примерно в 9 % случаев.

Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), согласно Монреальскому консенсусу — это «состояние, которое развивается в тех случаях, когда рефлюкс желудочного содержимого вызывает причиняющие беспокойство симптомы и (или) осложнения». Монреальский консенсус 2006 г., опираясь на принципы доказательной медицины, классифицировал различные проявления ГЭРБ на пищеводные и внепищеводные синдромы [6].

Для оториноларингологов наиболее значимым проявлением внепищеводной ГЭРБ является гортаноглоточный рефлюкс (ГГР). Это — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное патологическим рефлюксом желудочного или дуоденального содержимого через верхний пищеводный сфинктер в гортаноглотку, гортань, трахею [7, 10]. Как термин гортаноглоточный рефлюкс был утвержден в 1995 г. [8].

По данным разных авторов, от 4 до 10 % пациентов, обратившихся к оториноларингологу, имеют признаки ГГР [9–12].

Механизм ГГР представляется следующим образом. В нормальных условиях верхний пищеводный сфинктер (ВПС) и нижний пищеводный сфинктер сотрудничают для предотвращения ГГР. Несколько физиологических барьеров защищают верхние дыхательные пути от повреждающего действия рефлюкса [13]. К ним относят нижний пищеводный сфинктер, клиренс пищевода, фермент карбоангидразу, который катализирует гидратацию углекислого газа, приводя к образованию бикарбоната, слюну, тканевую резистентность пищевода и верхний пищеводный сфинктер [14].

ВПС — анатомическое образование между дистальной частью глотки и пищеводом на

уровне перстневидного хряща и поперечной черпаловидной мышцы в виде утолщения циркулярного слоя поперечно-полосатых мышц. Сверху вниз располагаются нижний констриктор глотки (щитоглоточная мышца) и перстнеглоточная мышца, образующая петлю вокруг мышц шейного отдела пищевода (рисунок 1). Мышечные волокна сфинктера имеют толщину 2,3–3 мм и расположены под углом 33–45° по отношению к продольной оси пищевода. Размеры сфинктера около 23 мм в поперечнике и 17 мм в переднезаднем направлении. Верхняя граница сфинктера находится на расстоянии 16 см у мужчин или 14 см у женщин от резцов [15–16].

В координации функций ВПС принимают участие пять черепных нервов (V, VII, IX, X и XII пары). ВПС в основном состоит из перстне-глоточной мышцы, иннервируемой глоточными и пищеводными ветвями блуждающего нерва, верхним и нижним гортанными нервами, языкоглоточным нервом и симпатическими ветвями из верхнего шейного узла; нижнего констриктора глотки, получающего иннервацию из глоточных ветвей блуждающего нерва и поперечно-полосатых мышц шейного отдела пищевода, иннервируемых в основном возвратным нервом и симпатическими ветвями 5–6 верхних ганглиев грудного отдела симпатического ствола и от звездчатого узла.

ВПС защищает от попадания желудочного содержимого и пищи в дыхательные пути, а также предотвращает попадание воздуха в пищеварительный тракт. При нарушении функции верхнего пищеводного сфинктера возможно проникновение рефлюксата в гортаноглотку. Даже один эпизод рефлюкса раздражает слизистую оболочку гортаноглотки [17].

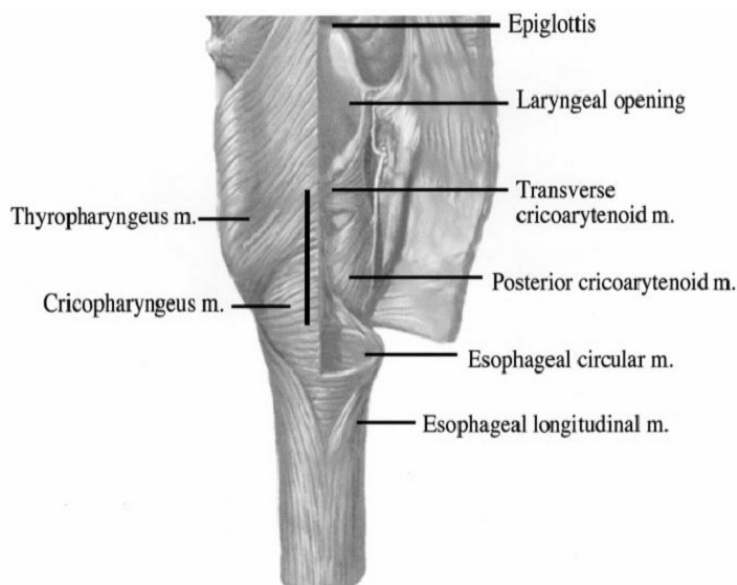


Рисунок 1 — Мышцы глотки.

Вид сзади. Вертикальная черта соответствует ВПС
(Рисунок изменен из The CIBA Collection of Medical Illustrations. [18])

В настоящее время общепризнано потенциальное значение ГГР в этиологии внепищеводной ГЭРБ [19]. И взаимосвязь между кислотным рефлюксом и нарушениями функции гортани не вызывает сомнения [20].

В качестве основных методов диагностики ГГР признан метод опроса, ларингоскопия и рН-метрия гортаноглотки. Суточную рН-метрию пищевода считают золотым стандартом диагностики ГЭРБ, однако суточная рН-метрия гортаноглотки не обладает такой надежностью для подтверждения ГГР из-за вариабельности методик и различной трактовки результатов [21, 22].

К примеру, разные исследователи указывают на различное положение рН-зонда в гортаноглотке. Слишком высокое размещение зонда ведет к прерывистым и ложноположительным результатам вследствие недостаточного контакта зонда со слизистой оболочкой. РН-мониторирование исключает учет потенциально вредных для слизистых оболочек верхних дыхательных путей газообразных, газообразно-жидких, слабокислых, щелочных видов рефлюксата, а также рефлюкса пепсина, желчи и ферментов поджелудочной железы. Кроме этого, суточный рН-мониторинг считается достаточно агрессивным, дорогим и неудобным для пациента исследованием, имеющим ограниченную доступность.

Поэтому в настоящее время большинство ларингологов для диагностики и оценки симптомов ГГР в динамике используют индекс симптомов рефлюкса (ИСР) [24] и шкалу оценки рефлюкса (ШОР) [25], комплекс субъективных и объектив-

ных симптомов, коррелирующих с двойным 24-часовым рН-мониторингом [23].

Цель работы

Оценка проявлений гортаноглоточного рефлюкса у пациентов с односторонним парезом гортани после операции на щитовидной железе.

Материалы и методы

Базой исследования послужил Гомельский областной фониатрический кабинет. Для изучения ГГР в исследование было включено 92 пациента. В 1-ю группу вошли 44 пациента с ОПГ после операций на ЩЖ, из них мужчин — 18, женщин — 26. Пациенты обследовались в течение 2–7 недель после операции. Во 2-ю группу были включены 24 пациента с ГЭРБ (мужчин — 9, женщин — 15). Эти пациенты с различными формами ГЭРБ направлялись гастроэнтерологом в фониатрический кабинет для консультации из-за хронического кашля и (или) периодической охриплости. В 3-ю группу вошли 24 пациента (10 мужчин, 14 женщин) без признаков ГГР, обратившихся в фониатрический кабинет для профосмотра.

Для выявления субъективных симптомов ГГР определялся индекс симптомов рефлюкса по Belafsky с соавторами [24]. Индекс симптомов рефлюкса (ИСР) представляет собой опросник о выраженности 9 наиболее характерных симптомов ГГР по аналоговой шкале от 0 до 5 баллов. Суммарная оценка ИСР выше 13 баллов приравнивается к положительному двойному суточному рН-мониторированию гортаноглотки [24]. Вариант опросника ИСР на русском языке представлен на рисунке 2.

Дата

Как затрагивали Вас в течение последнего месяца следующие проблемы?

1. Охриплость или проблемы с голосом
 2. Желание «прочистить горло»
 3. Избыточная слизь в горле или стекание слизи из носоглотки
 4. Затрудненное глотание пищи, жидкости или таблеток
 5. Кашель после еды или в положении лежа
 6. Чувство нехватки воздуха или приступы удушья
 7. Неприятный или раздражающий кашель
 8. Чувство инородного тела или комка в горле
 9. Изжога, дискомфорт или боль в груди, тошнота, рвота
- ИТОГО

	0 — нет проблем					
	5 — серьезная проблема					
	0	1	2	3	4	5
1.	0	1	2	3	4	5
2.	0	1	2	3	4	5
3.	0	1	2	3	4	5
4.	0	1	2	3	4	5
5.	0	1	2	3	4	5
6.	0	1	2	3	4	5
7.	0	1	2	3	4	5
8.	0	1	2	3	4	5
9.	0	1	2	3	4	5

Подпись

Рисунок 2 — Бланк опросника ИСР на русском языке по Belafsky и др. [24]

Чтобы облегчить пациентам перевод степени выраженности своих ощущений в баллы и для стандартизации тестирования, нами предложена шестибальная цвето-вербально-аналоговая шкала выраженности симптомов (рисунок 3).

Данная шкала значительно облегчает и унифицирует для пациентов конверсию степени выраженности симптомов ГГР из общепри-

нятых терминов в баллы (от 0 — отсутствие симптома до 5 — симптом очень сильно выражен). Кроме этого, баллам и степени выраженности симптомов соответствует и цветовая гамма от белого до синего цвета, которая также помогает, особенно пациентам с доминирующим зрительным анализатором, правильно определить степень выраженности симптомов в баллах.

0 нет	1 слабо выражено	2 умеренно выражено	3 да (почти сильно)	4 сильно	5 очень сильно

Рисунок 3 — Цвето-вербально-аналоговая шкала выраженности симптомов

Для определения объективных симптомов ГГР всем пациентам проводилась видеорегистрация ларингоскопической картины при помощи жесткого ларингоскопа с 70° оптикой, осветителя фирмы «Bjuel & Kjæer», тип 4914, видеокамерой PANASONIC WV-CL 110 A. Видеоизображение записывалось на портативный кассетный видеоманитофон BLANPUNKT RTX-260 и транслировалось на цветной видеомонитор SONY PVM-1444QM. Для анализа видеоларингоскопическая картина просматривалась в обычном и замедленном режиме с использованием стоп-кадра. Видеоизображение анализи-

ровалось с целью выявления степени ларингоскопических признаков ГГР, для чего использовалась шкала оценки рефлюкса (ШОР) по Belafsky с соавторами [25]. ШОР — это качественная и количественная оценка исследователем восьми наиболее значимых ларингоскопических симптомов ГГР. ШОР располагается в диапазоне от 0 до 26 баллов. Итоговая оценка больше 7 баллов соответствует 95 % статистической вероятности положительного двойного точного рН-мониторирования гортаноглотки. Данные анализа видеоларингоскопической картины заносились в бланк оценки ШОР (рисунок 4).

Дата	Обнаружены симптомы	Степень
	Подсвязочный отек	2 = присутствует 0 = отсутствует
	Желудочковая облитерации	2 = частичная 4 = полная
	Гиперемия	2 = агутенoids только 4 = диффузная
	Отек голосовых складок	1 = легкая 2 = умеренная 3 = тяжелая 4 = полипозная
	Диффузный отек гортани	1 = легкая 2 = умеренная 3 = тяжелая 4 = затрудняющая дыхание
	Гипертрофия задней комиссуры	1 = легкая 2 = умеренная 3 = тяжелая 4 = затрудняющая дыхание
	Гранулема / грануляции	2 = присутствует 0 = отсутствует
	Толстые нити внутригортанной слизи	2 = присутствуют 0 = отсутствует
	ИТОГО	Подпись

Рисунок 4 — Бланк «Шкала оценки рефлюкса» на русском языке по Belafsky с соавторами [25]

Данные обработаны статистически при помощи программного обеспечения «Statistica», 6,1 (Statsoft, USA) и представлены в формате медиана и интерквартильный размах (25 %; 75 %). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и признавались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 34 (77,3 %) из 44 пациентов первой группы с ОПГ после операции на ЩЖ был выявлен гортаноглоточный рефлюкс. Из них у 27 (61,4 %) диагноз ГГР был бесспорным (ШОР > 7; ИСР > 13). У 7 (15,9 %) пациентов выявлено бессимптомное течение ГГР, то есть ИСР

был менее или равен 13 баллам, а ШОР — более 7 баллов.

У всех 24 пациентов (100 %) второй группы с ГЭРБ и жалобами на хронический кашель и (или) периодическую охриплость был выявлен ГТР (ШОР > 7; ИСР > 13).

У всех 24 (100 %) пациентов третьей группы, обратившихся в фониатрический кабинет для профосмотра, ИСР был менее 13, так как никто из них жалоб со стороны голосового аппарата и желудочно-кишечного тракта не предъяв-

лял, то есть субъективных признаков ГТР выявлено не было. Однако при видеоларингоскопическом обследовании с определением ШОР, у 2 пациентов (8,3 %) выявлено бессимптомное течение ГТР с цифрами ШОР — 9 и 10 соответственно. Этим пациентам лечение не назначалось. Рекомендовалось изменение образа жизни, питания и консультация гастроэнтеролога.

Данные результаты анкетирования и выявления признаков ГТР на основании видеоларингоскопии приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты анкетирования и выявления признаков ГТР на основании видеоларингоскопии

I, n = 44	19,0 (11,0; 24,0)*	11,0 (8,5; 13,5)*	34 (77,3 %)
II, n = 24	25,0 (22,5; 28,0)*	16,0 (13,5; 19,5)*	24 (100 %)
III, n = 24	2,5 (1,5; 5,5)*	5,0 (3,5; 6,0)*	2 (8,3 %)

Примечание. Ме — медиана, (Q1; Q2) — интерквартильный размах (25 %; 75 %), n — количество обследованных пациентов в группе, * различия достоверны ($p \leq 0,05$)

Анализ результатов исследования позволяет с учетом анатомо-функциональных особенностей гортани и верхнего пищеводного сфинктера предположить следующее. В том случае, если гортань и верхний пищеводный сфинктер иннервируются нижним и верхним гортанными нервами, а причиной ОПГ после операций на ЩЖ является травма нижнего и (или) верхнего гортанного нерва, то у пациентов с ОПГ после операций на ЩЖ возможен гортаноглоточный рефлюкс, который является следствием нарушения иннервации верхнего пищеводного сфинктера.

Заключение

1. Проведенное исследование показало, что развитие гортаноглоточного рефлюкса у пациентов с односторонним парезом гортани после операций на ЩЖ наблюдается в 77,3 % случаев.

2. Применение в клинической практике индекса симптомов рефлюкса и шкалы оценки рефлюкса позволяет эффективно выявлять развитие симптомов гортаноглоточного рефлюкса после операции на ЩЖ, причем применение шкалы оценки рефлюкса позволяет выявить бессимптомное течение гортаноглоточного рефлюкса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. McGreevy, P. Biography of Theodor Kocher / P. McGreevy, F. Miller // *Surgery*. — 1969. — Vol. 65. — P. 990.
2. Affleck, B. D. Surgical consideration and controversies in thyroid and parathyroid surgery / B. D. Affleck, K. Swartz, J. Brennan // *Otolaryngol Clin North Am*. — 2003. — Vol. 36. — P. 159–187.
3. Elies, W. Chirurgie des n. recurrens und seine funktionserhaltung bei oder nach Schädigung in Rahmen einer Strumateilektomie / W. Elies // *Zbl. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.* — 1991. — Bd. 140, H. 10. — P. 674–675.
4. Parnell, F.W. Vocal cord paralysis. A review of 100 cases / F. W. Parnell, J. H. Brandenburg // *Laryngoscope (St. Louis)*. — 1970. — Vol. 80, № 7. — P. 1036–1045.
5. Tucker, H. Vocal cord paralysis - etiology and management / H. Tucker // *Laryngoscope*. — 1980. — Vol. 90. — P. 585–590.
6. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // *Amer. J. Gas-troenterol.* — 2006. — № 88. — P. 1900–1920.
7. Ford, C. N. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux / C. N. Ford // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294, № 12. — P. 1534–1540.
8. Koufman, J. A. Laryngopharyngeal Reflux: Consensus Conference Report / J. A. Koufman, R. T. Sataloff, R. Toohill // *J Voice*. — 1996. — Vol. 10, № 3. — P. 215–216.
9. Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour monitoring / J. A. Koufman [et al.] // *J Voice*. — 1988. — Vol. 2. — P. 78–79.
10. Koufman, J. A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury / J. A. Koufman // *Laryngoscope*. — 1991. — Vol. 101. — Is. 4, pt. 2. — Suppl. 53. — P. 1–78.
11. Koufman, J. A. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders / J.A. Koufman, M.R. Amin, M. Panetti // *Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2000. — № 123. — P. 385–388.
12. Ross, J. A. Voice disorders in patients with suspected laryngo-pharyngeal reflux disease / J. A. Ross, J. P. Noordzji, P. Woo // *J Voice*. — 1998. — № 12. — P. 84–88.
13. Солдатский, Ю. Л. Отоларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. Л. Солдатский // *Болезни органов пищеварения*. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42–47.
14. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies / S. E. Axford [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. — 2001. — Vol. 110, № 12. — P. 1099–1108.
15. Колесников, Л. Л. Сфинктерный аппарат человека / Л. Л. Колесников. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 183 с.
16. Sivarao, D. V. Functional Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter / D. V. Sivarao, R. K. Goyal // *Am J Med*. — 2000. — Vol. 108, Suppl 4A. — P. 27–37.
17. Скрипник, И. Н. Взаимосвязь стоматологических и фаринго-ларингеальных проявлений у пациентов с ГЭРБ / И. Н. Скрипник, Н. Ю. Емельянова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2009. — № 1 (45). — С. 18–20.
18. Netter, F. H. The CIBA Collection of Medical Illustrations: Digestive System, Part I / F. H. Netter // West Caldwell, NJ: CIBA Pharmaceutical Company. — 1959. — Vol. 3. — 206 p.
19. Reflux Laryngitis and Related Disorders / R. T. Sataloff [et al.]. — 3rd ed. — San Diego, California, USA: Plural Publishing Inc. — 2006. — 171 p.
20. Cherry, J. Contact ulcer of the larynx / J. Cherry, S. Margulies // *Laryngoscope*. — 1968. — Vol. 78. — P. 1937–1940.
21. Postma, G. N. Ambulatory pH monitoring methodology / G. N. Postma // *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. — 2000. — P. 18410–18414.
22. Nostrant, T. T. Gastroesophageal reflux and laryngitis: a skeptic's view / T. T. Nostrant // *Am J Med*. — 2000. — Vol. 108, Suppl 4a. — P. 149–152.
23. Extraesofageální refluxní choroba — mezioborový konsenzus / J. Vydrová [et al.] // *Otorinolaryngologie a foniatrie*. — 2011. — № 2. — P. 62–70.
24. Belafsky, P. C. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) / P. C. Belafsky, G. N. Postma, K. A. Koufman // *J Voice*. — 2002. — Vol. 16. — P. 274–277.
25. Belafsky, P. C. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS) / P. C. Belafsky, G. N. Postma, J. A. Koufman // *Laryngoscope*. — 2001. — Vol. 111. — P. 1313–1317.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК: 616-001.36-002.151:616-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА

С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров, Л. А. Мартемьянова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: разработать и обосновать новый оригинальный метод моделирования геморрагического шока у мелких лабораторных животных.

Материалы и методы. Моделирование геморрагического шока производили на 32 половозрелых беспородных самцах белых крыс (опытная группа). Контрольную группу составили 30 здоровых животных. Стойкую гипотензию вызывали путем интракардиального забора 35–40 % объема циркулирующей крови, что составляет около 5 мл крови. Кровь забирали со скоростью 2 мл/100 г в минуту. Оценивали клинические параметры животных, определяли лабораторные показатели через 24 и 48 часов, проводили морфологические исследования, а также сравнивали полученные данные с показателями контрольной группы.

Результаты. У всех лабораторных животных опытной группы наблюдались выраженные тахипноэ и тахикардия. Показатели красной крови опытной группы отражали тяжесть кровопотери статистически достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в течение 48 часов по сравнению с контрольной группой. Получено комплексное морфологическое подтверждение развившегося геморрагического шока.

Заключение. Представленная модель геморрагического шока является максимально приближенной к естественным процессам, происходящим в обычных условиях. С помощью оригинальной модели можно изучать патогенетические механизмы развития геморрагического шока разной степени, а также исследовать влияние различных препаратов и методов лечения на патогенез шока. Предложенная экспериментальная модель проста в технике выполнения, не требует дорогостоящей материально-технической базы и экономически выгодна.

Ключевые слова: экспериментальная модель, геморрагический шок, морфологическая картина.

EXPERIMENTAL MODEL OF HEMORRHAGIC SHOCK

S. I. Zyblev, Z. A. Dundarov, L. A. Martemyanova

Gomel State Medical University

Objectives: to develop and substantiate a new original method of modeling hemorrhagic shock in small laboratory animals.

Materials and methods. Hemorrhagic shock was simulated on 32 nubilous outbred male albino rats (experimental group). The control group contained 30 healthy animals. Persistent hypotension was caused by 35–40 % intracardiac intake of circulating blood volume, which is about 5 ml of blood. The blood was taken by 2 ml/100 g per minute. The clinical and laboratory parameters of the animals were determined 24 and 48 hours later, then morphological studies were conducted, as well as the results obtained were compared with the control group.

Results. All the laboratory animals of the experimental group observed tachypnea and tachycardia. The indices of red blood test in the experimental group reflected severity of blood loss by a statistically significant decrease of red blood cells and hemoglobin concentration during 48 hours compared to those in the control group. Thus, we obtained complex morphological confirmation of developed hemorrhagic shock.

Conclusion. The presented model of hemorrhagic shock is maximum similar to natural processes which appear under normal conditions. With the help of the original model we can study pathogenetic mechanisms of hemorrhagic shock development, as well as to investigate the effect of various drugs and methods of treatment on the pathogenesis of shock. The proposed experimental model is simple in the technique of its performance and does not require expensive material and technical basis and is economically advantageous.

Key words: experimental model, hemorrhagic shock, morphological picture.

Введение

Успех в терапии той или иной патологии напрямую зависит от этиопатогенетического обоснования применяемого метода. Основу познания сложных механизмов развития патологических процессов в организме составляет биологическое моделирование, которое возникло вместе с развитием экспериментальной биологии и медицины, и его значение в науке трудно преувеличить.

Задача моделирования состоит в том, чтобы по результатам проводимых с помощью моделей экспериментов, выявить свойства и характерные признаки изучаемой болезни, возникающей и развивающейся в живом организме. Для создания оптимальной, максимально полезной модели, необходимо выбрать один или два существенных признака, общих для оригинала и модели.

В настоящее время в литературных источниках описано несколько методов воспроизведения геморрагического шока [1]. Наибольшее распространение получил метод Уиггера (С. J. Wiggers, 1950), который предложил для воспроизведения гипотензии любой степени у собак применять катетеризацию бедренной артерии. Однако в предложенной модели имеются свои недостатки. Воспроизведение геморрагического шока по этому методу у мелких лабораторных животных невозможно в связи с малым диаметром магистральных сосудов (внешний диаметр аорты у крысы не более 3 мм, бедренной артерии — 1–1,5 мм) [2, 3]. В описанном способе используется гепарин, применение которого снижает степень микроциркуляторных расстройств, что, в свою очередь, не может полноценно отражать патогенетические изменения в организме. Использование крупных лабораторных животных требует высоких материальных затрат.

В литературных источниках описано несколько приемов забора крови у крыс [4, 5]. Но известные методы забора крови не могут в полной мере воспроизводить геморрагический шок. Его моделирование путем ампутации хвоста не является, в должной степени, чистым, так как имеет составляющую травматического шока — утрата органа, и получить массивную кровопотерю не удастся в связи с самопроизвольной остановкой кровотечения. Способ моделирования гипотензии у крыс путем пункции ретроорбитального венозного сплетения дает возможность получить около 0,5 мл крови (Cocchetto and Bjornsson, 1983). В свою очередь Grice в 1964 году описал получение 1–2 мл крови из ретроорбитального венозного сплетения. Исследователи также указывали на достаточно высокую травматичность данной манипуляции, и со временем отказались от этого способа. Данная кровопотеря может рассматриваться как метод забора крови, а не как метод воспроизведения геморрагического шока.

Цель работы

Разработать и обосновать новый оригинальный метод моделирования геморрагического шока у мелких лабораторных животных.

Материалы и методы

Геморрагический шок в нашей лаборатории воспроизводили на 32 половозрелых беспородных самцах белых крыс (опытная группа), массой 200–220 г, содержащихся в виварии университета на стандартном рационе питания. Контрольную группу составили 30 здоровых животных.

В день эксперимента животные не получали твердую пищу при свободном доступе к воде. Модель острой массивной кровопотери заключалась в следующем: лабораторное животное в состоянии воздушно-фторотанового наркоза, фиксировали к операционному столику на спине за конечности. Производили пункцию

сердца в 4–5-м межреберье по левой парастеральной линии на границе средней и нижней трети расстояния от мечевидного отростка до яремной вырезки рукоятки грудины. Введение иглы в данной точке обусловлено близостью сердца, отсутствием легочной ткани и костных структур [2, 3, 6]. Иглу диаметром 0,3 мм вводили перпендикулярно поверхности грудины на 5 мм дорсально, постоянно создавая отрицательное давление в шприце, до появления крови. Стойкую гипотензию вызывали путем интракардиального забора 35–40 % объема циркулирующей крови, что составляет около 5 мл. Кровь забирали со скоростью 2 мл/100 г в минуту. После кровопускания крысу помещали в клетку. На протяжении всего эксперимента животные не получали никакого лечения.

У всех животных оценивали лабораторные показатели через 24 и 48 часов после кровопускания, используя интракардиальный способ забора крови, исследовали активность животных, измеряли частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений оценивали при помощи электрокардиограмм, проводили лабораторные и морфологические исследования, а также сравнивали полученные данные с показателями контрольной группы.

В число исследуемых не вошли животные, погибшие во время кровопускания.

Все животные были выведены из эксперимента через 48 часов. Материалом для морфологического исследования служили участки лёгких, миокарда, печени, селезенки и почек. Материал фиксировали в 10-процентном растворе нейтрального формалина, применяли стандартную проводку с заливкой в парафин, изготавливали гистологические срезы 5–7 мкм. Окрашивание парафиновых срезов производили гематоксилином-эозином. Микропрепараты изучались при помощи светового микроскопа.

Определение концентрации мочевины и глюкозы в крови проводилось унифицированным методом на приборе «Солар» РМ2111. Показатели красной крови измеряли на гематологическом анализаторе «Nixon».

Все экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с требованиями сообщества «Европейская конвенция по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Данные обработаны с помощью программы «Statistica», 6,0. Согласно критерию Шапиро-Уилка, полученные данные имели распределение, отличное от нормального, таким образом, были использованы методы непараметрической статистики (в качестве описательной статистики использовалась Me (медиана) и интерквартильный размах [LQ; UQ]). Для определения достоверности различий использовал-

ся критерий Вилкоксона (для зависимых групп) и Манн-Уитни (для независимых групп).

Результаты

В день манипуляции до начала вмешательства крыс не кормили, проводился осмотр животного на наличие заболеваний, оценивалось его общее состояние. Во время забора крови у крысы в состоянии наркоза наблюдалось увеличение частоты дыхательных движений до 120 в минуту (норма $70,4 \pm 1,8$) и частоты сердечных сокращений до 410 ударов в минуту (норма $360 \pm 3,3$) [3, 7, 8]. Видимые слизистые бледнели в процессе забора крови с последующим появлением цианоза.

При лабораторном исследовании показателей крови тяжесть кровопотери подтверждалась статистически достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови лабораторных животных опытной группы уже через 24 часа с прогрессированием

нарастания анемии в течение 48 часов по сравнению с контрольной группой ($p1 < 0,0001$).

Отмечался рост концентрации мочевины и глюкозы в крови у животных опытной группы в течение 48 часов, что свидетельствует о расстройстве метаболизма. Так, через 24 часа количество мочевины крови животных данной группы статистически достоверно увеличилось по сравнению с контрольной группой ($p1 = 0,000339$) и нарастало в течение 48 часов. Концентрация глюкозы крови животных, перенёвших тяжёлую кровопотерю, также статистически достоверно выросла через 24 часа по сравнению с контрольной группой ($p1 = 0,00014$) с последующей тенденцией к росту. Так, через 48 часов количество глюкозы в опытной группе животных увеличилось по сравнению с показателем через 24 часа. Показатели крови лабораторных животных контрольной и опытной групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Лабораторные показатели крови животных контрольной и опытной групп (Ме [25 %–75 %]).

Показатель	Группа	Контрольная группа (n = 30)	Опытная группа (n = 32)	
			24 ч	48 ч
$E_r, \times 10^{12}$		7,63 [7,31–8,19]	4,26 [4,11–4,41]*	3,22 [3,11–3,33]***
Hb, г/л		142 [135,5–148]	85 [81,5–88,5]*	67 [62–72]**
Мочевина, ммоль/л		5,3 [5,0–6,0]	7,42 [6,83–8,01]*	9,6 [8,55–10,65]**
Глюкоза, ммоль/л		6,08 [5,78–6,38]	9,3 [8,68–9,93]*	9,8 [9,45–10,15]*

Примечание. * различия достоверны по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** различия достоверны по сравнению с 2-часовым периодом при $p < 0,05$.

Все животные выведены из эксперимента через 48 часов, с последующим морфологическим исследованием органов. При микроскопическом исследовании органов животных опытной группы, выявлены однотипные морфологические проявления геморрагического шока [9, 10].

В печени имелась умеренно выраженная белковая дистрофия гепатоцитов, в отдельных полях зрения выявлены гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии. Также об-

наружена пролиферация клеток Купфера, отмечен отек пространств Диссе и полнокровие центральных вен и сосудов триад (рисунок 1).

В почках выявлена анемия коркового слоя, наблюдалась белковая дистрофия эпителия канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона. Определялись отек стромы, стазы и эритроцитарные сладжи в сосудах микроциркуляторного русла мозгового слоя, а также мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния (рисунок 2).

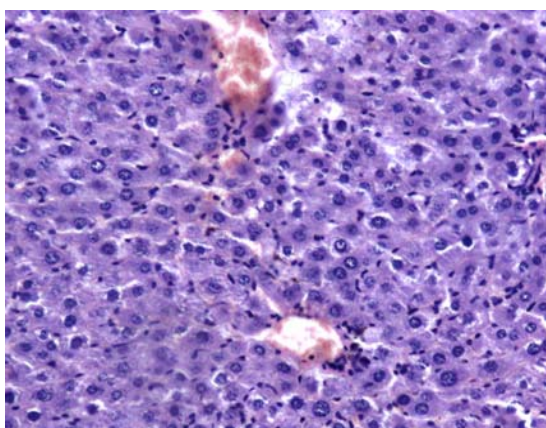


Рисунок 1 — Печень крысы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

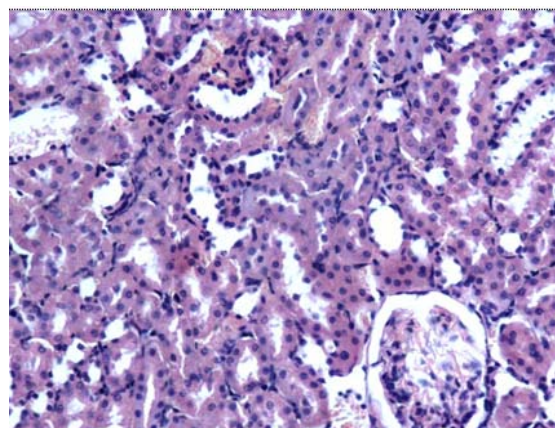


Рисунок 2 — Почка крысы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

В ткани легких определялась мозаичность поражения; выявлены очаги альвеолярной эмфиземы и очаговые ателектазы с интраальвеолярным отеком. Наблюдалось заустевание крупных артериальных сосудов, в микроциркуляторном русле имелись стазы крови и очаговые периваскулярные кровоизлияния с инфильтрацией макрофагами.

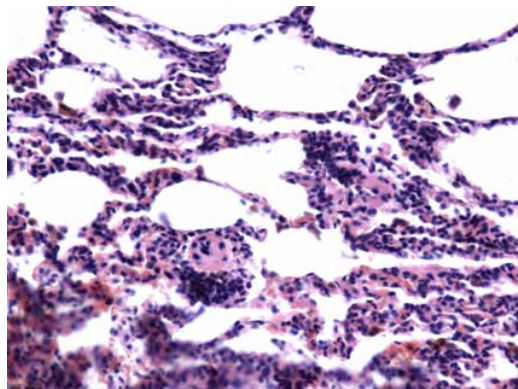


Рисунок 3 — Легкое крысы
(окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Также выявлены очаговые кровоизлияния в альвеолы и межальвеолярные перегородки (рисунок 3).

При исследовании ткани миокарда выявлена паренхиматозная (белковая) дистрофия кардиомиоцитов с очаговым межмышечным отеком, обнаружены мелкоочаговые диапедзные кровоизлияния (рисунок 4).

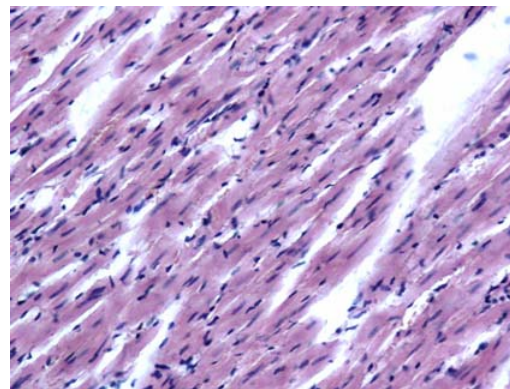


Рисунок 4 — Сердце крысы
(окраска гематоксилином и эозином, ×200)

В селезенке рисунок лимфоидных фолликулов стерт, трабекулярная сеть не выражена. Имелось обеднение красной пульпы, в сосудах

микроциркуляторного русла определялись стазы и сладжи крови с диффузными периваскулярными кровоизлияниями (рисунок 5).

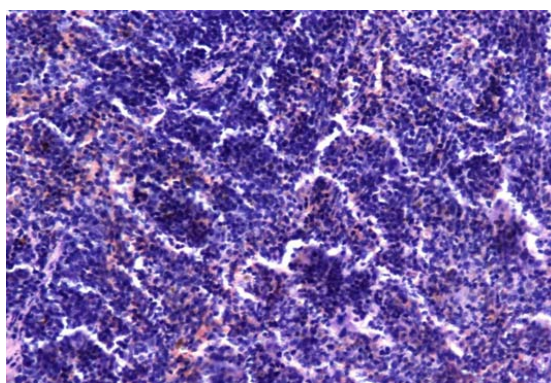


Рисунок 5 — Селезенка крысы
(окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Таким образом, при моделировании геморрагического шока по предложенной методике, в паренхиматозных органах морфологические изменения представлены гемодинамическими расстройствами кровообращения различной степени выраженности с признаками альтерации, что отражает комплексное морфологическое подтверждение развившегося геморрагического шока [10].

Обсуждение

Представленная модель геморрагического шока является максимально приближенной к естественным процессам, происходящим в обычных условиях. Не требует применения антикоагулянтов, что наиболее точно отражает патофизиологические процессы при развитии

геморрагического шока. Его глубина зависит от заданных параметров (объем и скорость кровопотери), которые могут четко контролироваться для поставленных задач. С помощью предложенной модели можно изучать патогенетические механизмы развития геморрагического шока разной степени, а также исследовать влияние различных препаратов и методов лечения на патогенез шока. При отработанной методике лабораторное животное находится в наркозе короткое время. Предложенная экспериментальная модель проста в технике выполнения, не требует дорогостоящей материально-технической базы, экономически выгодна в связи с отсутствием затрат на приобретение и содержание более крупных животных.

Выводы

1. Моделирование геморрагического шока у мелких животных представляет определённые трудности в связи с малым калибром магистральных сосудов.

2. Известная модель геморрагического шока включает применение дополнительных препаратов, что нарушает естественный патогенетический механизм развития шока.

3. Описанные методы забора крови у мелких лабораторных животных весьма травматичны и не приводят к развитию геморрагического шока.

4. Предложенная оригинальная модель геморрагического шока проста в исполнении, отличается чистотой эксперимента.

5. Использование в эксперименте мелких лабораторных животных и отсутствие необходимости применения в процессе моделирования сложных устройств делает предложенную модель экономически выгодной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кулагин, В. К. Патологическая физиология травмы и шока / В. К. Кулагин. — М., 1978. — 296 с.
2. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы (лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. — СПб., 2001. — 464 с.
3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.]. — Киев, 1983. — 383 с.
4. Michael, W. M. Biological Effects of Blood Loss: Implication for Sampling Volumes and Techniques / W. M. Michael, N. R. Andrew // ILAR Journal. — 1989. — Vol. 31. — P. 4–8.
5. Tsukamoto, T. Animals Model for Trauma Reserch: What Are the Options? / T. Tsukamoto, P. H. Christoph // Shock. — 2009. — Vol. 31. 6 P. 3 – 10.
6. Лопухин, Ю. М. Экспериментальная хирургия / Ю. М. Лопухин. — М.: Медицина, 1971. — 343 с.
7. Пособие по токсикологии для лаборантов / О. Н. Елизарова [и др.]. — М.: Медицина, 1974. — 168 с.
8. Проблема нормы в токсикологии / И. М. Трахтенберг [и др.]. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
9. Шок. Классификация, шоковая клетка, патофизиология лечения / Ю. Шутеу [и др.] — Бухарест. Военное издательство, 1981. — 515 с.
10. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. — М.: Медицина, 2001. — 528 с.

Поступила 28.12.2012

УДК 611.343:614.876]-092.9

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ТОЩЕЙ КИШКИ БЕЛОЙ КРЫСЫ ПРИ ИНКОРПОРАЦИИ РАДИОНУКЛИДОВ

¹И. Л. Кравцова, ¹Н. Г. Мальцева, ²А. А. Артишевский

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В работе проведен системный анализ эндокриноцитов и других компонентов тощей кишки белых крыс, подвергшихся воздействию инкорпорированных радионуклидов. Выявлена динамика корреляционной структуры органа, заключающаяся в изменении числа, силы и направленности связей между признаками в биосистеме. Стрессовое состояние органа в начальный период характеризуется функциональной дезорганизацией системы связей. Развитие компенсаторных механизмов сопровождается увеличением числа связей, восстановлением показателя интеграции.

Ключевые слова: эндокриноциты, тонкая кишка, белая крыса, инкорпорированные радионуклиды, корреляционный анализ.

SYSTEMIC ANALYSIS OF JEJUNUM STRUCTURAL COMPONENTS IN WHITE RATS IN INCORPORATED RADIONUCLIDES

¹I. L. Kravtsova, ¹N. G. Maltseva, ²A. A. Artishevskiy

¹Gomel State Medical University

²Belarusian State Medical University, Minsk

The work deals with the systemic analysis of endocrinocytes and other components of jejunum in white rats affected by incorporated radionuclides. It also reveals the dynamics of the organ correlative structure which lies in the changing number, strength and direction of the intercorrelations between the signs in the biosystem. The stressive condition of the organ is characterized by functional disorganization of the system intercorrelations in the initial period. The development of the compensatory mechanism is associated with the increase in the number of relations and re-establishment of the integration index.

Key words: endocrinocytes, jejunum, white rat, incorporation radionuclide, correlative analysis.

Введение

Диффузная эндокринная система (ДЭС) играет важную роль в регуляции процессов гомеостаза организма. Ее клетки, расположенные в

эпителии желудка, тонкой, толстой кишки и панкреатических островках, составляют гастроэнтеропанкреатическую (ГЭП) систему [1]. Неосомненный прогресс в изучении диффузной эн-

докринной системы связан с идентификацией типов эндокриноцитов, установлением роли выделяемых ими биологических веществ, определением значения структурно-функциональных нарушений эндокриноцитов в патогенезе ряда заболеваний пищеварительной и других систем организма. Однако многие вопросы, касающиеся влияния на их популяцию средовых факторов, являются малоизученными [1, 2, 3].

В настоящее время с каждым годом увеличивается использование источников ионизирующего излучения в разных сферах деятельности человека. Основным источником радиационного воздействия на человека является внутреннее облучение, вызванное инкорпорацией радионуклидов, главным дозообразующим элементом — ^{137}Cs . Он поступает в организм человека и животных в основном с пищей и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, проникая в кровь. Соли ^{137}Cs способны легко проникать через мембраны и накапливаться внутри клеток и их органелл [2, 4].

Использование количественных методов в морфологии позволяет выявить не только существенные структурные сдвиги в органах и тканях, но и такие незначительные изменения, которые при качественном микроскопическом исследовании в большинстве случаев не определяются [5, 6]. Корреляционный анализ позволяет изучить внутреннюю структуру клеточной популяции, выявить взаимосвязи между отдельными морфометрическими параметрами и их совокупностью в биологической системе, а также «увидеть» поведение системы при экспериментальных и патологических состояниях [7, 8].

Цель работы

Изучение цитометрических характеристик клеточных популяций тощей кишки белой крысы при инкорпорации радионуклидов и установление корреляционных взаимосвязей между различными количественными параметрами.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на 25 беспородных белых крысах-самцах с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Крысы получали радиоактивное зерно с удельной активностью по Cs 475,7 Бк/кг в течение 1 недели (1-я группа), 4 недель (2-я группа) и 4 месяцев (3-я группа). Контрольная группа животных содержалась на стандартном рационе вивария. Материал фиксировали в жидкости Буэна и после проводки через хлороформ заливали в парафин.

Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для выявления эндокринных клеток использовались: метод Гримелиуса, реакция

серебрения по Массону-Гамперлю. Методом точечного счета при увеличении 7×40 определялись относительные объемы слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной оболочки. Проводился информационный анализ двухкомпонентной системы, представленной относительным объемом эндокриноцитов и остальных эпителиоцитов (вычислялись показатели энтропии и избыточности), а также корреляционный анализ системы из признаков (возраст, площадь, логарифм площади, фактор формы, элонгация). Корреляционный анализ использовался для выявления взаимосвязей между морфометрическими и информационными показателями эндокриноцитов и других компонентов тощей кишки. Рассчитывались парные прямые и обратные коэффициенты корреляции Пирсона (r), средние значения коэффициентов корреляции для разных объектов исследования (МСС), определялась достоверность их различий по коэффициенту асимметрии (АС), рассчитывался показатель интеграции в биосистеме (ПИ), индекс направленности связей (ИНС), индекс межуровневых связей (ИМС), показатель лабильности системы (ПЛ). Статистическая обработка данных информационного анализа производилась с помощью оригинальных программ, разработанных И. А. Мельниковым на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета, а также с помощью пакета программ «Statistica», 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при инкорпорации радионуклидов в течение 7 суток происходит увеличение количества эндокринных и снижение бокаловидных клеток. Возрастает число эндокриноцитов в криптах на 23,2 %. Отмечается снижение средней площади эндокринных клеток, увеличение фактора формы и элонгации. Коэффициент вариации по площади и фактору формы увеличивается по сравнению с контрольной группой на 39,4 %. Обнаруживаются дегранулировавшие эндокриноциты и клетки «закрытого» типа. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе наблюдается интерстициальный отек, умеренная дилатация сосудов микроциркуляторного русла с участками формирования эритроцитарных стазов и очагами диапедезных кровоизлияний. Относительный объем собственной пластинки слизистой оболочки на 7 сутки наблюдения увеличивается на 32,6 %. Относительный объем подэпителиальных гемокapилляров увеличился на 22,7 %. Относительный объем мышечной оболочки достоверно не изменился.

Через 4 недели эксперимента количество эндокриноцитов резко снижается — на 28,6 %. Встречаются клетки с единичными гранулами, частично заполненные и дегранулировавшие. Обнаруживаются клетки «открытого» типа. Средняя

площадь, логарифм площади и элонгация клеток достоверно не изменились, коэффициент вариации по фактору формы увеличился на 12,43 %. Количество бокаловидных экзокриноцитов увеличивается на 13,8 %. В криптах редко встречаются митотически делящиеся эпителиоциты. Выявлено снижение относительного объема слизистой оболочки на 12,3 %. Перикапиллярные пространства расширены, выражена лейкоцитарная инфильтрация. Отмечается снижение относительного объема мышечной оболочки на 9,87 %.

Наблюдения показали, что на 16 неделе эксперимента увеличилось количество эндокриноцитов в эпителии по сравнению с 4 недель на 9,36 %. Средняя площадь клеток уменьшилась на 17,4 %. Достоверно изменились показатель элонгации и фактора формы. Отмечается рост числа бокаловидных и бескаемчатых клеток. Выявлено увеличение относительного объема слизистой оболочки на 8,4 %. Отмечается снижение относительного объема мышечной оболочки на 15,9 %.

Изучение функциональных взаимосвязей в системе тощей кишки в норме выявило существование сильных прямых корреляционных зависимостей между количеством эндокриноцитов и каемчатых эпителиоцитов ($r = +0,885$, $p_{\text{Spearman}} = 0,01$), а также между эндокриноцитами и бокаловидными клетками ($r = +0,917$,

$p_{\text{Spearman}} = 0,015$), обратную сильную связь между эндокриноцитами и бескаемчатыми эпителиоцитами ($r = -0,945$, $p_{\text{Spearman}} = 0,01$). Эти зависимости объяснимы: за счет синхронизации функциональной деятельности — синтеза гормонов и влияния этих гормонов на дифференцировку эпителиоцитов. Установлено существование прямых корреляционных взаимосвязей между количеством эндокринных клеток и относительными объемами слизистой и мышечной оболочек, коэффициентом вариации эндокринных клеток и количеством каемчатых и бокаловидных клеток.

Через 1 неделю после эксперимента значительно уменьшается число связей (таблица 1). Разрушаются основные связи и устанавливаются обратные зависимости между количеством эндокриноцитов и фактором формы, элонгацией, энтропией; между размерами эндокриноцитов и относительным объемом мышечной оболочки. Показатели интеграции снижены, а лабильности — повышены. Индекс направленности связей снижается в 2 раза. Установлена взаимосвязь между количеством эндокриноцитов и относительным объемом капилляров. Показатель информационной избыточности — 8,74, что соответствует вероятностным системам. По состоянию корреляционной структуры следует считать, что система в данный период находится в стрессовом состоянии.

Таблица 1 — Количественная характеристика системы связей тощей кишки при инкорпорации радионуклидов

Признаки системы связей	1 неделя		4 недели		16 недель	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Число достоверных связей (ЧДС)	18	5	16	9	15	10
Мощность системы связей (МСС)	0,535	0,263*	0,496	0,277	0,519	0,356*
Индекс межуровневых связей (ИМС)	0,259	0,125*	0,280	0,246	0,311	0,167
Индекс направленности связей (ИНС)	+1,444	-2,846	+1,538	-1,334	+1,867	-1,864
Энтропия системы связей (Н)	3,990	3,312	4,157	3,262	4,073	3,278
Показатель интеграции системы (ПИ)	0,672	0,273*	0,758	0,596*	0,707	0,624*
Показатель лабильности системы (ПЛ)	0,328	0,727*	0,242	0,404*	0,293	0,376*
Избыточность	39,14	8,74	35,37	12,48	49,74	17,26

* Различия в сравнении с контролем статистически значимы ($p < 0,001$)

При инкорпорации радионуклидов в течение 4 недель отмечается увеличение числа достоверных связей на 80 %, но их количество по сравнению с контролем меньше на 56 %. Мощность системы связей не изменяется, а индекс межуровневых связей повышается и лишь незначительно отличается от контрольных значений. Показатель интеграции увеличивается в 2,2 раза. Информационная избыточность системы повышается до уровня 12,48, что свойственно вероятностно-детерминированным системам. Ослабляются связи между количеством эндокринных клеток и относительными объемами слизистой и

мышечной оболочек. Отмечаются отрицательные связи между фактором формы и площадью эндокринных клеток, разрушаются связи между размерами и элонгацией, логарифмом площади и фактором формы эндокриноцитов.

В последующие сроки эксперимента (16 недель) изменения корреляционной структуры тощей кишки характеризуются снижением числа значимых связей по сравнению с контролем, изменением индекса межуровневых связей и индекса направленности связей, преобладанием числа отрицательных связей в системе. На 16 неделе появляются сильные обратные корреляци-

онные связи между элонгацией эндокринных клеток и относительным объемом мышечной оболочки ($r = (-0,812, p_{\text{спармен}} = 0,03)$) и при этом отмечается снижение относительного объема. Характерно, что при общем снижении числа достоверных связей показатель интеграции в ней существенно выше, чем в контроле, в то время как индекс лабильности меняется незначительно. Показатель интеграции увеличивается. Это достигается изменением направленности связей, уменьшением силы связей, но появлением одновременно связей, редко наблюдаемых в контроле, в группе достоверных. В целом по состоянию корреляционной структуры следует считать, что система в данный период находится в состоянии адаптивного напряжения и в отличие от стрессового состояния, которое описано для 7-суточного эксперимента, отражает включение механизмов адаптации для противодействия повреждающим факторам.

Таким образом, на 7 сутки выявлена первичная дезорганизация системы связей. А через 4 недели — превышение контрольного уровня показателей системы связей, которое сохраняется до 16-недельного срока наблюдения. Отсутствие стадии вторичной дезинтеграции системы связей в нашем исследовании свидетельствует о наличии достаточно сильных компенсаторно-восстановительных реакций, противостоящих углублению изменений и развитию патологических процессов в органе. Наблюдаемые сдвиги в корреляционной структуре органа при инкорпорации являются проявлением компенсаторно-приспособительных реакций тощей кишки.

Заключение

Продолжительное воздействие инкорпорированных радионуклидов вызывает снижение количества эндокринных и бокаловидных энтероцитов; снижение средней площади клеток и увеличение их полиморфизма; снижение относительных объемов сосудов, слизистой и мышеч-

ной оболочки. Обнаруженные сильные корреляционные связи между информационными показателями (энтропия, избыточность) эндокринного аппарата и относительных объемов слизистой, мышечной оболочки и сосудистого компонента свидетельствует о наличии причинно-следственных отношений в ходе эксперимента. Наблюдаемые сдвиги в корреляционной структуре органа в начальный период наблюдения свидетельствуют о функциональной дезорганизации системы связей. Развитие компенсаторных механизмов сопровождается увеличением числа связей, восстановлением показателя интеграции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пузырев, А. А. Закономерности цитогенеза эндокринной гастроэнтеропанкреатической системы позвоночных / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич // Морфология. — 2003. — Т. 124, Вып. 4. — С. 11–19.
2. Кравцова, И. Л. Системный анализ эндокриноцитов двенадцатиперстной кишки белой крысы при инкорпорации радионуклидов / И. Л. Кравцова, Н. Г. Мальцева // Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию со дня рожд. Академика НАН Беларуси Д.М.Голуба, Минск, 15–16 сент. 2011 г. / под ред. П. И. Лобко, П. Г. Пивченко. — Минск: БГМУ, 2011. — С. 152–155.
3. Драй, Р. В. Изменения в эндокринном аппарате ободочной кишки крысы при воздействии высокоинтенсивным импульсным магнитным полем / Р. В. Драй // Морфология. — 2008. — Т. 134, Вып. 5. — С. 66.
4. Зезольчик, М. Н. Структура 12-перстной кишки при инкорпорации радионуклидов / М. Н. Зезольчик, Я. Р. Машок, Л. Е. Виноградова // Материалы IV съезда морфологов с международным участием: Российские ведомости. — 1999. — № 1–2. — Раздел 2. — С. 72–73.
5. Кравцова, И. Л. Системный анализ морфометрических параметров двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Кравцова // Актуальные вопросы морфологии: сб. тр. Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры нормальной анатомии ГрГМУ/ под ред. Е. С. Околокулака. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 59–60.
6. Леонтьев, А. С. Структурное разнообразие как критерий системной характеристики процессов морфогенеза / А. С. Леонтьев // Морфология. — 1996. — Т. 109, № 2. — С. 67.
7. Леонтьев, А. С. Информационный анализ в морфологических исследованиях / А. С. Леонтьев, Л. А. Леонтьев, А. И. Сыкало. — Минск: Наука и техника, 1981. — 160 с.
8. Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
9. Терентьев, П. В. Метод корреляционных плеяд / П. В. Терентьев // Вестник ЛГУ. — 1959. — № 9. — С. 137–141.

Поступила 31.10.2012

УДК 612.73/74:796.071:616-008.1 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ ПРИ ТРЕНИРОВКЕ В РАЗНЫХ ЗОНАХ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Н. И. Штаненко, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов, Е. С. Чиркова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье обсуждаются обоснование и разработка дифференцированного подхода к построению тренировочного процесса гребцов высокой квалификации на основе биохимических показателей крови (определение уровня лактата и зон энергообеспечения) и показателей функциональных возможностей спортсменов по данным ПАК «Омега».

Ключевые слова: лактат, аэробные и анаэробные условия мышечной деятельности, лактатный парадокс, адаптация, тренированность, энергетическое обеспечение.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL STATE OF SPORTSMEN DURING TRAINING IN SEVERAL AREAS OF ENERGY SUPPLY IN MUSCLE ACTIVITY

N. I. Shtanenko, L. A. Budko, P. A. Sevostianov, E. S. Chirkova

Gomel State Medical University

The article deals with substantiation and development of the differentiated approach to the training process of high skilled rowers on the basis of biochemical blood indicators (determination of lactate levels and areas of energy supply) and of the functional possibilities of the sportsmen according to the PAC «Omega».

Key words: lactate, aerobic and anaerobic conditions of muscle activity, lactate paradox, adaptation, training, energy supply.

Введение

Известно, что наибольшая продуктивность тренировочного процесса в спорте достигается при адекватности физических нагрузок состоянию организма человека во время каждого тренировочного занятия [1]. Управление тренировочным процессом без глубоких знаний о потенциальных резервах ведущих функциональных систем, особенностей энергетического потенциала в аэробных и анаэробных условиях мышечной деятельности снижает реальные пути коррекции специальной работоспособности спортсмена и сохранности его здоровья.

Таким образом, в спорте существует проблема ежедневной оценки функционального состояния (ФС) организма спортсмена для построения адекватных технологий тренировки. Учитывая циклическую структуру двигательных действий в гребле, а также координационную сложность их выполнения, следует обращать особое внимание на такие качества, как специальная выносливость и аэробные возможности их определяющие, которые являются одними из основных составляющих спортивного мастерства спортсмена. В зависимости от биохимических процессов, протекающих при мышечных нагрузках, принято выделять три обобщенные энергетические системы, обеспечивающие физическую работоспособность человека: креатин-фосфатная, лактатная и кислородная.

В соответствии с этими системами выделяют три основные зоны интенсивности: аэробная (А); развивающая (Е; endurance — выносливость); анаэробная (Ан). Аэробная (окислительная) система является наиболее важной для спортсменов, тренирующихся на выносливость, поскольку она может поддерживать физическую работу в течение длительного времени за счет окисления основных энергетических субстратов (углеводы, жиры и белки). Вклад жиров и углеводов в энергообеспечение нагрузки зависит от интенсивности упражнения и тренированности спортсмена. Чем выше интенсивность нагрузки, тем больше вклад углеводов в энергообразование. По мере увеличения интенсивности нагрузки наступает период, когда мышечная работа уже не может поддерживать-

ся за счет одной только аэробной системы из-за нехватки кислорода. С этого момента в энергообеспечение физической работы вовлекается лактатный механизм ресинтеза АТФ, побочным продуктом которого является молочная кислота. Развивающая зона (смешанная) расположена чуть ниже и чуть выше анаэробного порога, поэтому энергия поставляется частично аэробным путем и частично анаэробным.

В практике спорта проводится контроль мощности, емкости и эффективности анаэробных и аэробных механизмов энергообеспечения в тренировочном процессе с использованием биохимических показателей [2]. Так, уровень тренированности и ФС спортсмена оценивается по изменению концентрации лактата в крови при выполнении стандартной либо предельной физической нагрузки. Выход его в кровь происходит постепенно, достигая максимума на 3–7 минуте после окончания работы. В покое у здорового человека концентрация лактата составляет 1–2 ммоль/л. Во время тренировочного процесса этот показатель повышается. Резкое увеличение концентрации лактата в крови указывает на то, что спортсмен работает в анаэробной зоне. Граница между аэробно-анаэробной транзитной зоной и анаэробной зоной называется анаэробным порогом (АнП; «ПАНО»). Обычно концентрация лактата на уровне АнП составляет 4 ммоль/л. Величина анаэробного порога для всех спортсменов примерно равна 90 % ЧСС_{макс}. Однако в действительности уровень анаэробного порога может существенно различаться у разных спортсменов. Аэробные тренировки, которые составляют основную часть тренировочной программы спортсмена на выносливость, должны выполняться при концентрации лактата 2–4 ммоль/л, то есть ниже анаэробного порога.

Таким образом, содержание лактата в крови довольно точно характеризует направленность тренировочных занятий, и поэтому определение его содержания является одним из важнейших методов оперативного управления интенсивностью нагрузки.

Однако, поскольку величина лактата может изменяться от одного периода тренировки к другому, необходимо найти способы оценки ФС,

которые отражали бы повседневные изменения эффективности адаптационной реакции спортсмена на изменчивую физическую нагрузку.

Поэтому при управлении тренировочным процессом квалифицированных гребцов важное значение имеет срочная информация о состоянии организма спортсмена с учетом объективных показателей процесса адаптации к мышечной деятельности [3].

Цель исследования

Обоснование и разработка дифференцированного подхода к построению тренировочного процесса гребцов-академистов высокой квалификации на основе показателей функциональных возможностей спортсменов по данным программно-аппаратного комплекса «Омега» и особенностей биохимических показателей крови (определение уровня лактата и зон энергообеспечения).

Материалы и методы

Обследование проведено на базе Научно-практического центра спортивной медицины учреждения здравоохранения «Гомельский областной диспансер спортивной медицины». Выполнено тестирование 20 спортсменов высокого класса: действующие кандидаты в мастера спорта и мастера спорта, спортивный стаж которых составляет 5–7 лет. Средний возраст — 19 лет. Вид спорта — академическая гребля и гребля на байдарках и каноэ. Функциональное состояние (ФС) и адаптационные резервы спортсменов оценивались с помощью аппаратно-программного комплекса ПАК «Омега-С» после больших физических нагрузок, в базовый подготовительный период, в конце тренировочной недели. В основу действия аппарата положен математический анализ биоритмологических характеристик функциональных процессов и спектральный анализ ритмов сердца, протекающих в организме человека в текущий момент времени, с возможностью прогнозирования динамики в ближайшие сутки. Общее функциональное состояние и резервы организма определялись по интегральным показателям «экспресс-контроля» характеризующим спортивную форму [4, 5].

Одновременно с оценкой ФС спортсменов осуществлялся забор крови на лактат до тренировки, во время тренировки — на пике нагрузки и в течение 3–7 минут после окончания тренировки.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0. Учитывая, что характер распределения показателей имел разную направленность, применены методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий между анализируемыми группами оценивалась непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Достоверными признавались показатели при $p < 0,05$.

Показатель достоверности p -level в градациях 0,00; 0,01; 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам тестирования спортсменов до тренировки, полученным на ПАК «Омега-С», характеризующим функциональное состояние, резервы организма и спортивную форму, выделены две группы спортсменов:

— Группа «А» ($n = 16$) — ФС и система регуляции в норме. Интегральный показатель спортивной формы, уровни адаптации к физическим нагрузкам, энергетического обеспечения, психоэмоционального состояния, резервы тренированности и управления спортсменами находятся в диапазоне 60–80 % от максимального возможного 100 % уровня.

— Группа «В» ($n = 4$) — функциональные возможности организма ниже нормы с напряжением регуляторных систем. В этой группе у спортсменов до тренировки были снижены следующие показатели: адаптация к физическим нагрузкам, тренированность, резервы тренированности, энергетическое обеспечение, психоэмоциональное состояние и активность. Это говорит о том, что система регуляции организма находится в состоянии функционального напряжения и при адаптации к физическим нагрузкам потребуется более высокое напряжение регуляторных систем, и как следствие, повышенное расходование функциональных резервов организма, что может привести к срыву механизмов адаптации.

Тренер, используя данные ПАК «Омега», для первой группы спортсменов выбрал интенсивную аэробную тренировку. Во время данной тренировки кислородная система полностью активируется, а интенсивность находится на уровне анаэробного порога (3–4 ммоль/л) — примерно 85–90 % от ЧСС_{макс}. Небольшое повышение показателей лактата — до 5–6 ммоль/л допустимо. Эту тренировку можно рассматривать как промежуточное звено между аэробной и анаэробной тренировками. Она эффективна только при хорошем самочувствии спортсмена. Для второй группы спортсменов была выбрана восстановительная тренировка, которая является неотъемлемой частью общего процесса тренировки. Ее интенсивность должна быть низкой — менее 70 % от ЧСС_{макс}.

Наиболее удобные и информативные показатели интенсивности тренировочной нагрузки особенно в циклических видах спорта — частота сердечных сокращений (ЧСС) и анаэробный порог (АнП). Индивидуальные зоны интенсивности нагрузок и интервалов отдыха определяются с ориентацией именно на ЧСС. В последние годы все большее распространение получает мнение о том, что интенсивность, соответствующая АнП, должна использоваться как основная при тренировке выносливости (аэроб-

ной работоспособности). При определении интенсивности нагрузки по ЧСС в основном удается получить представление о нагрузке на сердечно-сосудистую систему (и прежде всего, на сердце), тогда как АНП в значительной мере связан с метаболизмом в рабочих мышцах. Для определения АНП спортсменов мы использовали лактатный тест. В литературных источниках [2, 6] отмечается, что в среднем АНП (4 ммоль/л) достигается при ЧСС, составляющей 70–95 % от ЧССмакс. Следовательно, при тренировочной нагрузке на уровне АНП ЧСС должна чуть превышать 85 % от ЧССмакс. Оценивая интенсивность тренировочной нагрузки на основании результатов ЧСС и лактатного теста до нагрузки и на ее пике, мы выделили 3 группы спортсменов. В результате тренировки интенсивную аэробную нагрузку в группе «А» смогли выполнить только 10 спортсменов (1 группа) из 16. Частота сердечных сокращений у этих спортсменов на пике нагрузки составила 168 уд./мин, что соответствует 84 % от ЧССмакс, а уровень лактата не превысил АНП и составил $2,9 \pm 0,7$ ммоль/л (рисунок 1). Спортсмены часто

недооценивают интенсивность нагрузки и слишком часто проводят чрезмерно интенсивные тренировки, при которых достигаются высокие концентрации лактата, что негативно влияет на работоспособность. В группе «А» у 6 (2 группа) из 16 спортсменов вместо запланированной аэробной зоны нагрузка выполнялась в смешанной зоне при частоте пульса 185 уд./мин, что составило 91 % от ЧССмакс, а лактат — $5,3 \pm 0,65$ ммоль/л, что выше АНП и свидетельствует о расходовании запасов гликогена и о неэкономном энергетическом метаболизме. Анализ исследуемых данных у спортсменов в группе «В», которые по предварительному обследованию на ПАК «Омега» имели низкие функциональные возможности и проводили восстановительную тренировку, показал, что ЧСС у них составил 148 уд./мин (74 % от ЧССмакс). Уровень лактата в группе «В» до нагрузки был ниже чем у спортсменов группы «А» и составил $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л, а на пике тренировки остался парадоксально низким — $1,1 \pm 0,28$ ммоль/л, что является признаком «лактатного парадокса» (рисунок 1).

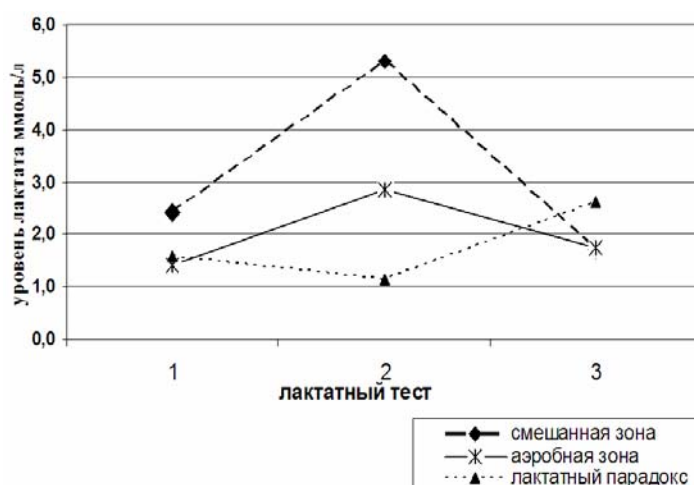


Рисунок 1 — Изменение уровня лактата у спортсменов-ребцов в период тренировочного процесса
Примечание. Лактатный тест: 1 — до тренировки; 2 — во время тренировки — на пике нагрузки; 3 — в течение 3–10 минут после окончания тренировки

Такие низкие углеводные запасы часто встречаются на следующий день после изнурительной тренировки и могут свидетельствовать об утомлении и перетренированности спортсменов. Учитывая функциональное состояние данных спортсменов, тренер проводит аэробно-восстановительную тренировку, направленную на выведение продуктов метаболизма, пополнение энергетических запасов, пластических веществ, ферментов, гормонов, используемых во время мышечной деятельности.

При разработке концепции оценки ФС на основе исследования вариабельности сердечного ритма ВСР с помощью ПАК «Омега» мы исходим из того,

что все органы и системы нашего организма находятся под постоянным нервно-гуморальным контролем. Тесный симбиоз симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и гуморальных влияний обеспечивает координирующую функцию и достижение оптимальных результатов в плане адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды. Р. Kaikkonen и соавт. на основании динамики ВСР после выполнения нагрузок различной интенсивности и продолжительности выдвинули предположение, что анализ вариабельности сердечного ритма может служить объективным способом оценки тренировочной нагрузки [7].

В исследовании М. Buchheit и соавт., опубликованном в 2010 г., показана потенциальная возможность прогнозирования и оценки влияния тренировки аэробной направленности на результативность у бегунов путем анализа ВСР [8]. Рядом авторов показана возможность применения анализа ВСР в диагностике утомления, перенапряжения и перетренированности, а также развития патологических изменений миокарда спортсменов [9, 10].

Параметры экспресс-оценки: уровня адаптации к физической нагрузке, тренированности, энергетического обеспечения, психоэмоционального состояния и интегральный показатель спортивной формы представлены в таблице 1. Все параметры экспресс-оценки у спортсменов, тренирующихся в смешанной зоне на пульсе 185 уд./мин, характеризуются увеличением исследуемых показателей в среднем на 20 %, что является свидетельством тренированности и хорошего ФС этой группы спортсменов в конце тренировочной недели.

Установлено, что систематические занятия спортом приводят к изменению ФС вегетативной нервной системы: у спортсменов увеличивается частота вегетативных дисфункций как по гиперсимпатико-, так и по парасимпатикотоническому типу. У спортсменов, тренирующихся в аэробной зоне, функциональные показатели экспресс-контроля до тренировки соответствовали норме, кроме показателей степени сбалансированности влияний ВНС на сердце, отмечался дефицит симпатических и усиление парасимпатических влияний. После тренировки в этой группе спортсменов отмечается снижением всех показателей ФС и функциональная перестройка вегетативной регуляции с парасимпатической на гиперсимпатикотоническую, о чем свидетельствует индекс вегетативного равновесия и напряженности, а также показатель адекватности процессов регуляции. Наличие данных изменений может быть обусловлено развитием утомления и перетренированности из-за недостатка времени для восстановления [1, 11].

Таблица 1 — Динамика показателей функционального состояния спортсменов-гребцов до и после тренировочного процесса, при тренировке в разных зонах энергообеспечения мышечной деятельности

Зоны энергообеспечения при мышечной деятельности	Аэробная зона ЧССпик = 168, 1 группа		Аэробно-анаэробная зона ЧССпик = 185, 2 группа		Аэробно-восстановительная зона ЧССпик = 148, 3 группа	
	медиана, n = 10		медиана, n = 6		медиана, n = 4	
Показатель непараметрической статистической обработки	до	после	до	после	до	после
	нагрузки					
Время обследования						
Пульс (ЧСС)	58	78	78	75	67	74
Лактат, моль/л.	1,5	2,9*	2,4	5,3*	1,6	1,1
А — Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	82	63*	61	83*	45	75*
В — Уровень тренированности	100	76	72	86*	56	78*
С — Уровень энергетического обеспечения	65	55	65	68	57	72*
Д — Психоэмоциональное состояние, %	69	68	68	75	48	66
Н — Интегральный показатель «спорт. формы», %	79	64	63	80	48	73
ИН — индекс напряженности, у.е.	32	83*	85	66*	121	83*
HF — Высокочастотный компонент спектра, мс	1008	367	423	668	188	316
LF — Низкочастотный компонент спектра, мс	1079	976	951	1423	618	1497
LF/HF	1,1	2,7	1,7	2,2	3,0	6,5
С1 — уровень энерг. обеспечения, %	65	65	65	68	57	72*
С2 — резервы энерг. обеспечения, %	64	64	64	70	45	76*
Коды с нарушенной структурой, %	11	20	9	31*	34	19*
Коды с измененной структурой, %	55	54	50	28*	46	41
Коды с нормальной структурой, %	34	26*	41	41	20	40*

Примечание. ЧССпик — на пике нагрузки во время тренировочного процесса; * статистически значимые различия

Несколько дней интенсивной тяжелой тренировки должны чередоваться с несколькими днями тренировок с меньшей ин-

тенсивностью, а также с несколькими днями отдыха для восстановления и суперкомпенсации.

У группы спортсменов, которые имели низкие функциональные показатели до тренировки и поэтому выполняли восстановительную тренировку на пульсе 148 уд./мин, отмечается рост медианных значений интегрального показателя спортивной формы на 25 % от исходных 100 %.

Спортивный результат в определенной степени лимитируется уровнем развития энергообеспечения спортсмена и определенным метаболическим соотношением между процессами катаболизма и анаболизма [12].

Показатели уровня энергетического обеспечения (С1) и резервы его компенсации (С2) претерпевают значительные положительные изменения в группе спортсменов, тренирующихся в смешанной зоне, так как при этом одновременно задействованы аэробные и анаэробные механизмы мышечного сокращения. Восстановительная тренировка у спортсменов оказала положительный эффект, так как на 15 % выросли энергетические ресурсы и на 31 % — резервы компенсации. Тренировка гребцов аэробной зоны привела к снижению на 12 % энергетического потенциала организма, что также может свидетельствовать о недостатке времени на восстановление после интенсивных тренировок.

Наиболее значимо между анализируемыми группами изменяются величины кодов. Так, в первой группе спортсменов при высоком содержании лактата количество кодов с нормальной структурой остается без изменений, но отмечается снижение кодов с измененной структурой при одновременном увеличении кодов с нарушенной структурой на 22 %, чему в большей степени, очевидно, способствовало смещение рН при накоплении лактата. В целом тренировка в смешанной зоне не нанесла ущерба здоровью спортсменов. При тренировке в аэробной зоне у спортсменов происходило снижение кодов с нормальной структурой и одновременное увеличение кодов с нарушенной структурой на 8 %, что, возможно, связано с рассогласованием в вегетативной регуляции и развитием скрытых механизмов утомления. Медианное значение кодов с нормальной структурой возрастает на 20 % в группе спортсменов с восстановительной тренировкой, при этом у них снижается количество кодов с нарушенной и измененной структурой. После окончания тренировки у этих спортсменов отмечается улучшение всех показателей функционального состояния, что является признаком восстановления. Соотношение кодов с нарушенной, измененной и нормальной структурой постоянно меняется при различных уровнях интегрального показателя ФС организма и энергетической зоны обеспечения мышечной деятельности. Относительное количество кодов с нормальной структурой нарастает параллельно с уменьшением кодов с нарушенной структурой. По мере снижения энер-

гетического обеспечения от 60 до 40 % коды с нарушенной и измененной структурой также имеют тенденцию к увеличению, а в диапазоне от 60 до 80 % энергообеспечения количество кодов с нарушенной и измененной структурой снижается. При уровне ФС организма спортсмена в интервале от 80 до 100 % медианное значение кодов с нарушенной структурой приближается к нулю.

Большинство показателей ФС, полученных при обследовании спортсменов до и после тренировки с применением ПАК «Омега-С», имеют статистически значимую корреляцию (p-level в градациях 0,00; 0,01; 0,05).

Выводы:

1. ПАК «Омега-С» позволяет осуществить срочный и динамический контроль показателей функционального и физического состояния организма спортсменов и зафиксировать момент наступления перетренированности.

2. Исследование энергетического обеспечения и оценка структуры кодов с применением ПАК «Омега-С» дает возможность выявить «лактатный парадокс».

3. При снижении показателей энергетического обеспечения и увеличении кодов с нарушенной структурой тренировка должна проводиться в аэробной восстановительной зоне, направленной, на выведение продуктов метаболизма, пополнение энергетических запасов с целью профилактики перенапряжения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. И. Гудков. — М.: Физкультура и спорт, 1988. — 208 с.
2. Янсен, П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость / П. Янсен; пер. с англ. — Мурманск: Тулома, 2006. — 160 с.
3. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. — М.: Дело, 1993. — 138 с.
4. Алгоритм диагностического применения программно-аппаратного комплекса «Омега-С» в спортивной медицине: монография / Ю. Э. Питкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2010. — 160 с.
5. Перспективы диагностического применения программно-аппаратных комплексов «Омега» для оценки функционального состояния организма учащихся и спортсменов / Э. С. Питкевич [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2011. — 216 с.
6. Земцова, И. И. Спортивная физиология / И. И. Земцова. — Киев: Олимпийская литература, 2002. — 210 с.
7. Can HRV be used to evaluate training load in constant load exercises? / P. Kaikkonen [et al.] // Eur J Appl Physiol. — 2010. — Vol. 108, № 3. — P. 435–442.
8. Monitoring endurance running performance using cardiac parasympathetic function / M. Buchheit [et al.] // Eur J Appl Physiol. — 2010. — Vol. 108, № 6. — P. 1153–1167.
9. Гаврилова, Е. В. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия: монография / Е. А. Гаврилова. — М.: Советский спорт, 2007. — 200 с.
10. Hottenrott, K. Heart rate variability and physical exercise. Current status / K. Hottenrott, O. Hoos, H. D. Esperer // Herz. — 2006. — Vol. 31, № 6. — P. 544–552.
11. Иванов, А. П. Некоторые аспекты оценки вегетативного баланса при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма / А. П. Иванов, И. А. Эльгардт, Н. С. Слобнякова // Вестник аритмологии. — 2001. — № 22. — С. 45–48.
12. Питкевич, Ю. Э. Оценка метаболического статуса спортсменов по данным программно-аппаратного комплекса «Омега-С». / Ю. Э. Питкевич // Санкт-Петербургские научные чтения — 2009: тезисы докладов III междунар. молодежного науч. конгресса, СПб., 2–4 дек. 2009 г. — СПб., 2009. — С. 249–250.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 61:355 <<364>> (476.2)

**О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ОСОБЫЙ ПЕРИОД
(обзор литературы)**

С. А. Анашкина

Гомельский государственный медицинский университет

Современные локальные военные конфликты характеризуются вероятностью одновременного возникновения чрезвычайных ситуаций на потенциально опасных объектах и боевых потерь среди военизированных формирований в результате активного вооруженного сопротивления. Вследствие этого органам и учреждениям Министерства здравоохранения приходится оказывать медицинскую помощь при массовом поступлении пострадавших в лечебно-профилактические учреждения. Формируется несколько категорий пострадавших среди мирного населения, работников аварийно-спасательных служб и военнослужащих. Требуется совершенствование системы обучения врачей, среднего медицинского персонала и населения в целом по вопросам оказания помощи пострадавшим.

Ключевые слова: вооруженный конфликт, пострадавший, медицинская помощь, специальная подготовка медицинского персонала.

**ON SOME QUESTIONS OF ORGANIZATION OF THE MEDICAL SERVICE
IN GOMEL REGION DURING A MILITARY CONFLICT
(literature review)**

S. A. Anashkina

Gomel State Medical University

Modern local military conflicts are characterized by a probability of simultaneous occurrence of extreme situations on potentially-dangerous objects and battle losses among militarized formations as a result of active armed resistance. It compels bodies and institutions of the Ministry of Health to render medical aid in mass arrival of victims to medical prophylactic institutions. Several categories of victims among the peace population, search-and-rescue services and military men are formed. The system of training of physicians, paramedical personnel and population as a whole needs perfection in the matters concerning rendering assistance according to the victims' demands.

Key words: military conflict, medical aid, special training of the medical personnel.

Одной из отличительных особенностей современного политического мира является наличие локальных вооруженных конфликтов в различных точках земного шара. Они в основном не связаны между собой, возникают спонтанно, имеют волнообразное течение, то затухая, то разгораясь с новой силой. Причины их возникновения и развития различны: борьба за территории в условиях чрезвычайной скученности населения (события в Косово, вооруженные конфликты в Израиле и Палестине); конфликты на религиозной почве (войны в Афганистане, Пакистане, Индии); вооруженные конфликты как результат политической борьбы (Египет, Сомали, Судан). Однако первое место занимает борьба за природные ископаемые и энергоносители: войны в Ираке, Ливии, Сирии.

Современные вооруженные конфликты характеризуются:

- комплексным применением военной силы и средств невоенного характера;

- массированным применением систем вооружения и военной техники, основанных на новых физических принципах (высокоточное, электромагнитное, лазерное, инфразвуковое оружие, беспилотные летательные аппараты, роботизированная техника);

- скоротечностью военных конфликтов, непредсказуемостью их возникновения и течения, быстротой маневра войсками и огнем, применением различных мобильных группировок [1].

Образцом современного способа агрессии является создание локального военного конфликта, в ходе которого наносятся точечные ракетно-бомбовые удары по стратегическим оборонно-промышленным объектам, системам жизнеобеспечения, что приводит к административно-хозяйственной неуправляемости, лишению страны-жертвы способности к активному организованному сопротивлению и краху государственной системы [2]. В то же время, развитие и совершенствование военного ис-

куства, средств индивидуального оснащения и вооружения (система «солдат будущего») привело к тому, что в настоящее время небольшие по численности подразделения, боевые группы до 10 человек производят значительный поражающий эффект и наносят весомый ущерб стратегически важным объектам или инфраструктуре государства в целом [3].

Все сказанное выше подтверждает вероятность одновременного возникновения в период вооруженного конфликта чрезвычайных ситуаций на потенциально опасных объектах как следствие действия диверсионных сил противника или ракетно-бомбовых ударов воздушных сил, так и боевых потерь среди военизированных формирований страны в результате активного вооруженного сопротивления.

Величина территории государства определяет вероятность осложнения обстановки в особый период во всех районах одновременно, а ограниченность людских ресурсов вызывает необходимость органов и учреждений Министерства здравоохранения республики оказывать медицинскую помощь населению в условиях автономного обеспечения в административно-территориальных границах, при массовом поступлении пострадавших в лечебно-профилактические учреждения [2].

Опыт медицинского обеспечения свидетельствует, что в периоды локальных войн и вооруженных конфликтов ухудшается гигиеническая и эпидемиологическая обстановка как в войсках, так и среди населения. Боевые действия, как правило, сопровождаются разрушением инфраструктуры коммунально-бытового хозяйства населенных пунктов, что приводит к резкому снижению качества питьевой воды, загрязнению территории, снижению возможности санитарной обработки населения и войск, а в конечном итоге — возникновению вспышек инфекционных болезней. Это значительно осложнит оказание медицинской помощи в системе лечебно-эвакуационного обеспечения [4].

Современная система медицинского обеспечения Вооруженных Сил в военное время функционирует таким образом, что оказание медицинской помощи раненым и пораженным военнослужащим проводится в основном призванными на военную службу из запаса врачами лечебных учреждений Министерства здравоохранения, а их последующее лечение осуществляется только врачами гражданских лечебных учреждений [5].

Предполагается формирование нескольких категорий пострадавших, нуждающихся в оказании медицинской помощи и лечении в лечебно-профилактических учреждениях:

1) работники потенциально опасных предприятий и население прилегающих террито-

рий, подвергшиеся действию поражающих факторов в чрезвычайной ситуации (ЧС);

2) представители аварийно-спасательных служб МЧС и подразделений гражданской обороны, подвергшиеся воздействию поражающих факторов в ЧС;

3) военнослужащие подразделений территориальной обороны, получившие повреждения, связанные с боевыми действиями;

4) военнослужащие Вооруженных Сил и других воинских формирований, получившие повреждения, связанные с боевыми действиями (госпитальный этап ЛЭО);

5) мирное население, получившее повреждения, связанные с боевыми действиями на территории их проживания.

Для лечебно-эвакуационного обеспечения перечисленных категорий пострадавших в лечебных учреждениях предусматривается развертывание больничных коек:

- *койки общего назначения* — для приема больных из военно-медицинских подразделений и частей в период переформирования Вооруженных Сил и других воинских формирований, оказания медицинской помощи и лечения гражданского населения региона;

- *специализированные койки, развернутые в интересах Министерства обороны* — для приема, оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи раненым и больным Вооруженных Сил и других воинских формирований [6];

- *койки для подразделений территориальных войск* — для приема, оказания врачебной, квалифицированной и специализированной медицинской помощи раненым и больным подразделений территориальных войск, действующих на территории области [7];

- *койки для оказания помощи и лечения пострадавших в ЧС.*

Кроме этого, на ряд лечебно-профилактических учреждений возлагается задача по формированию подразделений оказания помощи пострадавшим в ЧС на догоспитальном этапе:

- *врачебно-сестринские бригады экстренной медицинской помощи;*

- *бригады экстренной специализированной медицинской помощи;*

- *медицинские отряды службы экстренной медицинской помощи.*

Крайне остро встает вопрос укомплектованности врачебным и средним медицинским персоналом тех учреждений здравоохранения, на которые возлагается формирование бригад и обеспечение дополнительного коечного фонда. Возникают ситуации, когда один и тот же медицинский специалист предназначен обеспечивать функционирование формирований службы экстренной медицинской помощи, и

дополнительного коечного фонда для военизированных формирований.

Врачи в составе медицинских отрядов службы экстренной медицинской помощи, а также врачи, предназначенные для обслуживания специализированных коек воинских формирований и подразделений территориальных войск, должны иметь знания и практические навыки развертывания этапа медицинской эвакуации, проведения медицинской сортировки, работы в составе сортировочной бригады, использования портативных медицинских аппаратов и медицинской техники, использования комплектов медицинского имущества, применения индивидуальных средств защиты. Кроме специальных медицинских знаний в военное время они должны владеть приемами обращения с огнестрельным оружием, проведения медицинской разведки, иметь основы знаний по военной топографии, обязаны уметь оценивать обстановку, управлять действиями подчиненного личного состава и медицинского подразделения в целом. Все указанные навыки и умения приобретаются в ходе обучения по программе подготовки офицеров медицинской службы запаса на военных кафедрах медицинских университетов [8].

Подготовка врачей по вопросам лечебно-эвакуационного обеспечения военнослужащих и пострадавших в чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени проводится в медицинском университете в рамках раздела «Организация медицинского обеспечения войск» военной дисциплины «Специальная военная подготовка». На этапе последиplomного образования врачей специализация и повышение квалификации по указанной тематике в Республике Беларусь проводится в УО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования». Однако значительное внимание в процессе повышения квалификации уделяется вопросам оказания медицинской помощи в неотложных состояниях, организации работы станций скорой медицинской помощи, а не организации работы на этапе медицинской эвакуации в тех или иных ситуациях мирного и военного времени. В рамках программы «Медицина экстремальных ситуаций» в университете учебной программой предусмотрено недостаточное количество часов на изучение вышеперечисленных тем (2 часа лекционных и 3 часа практических занятий), также недостаточно времени выделено для изучения и практической отработки вопросов индивидуальной защиты, проведения специальной обработки [9]. Значительно больше учебного времени выделено перечисленным вопросам в программе подготовки офицеров медицинской службы запаса, но по данной программе в настоящее время обучаются всего 6 % изучающих лечебное дело.

Подготовка среднего медицинского персонала по вопросам действий на этапе медицинской эвакуации (ЭМЭ) в чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени и военная по программе младших командиров не проводится. Тематический план дисциплины «Защита населения и территорий от чрезвычайных ситуаций» в медицинских колледжах рассматривает классификацию и характеристики различных ЧС, поражающие факторы оружия массового поражения, психологическую подготовку и поведение персонала в ЧС. Следовательно, в настоящее время не проводится подготовка фельдшеров и медицинских сестер, как основных помощников врача, к работе на ЭМЭ и в лечебных учреждениях в условиях массового поступления пострадавших. В некоторых случаях (медицинский пункт фельдшерского состава, фельдшерские бригады скорой медицинской помощи) средний медицинский персонал должен выполнять функции организатора лечебно-эвакуационного обеспечения.

Требует внимания подготовка санитарных дружин, подразделений гражданской обороны по вопросам оказания первой медицинской помощи пострадавшим, их эвакуации из зоны ЧС. Нет конкретной системы подготовки этих формирований по медицинским вопросам, не организовано их обеспечение медицинским имуществом. В настоящее время отсутствует законодательное основание, обязывающее работников предприятий к занятиям в составе санитарных дружин и к работе подразделений гражданской обороны в очагах ЧС в мирное и особенно в военное время.

В условиях массовых санитарных потерь повышается значимость оказания первой медицинской помощи (ПМП) в порядке само- и взаимопомощи. Обучение приемам оказания ПМП проводится в средних и средних специальных учебных заведениях, организовано на различных обучающих курсах (курсы вождения автомобиля). Обучение в общеобразовательной школе охватывают 100 % молодежи.

В общеобразовательной школе, ученики 10–11 классов изучают дисциплину «Допризывная и медицинская подготовка». Причем обучение проводится раздельно. Так, юноши изучают допризывную подготовку в объеме 72 часов аудиторных занятий. В тематический план включены вопросы по предметам боевой подготовки военнослужащих Вооруженных Сил. А на изучение военно-медицинской тематики выделено всего 2 аудиторных часа. Более того, при опросе учащихся 11 классов выяснилось, что на практике занятия по медицинской подготовке не проводятся. Девушки в это же время изучают основы оказания первой медицинской помощи при травмах и несчастных случаях

(17 часов), десмургию, лекарственные травы и некоторые лекарственные препараты [10].

Каждый гражданин должен знать правила оказания первой помощи, иметь навыки пользования индивидуальными средствами медицинского обеспечения. Полученные знания и навыки позволят в будущем правильно и своевременно оказывать помощь пострадавшим при несчастных случаях в мирное время. Ведь в дальнейшем, при получении высшего немедицинского образования, студенты не смогут углубить знания и навыки оказания первой медицинской помощи, полученные в средней школе.

Выводы

В результате чрезвычайных ситуаций особого периода формируется пять групп пострадавших, нуждающихся в медицинской помощи и лечении. На догоспитальном этапе системы ЛЭО для их обеспечения функционируют формирования лечебно-профилактических учреждений. Учреждения здравоохранения одновременно разворачивают четыре группы специальных коек (отделений) для оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи пострадавшим на госпитальном этапе.

Для улучшения организации медицинского обеспечения населения Гомельской области в ЧС мирного и военного времени требует оптимизации вся система медицинской подготовки на всех уровнях:

- подготовка в средней общеобразовательной школе, колледже;
- подготовка санитарных дружин и других формирований гражданской обороны;
- подготовка в медицинском колледже;
- подготовка в медицинском университете.

Требует совершенствования система последипломной подготовки врачей ЛПУ по вопросам организации лечебно-эвакуационного обес-

печения в военное время. Необходимо уточнить существующую систему медицинского обеспечения формирований в учреждениях здравоохранения в военное время. Ведущая роль в этом принадлежит областному исполнительному комитету как организатору безопасности, территориальной неприкосновенности и противодействия потенциальным угрозам в регионе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ишутин, О. С.* Новые условия деятельности и требования к системе медицинского обеспечения боевых действий, используемые в организационном строительстве медицинской службы / М. В. Рябцев, О. С. Ишутин // Военная медицина. — 2011. — № 2. — С. 148–154.
2. *Бекоев, В. Д.* Территориальная оборона — отдельные вопросы медицинского обеспечения службы / В. Д. Бекоев // Военная медицина. — 2012. — № 1. — С. 4–6.
3. *Боровко, И. Р.* Изменение принципов оказания медицинской помощи и эвакуации пострадавших в условиях современных войн и вооруженных конфликтов / С. Н. Шнитко, И. Р. Боровко // Военная медицина. — 2011. — № 2. — С. 5–8.
4. Значение военной эпидемиологии в профессии военного врача / С. М. Логвиненко [и др.] / Медицинское образование XXI века: матер. IV междунар. науч.-практ. конф. / под ред. В. П. Дейкало. — Витебск: ВГМУ, 2006. — С. 264–266.
5. *Редненко, В. В.* Проблемы последипломной подготовки врачей для медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь / В. В. Редненко [и др.] / Медицинское образование XXI века: матер. IV междунар. науч.-практ. конф. / под ред. В. П. Дейкало. — Витебск: ВГМУ, 2006. — С. 270–271.
6. Положение о порядке выделения лечебными учреждениями Министерства здравоохранения специализированных больничных коек для Вооруженных Сил Республики Беларусь в особый период. — Минск, 1997 — 34 с.
7. Боевой устав территориальных войск // Генеральный штаб ВС РБ, 2011. — 144 с.
8. Некоторые вопросы преподавания военной подготовки в медицинских университетах в современной обстановке / С. А. Анашкина [и др.] / Медицинское образование XXI века: матер. IV междунар. науч.-практ. конф. / под ред. В. П. Дейкало. — Витебск: ВГМУ, 2006. — С. 244–245.
9. Медицина экстремальных ситуаций: типовая учеб. программа для студентов мед. вузов / А. А. Бова [и др.]. — Минск, 2010. — 17 с.
10. *Анашкина, С. А.* Роль военно-медицинских классов в подготовке медицинских кадров для Вооруженных Сил Республики Беларусь / С. А. Анашкина // Военная медицина. — 2019. — № 1. — С. 10–11.

Поступила 06.11.2012

УДК 504.53.054:539.16.04(082) ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ ПРЕДОТВРАЩЕННОЙ ДОЗЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕНИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ КОНТРОЛЕЙ В ОБЩЕСТВЕННОМ СЕКТОРЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Ю. М. Жученко

Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

Целью настоящей работы является количественная оценка величины предотвращенной коллективной дозы, сформированной в общественном секторе сельскохозяйственного производства, и последующего экспорта в другие регионы за пределы производителя продукции.

Ключевые слова: предотвращенная доза, сельскохозяйственные контролеы, уровни загрязнения, ¹³⁷Cs.

ESTIMATION OF THE AVERTED DOSE AS A RESULT OF CARRYING OUT AGRICULTURAL COUNTER-MEASURES IN THE PUBLIC SECTOR OF AGRICULTURAL PRODUCTION

Yu. M. Zhuchenko

Gomel State University named after F. Scorina

The purpose of the present work is quantitative estimation of the averted collective dose formed in the public sector of agricultural production and subsequent export to other regions.

Key words: averted dose, agricultural counter-measures, pollution levels, ¹³⁷Cs.

Введение

Коллективная доза внутреннего облучения населения формировалась преимущественно за счет поступления радионуклидов с растениеводческой (зерно и картофель) и животноводческой (молоко и мясо) продукцией, произведенной в общественном секторе в течение всего послеварийного периода с учетом выполненных контрмер.

Предотвращенная коллективная доза внутреннего облучения населения формально представляет собой разницу между расчетной величиной коллективной дозы без проведения мероприятий в сельском хозяйстве, снижение которой обусловлено естественными процессами (периодом полураспада радионуклидов, закреплением их почвенным комплексом и переходом в недоступное состояние), и коллективной дозой после применения контрмер, включающих внесение дополнительных доз удобрений в растениеводстве, коренное и поверхностное улучшение кормовых угодий, применение ферроцинсодержащих кормов для животных.

Материалы и методы

В качестве исходной информации для расчета предотвращенной коллективной дозы внутреннего облучения населения были использованы данные Министерства сельского хозяйства и про-

$$k = -657.7 \cdot \delta_{ij}^6 + 1096.8 \cdot \delta_{ij}^5 - 714.5 \cdot \delta_{ij}^4 + 231.2 \cdot \delta_{ij}^3 - 38.9 \cdot \delta_{ij}^2 + 4.1 \cdot \delta_{ij} + 0.42$$

Таким образом, соотношение (1) определяет реальное расчетное значение удельной активности i -го продукта на j -й год и отражает динамику удельной активности с применением контрмер.

Расчетная концентрация ^{137}Cs i -го продукта на j -й год без проведения мероприятий определялась из следующего выражения:

$$q_{ij}^{wc} = q_i^{1986} \cdot \exp\left(\frac{-0,693 \cdot \Delta t}{T_{1/2}}\right),$$

где q_i^{1986} — среднее расчетное значение концентрации ^{137}Cs i -го продукта в 1986 г.;

$\Delta t = t_j - 1986$ — временной интервал;

$T_{1/2}$ — эффективный период полуочистки продукции.

Значения эффективного периода полуочистки сельскохозяйственной продукции выбирались из литературных источников [2–4].

Предотвращенная доза рассчитывалась с помощью выражения:

$$\Delta H_{ij} = k_D \cdot \Delta q_{ij} \cdot V_{ij}, \text{ чел-Зв,}$$

где k_D — дозовый коэффициент для ^{137}Cs у взрослых, $1.3 \cdot 10^{-8}$ Зв Бк $^{-1}$;

V — объем производимой продукции, кг;

Δq_{ij} — разница между средней расчетной концентрацией (без контрмер) q_{ij}^{wc} и средней

довольствия Республики Беларусь, Гомельского, Могилевского и Брестского облагородов:

— уровни загрязнения сельскохозяйственных угодий ^{137}Cs ;

— величина годового валового производства отдельной сельскохозяйственной продукции;

— доля произведенной сельскохозяйственной продукции с превышением действующих текущих нормативов содержания ^{137}Cs в определенный временной период.

К настоящему времени в системе агропромышленного комплекса создана достаточно подробная радиологическая база данных о динамике загрязнения сельскохозяйственных угодий и производимой на них продукции по годам, которая легла в основу расчетов.

В предположении функции нормального распределения удельной активности i -го продукта при знании текущей величины РДУ (PDU_j) и доли превышения удельной активности над РДУ (δ_{ij}) рассчитывается среднее значение удельной активности i -го продукта на j -й год (q_{ij}), используя статистические таблицы из (1) или по эмпирическому соотношению:

$$q_{ij}^c = PDU_{ij} \cdot k, \quad (1)$$

где k описывается полиномом 6 степени:

измеренной концентрацией ^{137}Cs i -го продукта на j -й год q_{ij}^c и рассчитывается на основе выражения:

$$\Delta q_{ij} = q_{ij}^{wc} - q_{ij}^c$$

Суммарная предотвращенная доза за период с 1986 по 2005 гг. от i -го продукта рассчитана по формуле:

$$\Delta H_i^\Sigma = \sum_j \Delta H_{ij}$$

А суммарная предотвращенная доза за этот же период для растениеводческой и животноводческой продукции была отдельно просуммирована: по зерну и картофелю и по молоку и мясу.

$$\Delta H_{\text{раст}}^\Sigma = \sum_j \Delta H_{ij}, \quad \Delta H_{\text{жив}}^\Sigma = \sum_j \Delta H_{ij}$$

Рассчитана динамика относительного вклада контрмер по временным интервалам: 1986–1990, 1991–1995, 1996–2000 и 2001–2005 гг.

$$\varepsilon_{\text{раст}}^5 = \frac{\Delta H_{\text{раст}}^\Sigma}{\Delta H_{\text{раст}}^\Sigma}, \quad \varepsilon_{\text{жив}}^5 = \frac{\Delta H_{\text{жив}}^\Sigma}{\Delta H_{\text{жив}}^\Sigma}$$

Расчеты были проведены для 18, 9, 4, 6 и 1 наиболее загрязненных районов Гомельской, Могилевской, Брестской, Минской и Гродненской областей соответственно.

Результаты и обсуждение

В соответствии с представленной методикой выполненные расчеты приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Предотвращенная коллективная доза, обусловленная сельскохозяйственными контрмерами в загрязненных регионах

Область	Район	Предотвращенная коллективная доза, чел-Зв
Гомельская	Брагинский	503
	Хойникский	503
	Ветковский	437
	Добрушский	387
	Ельский	365
	Речицкий	353
	Калинковичский	327
	Рогачевский	312
	Чечерский	311
	Буда-Кошелевский	300
	Гомельский	222
	Кормянский	193
	Жлобинский	179
	Лоевский	172
	Наровлянский	168
	Житковичский	150
	Петриковский	124
Лельчицкий	111	
Всего	5117	
Могилевская	Быховский	460
	Славгородский	412
	Краснопольский	258
	Чаусский	203
	Чериковский	199
	Могилевский	134
	Костюковичский	111
	Кричевский	74
	Климовичский	17
Всего	1868	
Брестская	Лунинецкий	455
	Столинский	397
	Пинский	165
	Дрогичинский	101
	Всего	1118
Минская	Березинский	64
	Вилейский	19
	Воложинский	70
	Логойский	11
	Молодеченский	17
	Солигорский	41
	Всего	222
Гродненская	Новогрудский	182
Итого		8507

Наибольшей величиной суммарной предотвращенной коллективной дозы характеризуется, как и следовало ожидать, Гомельская область — 5117 чел-Зв. Затем следуют Могилевская — 1868 чел-Зв, Брестская — 1118 чел-Зв и замыкают Минская — 222 чел-Зв и Гродненская — 182 чел-Зв. Среди загрязненных районов лидируют Брагинский, Хойникский и Ветковский районы Гомельской области, Быховский — Могилевской и Лунинецкий — Брестской. Трех районам Гомельской области, несомненно, постоянно уделялось самое пристальное внимание на протяжении послеаварийного периода, в сельскохозяйственный сектор этих районов вкладывались соответствующие финансовые средства на проведение контрмер, которые качественно выполнялись.

Быховский район является одним из самых больших по занимаемой площади. Несмотря на невысокие уровни загрязнения территории, но благодаря оставлению сельскохозяйственных угодий в обороте наблюдается относительно высокое значение предотвращенной коллективной дозы.

Следует отметить, что величина предотвращенной коллективной дозы в Брестской области всего в 1,5 раза ниже, чем в Могилевской, хотя количество загрязненных районов в 2 раза меньше. По-видимому, причина в том, что территория районов Брестской области меньше пострадала при проведении акции отселения, нежели районы Могилевской области. Поэтому аграрный сектор был сохранен и производил продукцию.

Суммарная величина предотвращенной коллективной дозы по всем загрязненным областям оценивается в 8507 чел-Зв, то есть примерно 1 мЗв на каждого жителя республики.

На рисунке 1 представлена динамика предотвращенной дозы в коллективном секторе загрязненных областей Республики Беларусь, суммированная по пяти временным интервалам: 1986–1990, 1991–1995, 1996–2000, 2001–2005 гг.

Общей закономерностью для всех областей является то, что наибольшее значение предотвращенной дозы наблюдается в период 1991–1995 гг. А это означает, что в данный период, а точнее начиная с 1991 года, наиболее эффективно были проведены контрмеры. Этот период знаменателен тем, что наряду с мероприятиями по коренному улучшению сенокосов и пастбищ одновременно в массовом порядке была организована подкормка КРС ферроцинсодержащими препаратами.

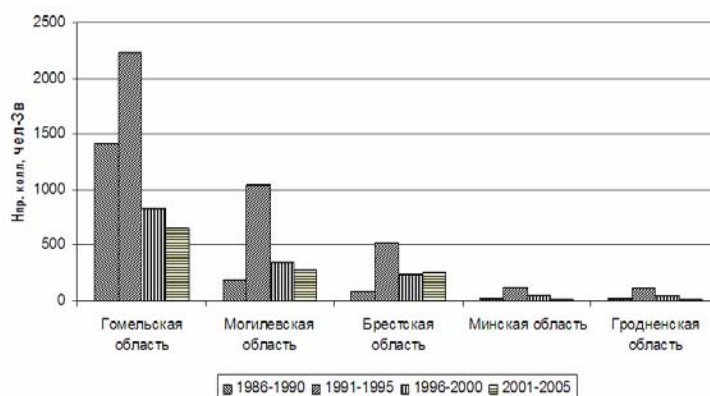


Рисунок 1 — Динамика предотвращенной дозы в коллективном секторе загрязненных областей Республики Беларусь

На рисунке 2 эта же информация приведена в процентах. Из этих данных следует, что доля вклада в суммарную предотвращенную коллективную дозу в период, 1986–1990 гг., составляет от 8 % в Брестской до 27 % в Гомельской областях. Максимальный вклад, как уже указывалось выше, приходится на период 1991–1995 гг. В последующие периоды наблюдается спад, что свидетельствует о

снижении эффективности мероприятий. Следуя этой логике можно предполагать, что в дальнейшем эффективность будет снижаться.

Аналогичная ситуация наблюдается по районам. В качестве примера в таблице 2 представлены оценки предотвращенной дозы в коллективном секторе при проведении контрмер в загрязненных районах Гомельской области.

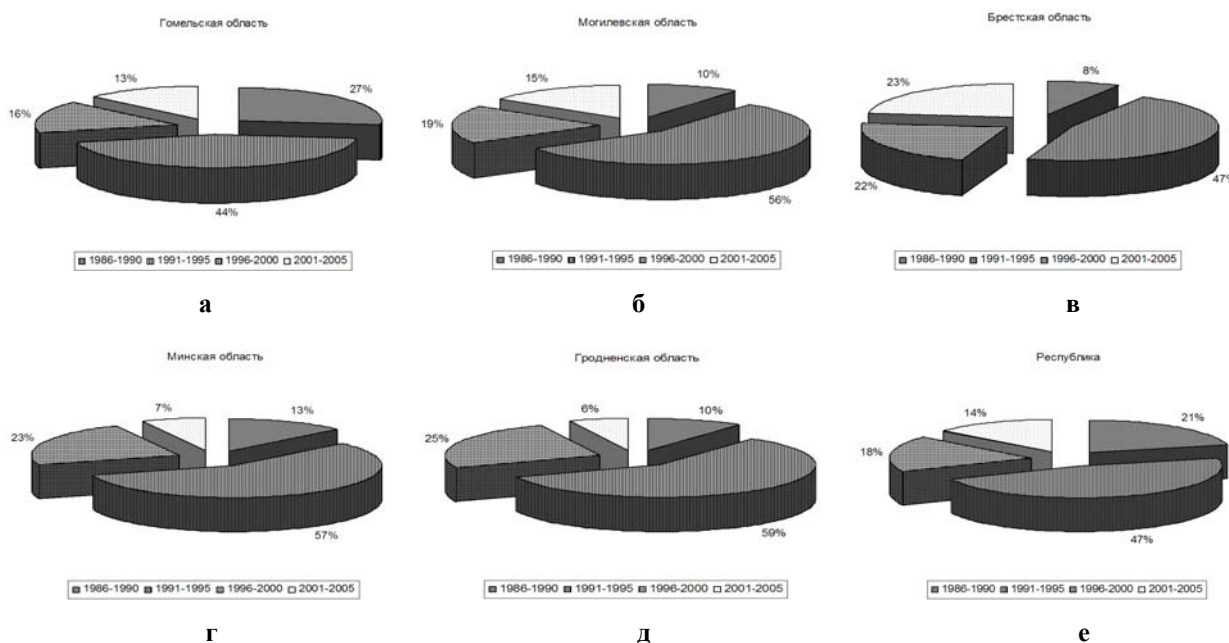


Рисунок 2 — Динамика предотвращенной дозы в коллективном секторе загрязненных областей Республики Беларусь:
 а) Гомельская область; б) Могилевская область; в) Брестская область; г) Минская область; д) Гродненская область; е) Республика Беларусь

Таблица 2 — Динамика предотвращенной дозы в коллективном секторе в районах Гомельской области, чел-Зв (%)

Район	1987–1990 гг.	1991–1995 гг.	1996–2000 гг.	2001–2005 гг.
Брагинский	132 (26)	235 (47)	80 (16)	56 (11)
Ветковский	160 (37)	186 (42)	51 (16)	40 (9)
Хойникский	112 (22)	252 (50)	77 (15)	62 (9)
Добрушский	124 (32)	162 (42)	48 (12)	53 (14)
Ельский	90 (25)	161 (44)	61 (17)	53 (14)
Калинковичский	79 (24)	150 (46)	48 (15)	50 (15)
Речицкий	79 (22)	152 (43)	76 (22)	46 (13)
Буда-Кошелевский	89 (30)	117 (39)	51 (17)	43 (14)
Рогачевский	81 (26)	137 (44)	61 (19)	33 (11)
Чечерский	71 (23)	139 (44)	55 (18)	46 (15)
Гомельский	66 (30)	86 (39)	37 (16)	33 (15)
Лоевский	49 (28)	65 (38)	32 (19)	26 (15)
Кормянский	79 (41)	76 (39)	23 (12)	15 (8)
Жлобинский	40 (22)	77 (43)	37 (21)	25 (14)
Наровлянский	57 (34)	63 (38)	22 (13)	26 (15)
Житковичский	39 (26)	71 (47)	30 (20)	10 (7)
Петриковский	33 (27)	50 (40)	27 (22)	14 (11)
Лельчицкий	27 (24)	52 (47)	18 (16)	14 (13)

Расчеты относительного вклада контрмер, выполненных в коллективном секторе, по снижению коллективной дозы населения за счет по-

требления сельскохозяйственной продукции растениеводства и животноводства в динамике по пятилеткам приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика относительного вклада контрмер, выполненных в коллективном секторе, по снижению коллективной дозы населения за счет потребления сельскохозяйственной продукции, %

Область	Растениеводческая продукция				Животноводческая продукция			
	1986–1990 гг.	1991–1995 гг.	1996–2000 гг.	2001–2005 гг.	1986–1990 гг.	1991–1995 гг.	1996–2000 гг.	2001–2005 гг.
Гомельская область	26	16	10	6	74	84	90	94
Могилевская область	100	13	11	7	0	87	89	93
Брестская область	100	22	10	5	0	78	90	95
Минская область	64	13	8	13	36	87	92	88
Гродненская область	100	7	7	20	0	93	93	80

Из представленных результатов видно, что основной вклад в снижение коллективной дозы по всем регионам дает животноводческая продукция. Исключением является период с 1986 по 1990 гг. для четырех областей, кроме Гомельской. Можно предположить, что: в этих четырех областях эффективность выполнения контрмер в животноводстве была низкой или представленная информация статистически недостаточна.

В качестве иллюстраций подобных предположений на рисунках 3–5 приведена динамика изменения удельной активности молока по трем областям: Гомельской, Могилевской и Брестской. В верхней части рисунков приведена аппроксимация реальных данных. Для Гомельской области массив данных описывается

двухэкспоненциальной зависимостью, что объясняется более эффективными мерами в первые годы после аварии, за которую ответственна «быстрая» экспонента ($T = 3$ года). Дальнейший спад обусловлен снижением эффективности мероприятий и описывается «медленной» экспонентой ($T = 7$ лет). Для двух других представленных областей «быстрая» экспонента отсутствует, что свидетельствует о реальности предположений.

Оценка относительного вклада контрмер, выполненных в коллективном секторе, по снижению коллективной дозы населения за счет потребления сельскохозяйственной продукции (зерно, картофель, молоко и говядина) приведена в таблице 4.

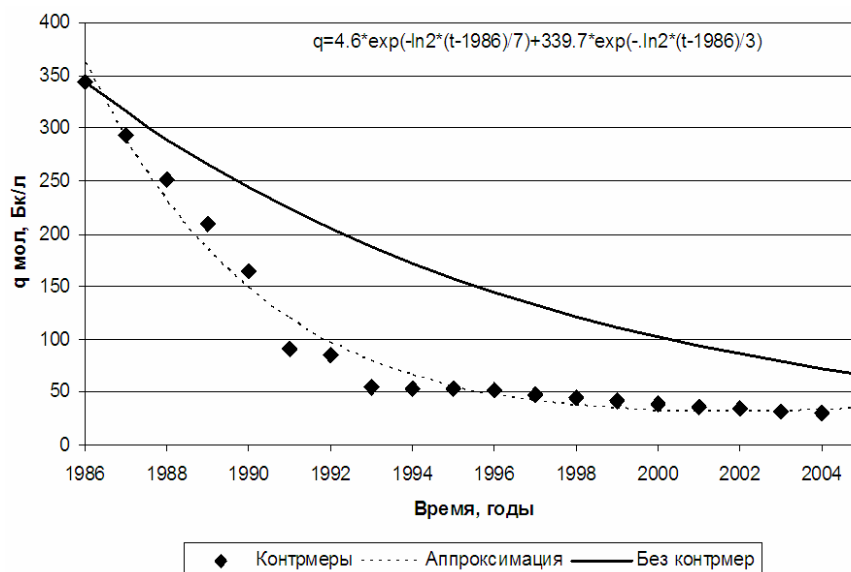


Рисунок 3 — Динамика удельной активности молока в общественном секторе Гомельской области

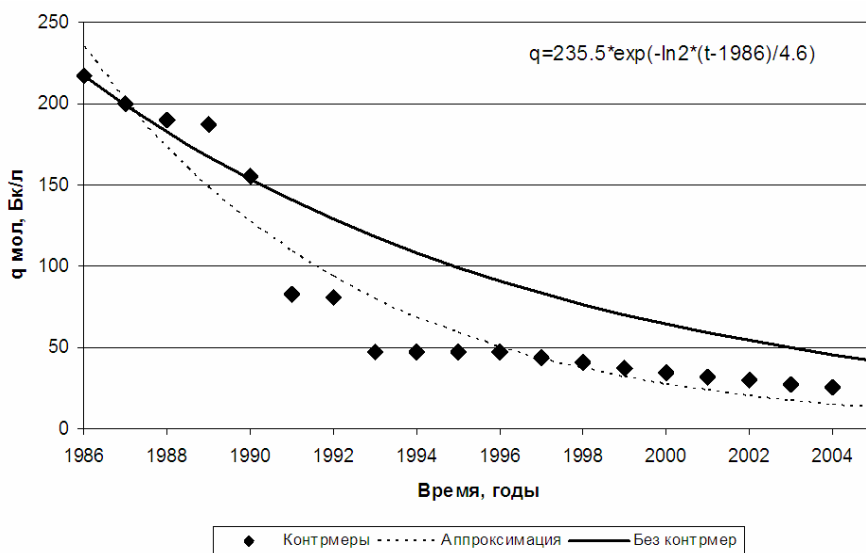


Рисунок 4 — Динамика удельной активности молока в общественном секторе Могилевской области

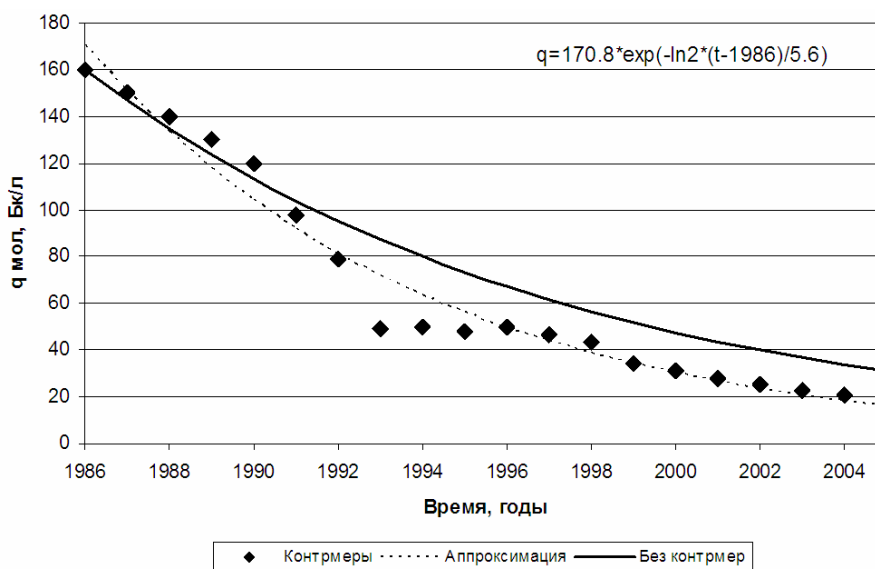


Рисунок 5 — Динамика удельной активности молока в общественном секторе Брестской области

Таблица 4 — Динамика относительного вклада контрмер, выполненных в коллективном секторе, по снижению коллективной дозы населения за счет потребления сельскохозяйственной продукции, (числитель — зерно или молоко, знаменатель — картофель или говядина) %

Область	Растениеводческая продукция				Животноводческая продукция			
	1986–1990 гг.	1991–1995 гг.	1996–2000 гг.	2001–2005 гг.	1986–1990 гг.	1991–1995 гг.	1996–2000 гг.	2001–2005 гг.
Гомельская область	17/9	10/6	9/1	5/1	39/35	52/32	67/23	71/23
Могилевская область	58/42	8/5	8/3	6/1	0/0	57/30	54/35	61/32
Брестская область	67/33	15/7	8/2	4/1	0/0	44/34	63/27	72/23
Минская область	44/20	8/5	6/2	10/3	28/8	45/42	59/33	59/29
Гродненская область	51/49	5/2	6/1	19/1	0/0	72/21	69/24	71/9

Расчеты показывают, что зерно в растениеводческой продукции и молоко в животноводческой дают больший относительный вклад в суммарную предотвращенную коллективную дозу, нежели картофель и говядина. При этом относительный вклад зерна и молока со временем увеличивается.

Заключение

1. Суммарная величина предотвращенной коллективной дозы по всем загрязненным областям оценивается в 8507 чел-Зв, то есть примерно 1 мЗв на каждого жителя республики.

2. Наибольшее значение предотвращенной дозы наблюдался в период 1991–1995 гг. Это означает, что в данный период, а точнее начиная с 1991 г., наиболее эффективно были проведены контрмеры.

3. Максимальный вклад приходится на период 1991–1995 гг. В последующие периоды наблюдается спад, что свидетельствует о снижении эффективности мероприятий.

4. Основной вклад в снижение коллективной дозы по всем регионам дает животноводческая продукция.

5. Расчеты показывают, что зерно в растениеводческой продукции и молоко в животноводческой дают больший относительный вклад в суммарную предотвращенную коллективную дозу, нежели картофель и говядина. При этом относительный вклад зерна и молока со временем увеличивается.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карасев, А. И. Теория вероятностей и математическая статистика / А. И. Карасев. — М.: Статистика, 1979. — 279 с.

2. Разработать рекомендации по выработке оптимальной стратегии комплексной реабилитации развития региона на загрязненной территории. Заключительный отчет НИИР МЧС РБ, № 2000999, 2000 г. — 455 с.

3. Фесенко, С. В. Оценка эффективности защитных мероприятий в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология / С. В. Фесенко, Н. И. Санжарова, Р. М. Алексин // Радиоэкология. — 1998. — Т. 38, Вып. 3. — С. 354–366.

4. Закономерности изменения содержания ¹³⁷Cs в продукции животноводства на территории Российской Федерации, подвергшейся загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС / С. В. Фесенко [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, Вып. 3. — С. 316–327.

5. Влияние защитных мероприятий в сельском хозяйстве для снижения дозовых нагрузок / С. К. Фирсакова [и др.] // Итоги научных исследований в области радиоэкологии окружающей среды за десятилетний период после аварии на Чернобыльской АЭС. Сб. научн. тр. / под ред. С. К. Фирсаковой. — Гомель, 1996. — С. 5–11.

Поступила 07.12.2012

УДК:616-008.1-057.875:616-073-71

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ В КОНЦЕ УЧЕБНОГО ГОДА ПО ДАННЫМ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА «ОМЕГА-М»

В. А. Кругленья

Гомельский государственный медицинский университет

Изучены показатели функциональных резервов организма студентов по данным комплекса «Омега-М». Установлено, что в начале учебного года они соответствуют оценке «хорошо». В конце учебного года показатели резервов физиологического и психоэмоционального состояния снижаются до оценки «удовлетворительно».

Ключевые слова: студенты, функциональные резервы организма, обучение, комплекс «Омега-М».

FUNCTIONAL RESERVES OF STUDENTS' ORGANISM AT THE END OF AN ACADEMIC YEAR ACCORDING TO THE HARDWARE-SOFTWARE COMPLEX «OMEGA-M»

V. A. Kruglenya

Gomel State Medical University

The indicators of functional reserves of students' organism according to the complex «Omega-M» have been studied. It has been established, that the functional reserves of the students' organism are evaluated «good» at the beginning of academic year. However, at the end of an academic year the indicators of physiological and psychoemotional reserves decrease to «satisfactory» level.

Key words: students, functional reserves of organism, training, complex «Omega-M».

Введение

Обучение в высшем учебном заведении требует определенных физиологических затрат организма, связанных с интеллектуальным и психоэмоциональным напряжением. Достижение высоких результатов в учебной деятельности и эффективность профессиональной подготовки специалистов в вузе в значительной степени зависит не только от свойств центральной нервной системы, характера, темперамента, интереса и установок студента, но и функционального резерва организма, необходимого для восполнения физиологических затрат. Основные трудности, с которыми сталкиваются студенты при обучении в высшем учебном заведении — это освоение большого объема учебной и научной информации за короткий период. Кроме усвоения определенного набора знаний студентам необходимо выработать ряд профессиональных умений и навыков, а также научиться их практическому применению. Процесс овладения новыми знаниями, умениями и навыками и приспособление к разным методам и формам обучения увеличивает психоэмоциональное и функциональное напряжение организма. Длительная информационная перегрузка, связанная с изучением сложного и объемного учебного материала множества дисциплин, может значительно снизить функциональные резервы организма, что отразится на здоровье и физическом состоянии студентов [1].

В условиях любой деятельности, в том числе и умственного труда, происходит изменение уровней функционирования регуляторных систем, в частности, усиление информационных, энергетических или метаболических процессов для сохранения сложившегося гомеостаза, при этом обычно не возникает перенапряжения регуляторных механизмов и не истощается функциональный резерв. Приспособление к новым условиям, длительная умственная и эмоциональная перегрузка требующая затраты функциональных ресурсов и напряжения систем регуляции, может привести к истощению резервов и защитных механизмов организма, снижению его функциональных возможностей. В таких условиях даже при небольшом изменении активности регуляторных систем в ответ на стрессорное воздействие возможно их перенапряжение и снижение уровня защитно-приспособительных механизмов, что ведет к неспособности организма обеспечить оптимальную адекватную реакцию на воздействие факторов внешней среды [2].

Наиболее сложные периоды учебного года — зимняя и весенняя экзаменационные сессии. Эти периоды подведения итогов обучения за семестр являются наиболее напряженными этапами в учебной деятельности. В период эк-

заменов у многих студентов появляются отрицательные эмоции, волнение и страх из-за неуверенности в своих силах. Эти факторы, в сочетании с большим объемом информации приводят к значительным психоэмоциональным и энергетическим затратам. Особое значение в таких условиях имеет количественная оценка функциональных резервов организма и сравнительная характеристика резервных возможностей функциональных систем, основанная на методах математического анализа отдельных показателей функционального состояния [3].

В основу метода программно-аппаратного комплекса «Омега-М» положена новая информационная технология анализа биоритмологических процессов — «фрактальная нейродинамика». Этот метод дает возможность контролировать показатели функционального состояния в изменяющихся условиях, прогнозировать их изменения, оценивать резервы организма и осуществлять динамическое наблюдение за изменениями показателей функционального состояния организма. С помощью комплекса «Омега-М» оцениваются показатели сердечно-сосудистой системы, психофизического состояния организма, центральной и вегетативной регуляции и состояния эндокринной системы методами статистического, временного и спектрального анализа ритмов сердца и нейродинамического анализа биологических ритмов организма.

Программно-аппаратный комплекс «Омега-М» дает возможность оценить функциональные резервы организма, способность его противостоять стрессорным воздействиям и неблагоприятному влиянию внешних факторов среды, следить за адаптационными возможностями и компенсаторными реакциями в условиях психоэмоционального и функционального напряжения. Этот метод позволяет контролировать динамику функционального состояния организма, определять уровень, резервы и отклонения от нормы показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной и центральной регуляции, уровня компенсации и энергетических ресурсов организма, оценивать и прогнозировать психофизиологическое состояние человека [4].

Цель исследования

Выявление изменений функциональных резервов организма студентов в конце учебного года.

Материалы и методы

Обследования студентов проводилось на базе Гомельского государственного медицинского университета перед практическими занятиями по нормальной физиологии в начале и конце учебного года. Всего было обследовано 60 человек в возрасте от 18 до 23 лет. Данные были получены на основе записи электрокардиограммы (300 кардиоциклов) в течение 4–5 минут в I стандартном отведении. Регистрация

электрокардиограммы осуществлялась в положении сидя, в максимально комфортном и расслабленном состоянии.

Оценка функциональных резервов организма студентов осуществлялась на основе показателей вегетативной, центральной и нейрогуморальной регуляции, полученных с помощью нейродинамического анализа биологических ритмов и спектрального анализа ритмов сердца. Психофизическое состояние организма определялось методами фазового анализа и картирования биоритмов мозга. На основе полученных данных программно-аппаратным комплексом «Омега-М» выводилась комплексная оценка функционального состояния и резервов организма: «отличное», «хорошее», «удовлетворительное», «неудовлетворительное» и «пло-

хое». Полученные показатели функционального состояния заносились с помощью функции экспорта в таблицы «Excel» и статистически обрабатывались программой «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Показатели функциональных резервов, психоэмоционального состояния, энергетического обеспечения и ресурсов организма студентов, полученные в результате обследования программно-аппаратным комплексом «Омега-М», представлены в таблице 1. Для оценки изменений показателей обследования в начале и конце учебного года в связи с их асимметричным распределением были использованы медиана, верхний и нижний квартиль. Для сравнения двух выборок с непараметрическими данными применялся метод Манна-Уитни.

Таблица 1 — Показатели функциональных резервов организма студентов в начале и конце учебного года

Показатели	В начале учебного года			В конце учебного года			p-level
	нижний квартиль	медиана	верхний квартиль	нижний квартиль	медиана	верхний квартиль	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	68,50	75,00	81,00	66,00	73,00	84,00	0,17
A — Уровень адаптации организма, %	68,06	78,66	91,87	50,09	63,82	77,21	0,02
B — Показатель вегетативной регуляции, %	81,51	90,68	99,56	68,80	85,89	91,93	0,05
C — Показатель центральной регуляции, %	61,04	71,82	84,14	54,78	61,72	77,45	0,02
D — Психоэмоциональное состояние, %	63,87	71,39	85,10	50,76	60,48	74,97	0,05
H — Интегральный показатель функционального состояния, %	69,45	77,72	88,12	51,26	58,07	66,11	0,03
Средний RR-интервал, мс	726,74	797,95	870,29	710,32	846,61	910,19	0,91
Индекс вегетативного равновесия, у.е.	57,07	80,45	107,49	65,81	105,45	147,10	0,03
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	24,76	32,74	39,37	25,77	34,34	47,16	0,09
Индекс напряженности, у.е.	35,13	55,10	75,54	37,39	59,78	108,16	0,07
АМо — Амплитуда моды, %	19,51	25,25	28,79	25,88	36,96	43,22	0,03
Мо — Мода, мс	680,00	760,00	860,00	520,00	690,00	780,00	0,79
dX — Вариационный размах, мс	267,00	309,50	352,00	218,00	284,00	347,00	0,03
B1 — Уровень регуляции, %	81,51	90,68	99,56	58,80	65,89	73,93	0,05
B2 — Резервы регуляции, %	66,35	82,90	98,04	54,98	62,10	73,83	0,00
HF — Высоочастотный компонент спектра, мс ²	440,28	976,92	1271,11	352,50	761,47	1469,25	0,56
LF — Низкочастотный компонент, мс ²	869,37	1475,47	2465,73	860,55	1687,14	2963,35	0,04
LF/HF	1,17	1,60	2,48	0,91	1,87	2,70	0,24
Total — Полный спектр частот, мс ²	2756,44	3868,15	6270,47	1843,11	2969,77	4870,24	0,03
C1 — Уровень компенсации, %	61,04	71,82	84,14	52,78	61,72	73,45	0,01
C2 — Резервы компенсации, %	65,53	76,03	86,11	50,00	59,84	68,78	0,03
Коды с нарушенной структурой, %	0,00	0,00	1,57	0,00	0,00	0,00	0,86
Коды с измененной структурой, %	14,14	37,42	56,85	7,714	34,57	51,42	0,33
Коды с нормальной структурой, %	34,28	59,71	82,85	14,286	60,42	83,71	0,29
Показатель анаболизма, у.е.	89,50	119,50	152,00	73,00	102,50	149,00	0,63
Энергетическое обеспечение, у.е.	187,50	249,00	317,00	158,00	203,00	286,00	0,02
Энергетический баланс, ед.	0,95	1,04	1,21	0,81	0,98	1,10	0,04
Показатель катаболизма, у.е.	98,00	123,00	165,00	93,00	126,50	168,00	0,22
D1 — Уровень саморегуляции, %	63,87	71,39	85,10	54,76	60,48	77,07	0,05
D2 — Резервы саморегуляции, %	58,17	71,31	83,85	50,11	59,91	69,30	0,00

Состояние вегетативной регуляции анализировалось по показателям variability серд-

ечного ритма: Мо — мода, АМо — амплитуда моды, dX — вариационный размах, ИН — ин-

декс напряжения, ИВР — индекс вегетативного равновесия, показатель адекватности процессов регуляции. Мо (мода) — это наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряду значение кардиоинтервалов, эквивалентных продолжительности пауз между сокращениями сердца, указывающие на уровень функционирования автономной нервной системы. АМо (амплитуда моды) — это число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в процентах к объему выборки. Вариационный размах (dX) отражает степень вариативности значений кардиоинтервалов в исследуемом динамическом ряду, вычисляется как разница между максимальным и минимальным значениями RR-интервалов (ширина основания гистограммы). Вычисляемый по разности максимального и минимального значений кардиоинтервалов, он поэтому при аритмиях или артефактах может быть искажен. На основании анализа графика распределения кардиоинтервалов вариационной пульсограммы вычисляется индекс напряжения регуляторных систем (ИН) или стресс-индекс, он характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции. Индекс вегетативного равновесия (ИВР) и показатель адекватности процессов регуляции отражают динамику ритмов сердца и указывают на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы [5].

Показатели моды, вариационного размаха, индекса напряжения и индекса вегетативного равновесия находятся в пределах нормальных значений: Мо (700–900 мс), dX (150–450 мс), ИН (10–100 у.е.), ИВР (35–145 у.е.). Значение амплитуды моды ниже нормальной величины 30–50 % в начале учебного года, но повышается в конце учебного года, что свидетельствует об активации центрального контура регуляции и усилении механизмов симпатической регуляции. Высокое значение показателя соотношения частот LF/LH (1,60–1,81) при норме — 1,0, увеличение низких частот спектра и снижение высоких также свидетельствует о повышенной активности симпатического отдела автономной нервной системы у обследованных студентов как в начале, так и в конце учебного года. На основе данных о вегетативной регуляции математической программой комплекса дается заключение об уровне и резервах регуляции (B1, B2) организма. У обследованных студентов в начале и конце учебного года эти показатели находятся в пределах нормальных значений (61–80 %) и статистически достоверно снижаются к концу учебного года.

Компьютерная обработка результатов обследований позволяет количественно оценить в метрической шкале от нуля до 100 % уровень функционального состояния и резервов орга-

низма по показателям «экспресс-контроля»: А — уровень адаптации организма, В — показатель вегетативной регуляции, С — показатель центральной регуляции, D — психоэмоциональное состояние, Н (Health) — интегральный показатель функционального состояния. Эти показатели рассчитываются по методикам математического анализа биоритмов организма, поэтому они нормированы и приведены в процентах. Компьютерное заключение выдается по каждому показателю в отдельности и по состоянию организма в целом. Все значения показателей «экспресс-контроля» в начале учебного года находятся в пределах 61–80 %, что соответствует оценке ПАК «Омега-М» — «хорошо». Однако в конце учебного года наблюдается статистически достоверное снижение этих показателей до нижней границы нормального значения. Показатель психоэмоционального состояния и интегральный показатель функционального состояния в конце учебного года соответствуют оценке «удовлетворительно».

О функциональных резервах организма студентов также можно судить по показателям энергетического обеспечения и энергетического баланса, отражающих затраты на осуществление регуляторных функций. Показатель энергетического обеспечения организма у студентов находится в пределах нормальной величины (150–600 у.е.), но статистически достоверно снижается в конце учебного года. Энергетический баланс отражает соотношение затрат (катаболизм) организма к его восстановлению (анаболизм). В начале учебного года этот показатель имеет нормальное значение (1,0–2,5 ед.) и также снижается к его концу. Показатели уровня и резервов компенсации организма (C1, C2), отражающие накопление и потребление энергии органами и системами, в конце учебного года статистически достоверно снижаются до оценки «удовлетворительно».

Показатели картирования биоритмов мозга позволяют оценить изменения эмоционального состояния студентов в различные периоды учебного года. На основе данных об уровне и резервах саморегуляции можно судить о состоянии психофункциональной устойчивости, ее резервах, а следовательно, и прогнозируемых изменениях. Уровень и резервы саморегуляции (D1, D2) в начале учебного года находятся в пределах 61–80 % и оцениваются ПАК «Омега-М» как хорошее психоэмоциональное состояние и нормальная активность. В конце учебного года эти показатели статистически достоверно снижаются до оценки «удовлетворительно».

Снижение показателей функциональных резервов организма студентов в конце учебного года, повышение активности симпатической нервной системы, изменение показателей цен-

тральной регуляции и психоэмоционального состояния свидетельствует о нарастании силы, продолжительности психоэмоционального и функционального напряжения, приобретающего стрессорный характер. Такое напряжение вызывает истощение энергетических и пластических возможностей организма, дезинтеграцию регуляторно-приспособительных механизмов и способствует развитию патологии.

Выводы

1. Анализ показателей функциональных резервов организма студентов в начале и конце учебного года позволяет сделать выводы:

2. Функциональное состояние студентов по данным ПАК «Омега-М» в начале учебного года соответствует оценке «хорошо», что свидетельствует о хорошем уровне функциональных резервов и механизмов адаптации организма по показателям вегетативной, центральной регуляции, психоэмоционального состояния и энергетического обеспечения.

3. Повторное обследование студентов в конце учебного года выявляет статистически достоверное снижение показателей функциональных резервов. На 10–20 % статистически достоверно снижаются показатели адаптации организма, вегетативной регуляции, центральной регуляции, психоэмоционального состояния и общий интегральный показатель функционального состояния. Снижаются показатели уровня и резервов энергетического обеспечения, управления, энергетического баланса

организма, что говорит о падении энергетического потенциала организма.

4. Значение показателей резервов саморегуляции, компенсации, психоэмоциональной активности и интегрального уровня функционального состояния организма в конце учебного года у студентов оценивается ПАК «Омега-М» как «удовлетворительное», что указывает на значительное снижение функциональных возможностей организма и повышение функционального напряжения регуляторных систем. Таким образом, актуальной становится проблема организации учебной деятельности с учетом функциональных потерь организма в период обучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Медицина, 1997. — 265 с.
2. Филонов, В. П. Здоровьесбережение учащихся — приоритетное направление в работе Белорусской школы / В. П. Филонов, Н. Ф. Фарина // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. Трудов. — Минск, 2009. — Вып. 14. — С. 629–632.
3. Баевский, Р. М. Научно-теоретические основы использования анализа variability сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма / Р. М. Баевский // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. Междунар. симпоз. — М., 1999. — С. 45–47.
4. Смирнов, К. Ю. Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов / К. Ю. Смирнов, Ю. А. Смирнов. — СПб., 2001. — 24 с.
5. Баевский, Р. М. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина. — М.: Техносфера, 2007. — С. 474–498.

Поступила 31.10.2012

УДК 572+616-071.3]:612.66-053.5(476.2)<<1978-2011>>

ДИНАМИКА БАЗОВЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКОЛЬНИКОВ Г. ГОМЕЛЯ В ПЕРИОД С 1978 ПО 2011 ГОДЫ

В. А. Мельник, Н. В. Козакевич

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты сравнительного анализа базовых антропометрических показателей школьников города Гомеля в возрасте от 7 до 14 лет, обследованных в 1978 и 2011 гг. Установлено, что современные мальчики и девочки изучаемого возрастного периода с началом полового созревания начинают опережать по значениям длины и массы тела, а также обхвата грудной клетки своих ровесников, обследованных более 30 лет назад. Периоды максимальных среднегодовых приростов базовых антропометрических показателей у мальчиков, обследованных в 1978 и 2011 гг., устанавливались позже по сравнению с девочками-сверстницами.

Ключевые слова: динамика антропометрических показателей, физическое развитие, дети и подростки.

DYNAMICS OF BASIC ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN SCHOOLCHILDREN OF GOMEL IN THE PERIOD FROM 1978 TO 2011

V. A. Melnik, N. V. Kozakevich

Gomel State Medical University

The article presents the results of the comparative analysis of basic anthropometric parameters in schoolchildren aged 7-14 in the city of Gomel, examined from 1978 to 2011. It was determined that nowadays boys and girls of the studied age period observe acceleration in body mass, length and chest parameters in the pubescence if to compare with their peers 30 years ago. The periods of the maximum average annual increases of the basic anthropometric parameters in the boys examined in 1978 and 2011 were determined later than in the peer girls.

Key words: dynamics of anthropometric parameters, physical development, children and adolescents.

Введение

Физическое развитие (ФР), характеризующее процессы роста и развития ребенка, по праву считается одним из важнейших критериев, отражающих состояние здоровья детского населения, а данные, полученные при антропометрических обследованиях детей и подростков, могут служить основой для популяционного мониторинга состояния здоровья школьников на конкретной территории.

По мнению Н. Н. Миклашевской, показатели ФР представляют собой «фундаментальную характеристику организма», а их значительные изменения можно расценивать как фактор риска в ходе нормального онтогенеза. Вопрос о взаимосвязях между ФР, состоянием здоровья и заболеваемостью требует дальнейшего изучения. Это связано с тем, что, отражая процессы роста и формирования организма, ФР непосредственно зависит от состояния здоровья, так как наличие серьезного заболевания может существенно отразиться на процессе ФР, а ФР во многом определяет течение и исход болезни.

С конца 80-х – начала 90-х годов XX в. стали появляться первые сообщения о стабилизации или затухании ускорения роста и развития человека, проявляющиеся в снижении темпов прироста признаков ФР [1]. При этом наибольший процент отставания по длине и массе тела приходится на возраст 12–13 лет, то есть на пубертатный период [2]. Такие проявления могут быть расценены как завершение процессов ускоренного роста и развития школьников в конце XX в. и постепенную смену акселерации на ретардацию [3].

В последнее время широко обсуждается новый феномен – «отрицательный эпохальный сдвиг», который нередко отождествляется с понятием «деселерация». К концу XX в. ожидалось замедление темпов роста и развития детского организма [4].

Причина этого, по мнению Н. А. Матвеевой, заключается в резкой смене социально-экономических условий жизни в России [5]. На первое место по значимости выходят сдвиги в характере питания [3]. Второй серьезной проблемой являются изменения образа жизни детей, повышенная учебная нагрузка, низкая двигательная активность, социальные потрясения в обществе, распространенность вредных привычек. Отмечается, что снижение массы тела чаще регистрируется у детей, проживающих на эколого-депрессивных территориях крупных промышленных городов [5].

Изучение ФР на восходящем этапе онтогенеза имеет важное значение для врачей-педиатров, гигиенистов и антропологов.

Наиболее актуальным направлением таких исследований является установление сдвигов в

ФР детей и подростков во времени, а также оценка влияния изменяющихся экологических и социальных факторов на рост и развитие подрастающего поколения.

Изучением данных вопросов занимаются ученые-ауксологи во многих странах мира, которые неоднократно подчеркивали, что в силу высокой экосенситивности детского организма его соматическое развитие может рассматриваться как основной показатель качества окружающей среды, происходящих социально-экономических изменений, а также уровня здоровья населения [6, 7].

Сотрудниками НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, а также НИИ и Музея антропологии МГУ систематически проводятся исследования ФР детей и подростков. В результате сравнительного анализа полученных Ю. А. Ямпольской и Е. З. Годиной данных было установлено начало процесса акселерации в 1960-е годы, ее продолжение и пик к середине 1970-х годов, а начиная с 1980-х годов авторами выявлены элементы деселерации [8, 9, 10].

Исследования, проводимые сотрудниками отдела антропологии и экологии Института истории НАН Беларуси, позволили установить, что у детей и подростков Беларуси, проживающих в малых городах и селах с начала 1980-х годов до начала XXI в., процессы акселерации не затухали. Кроме того, учеными доказано, что важным признаком, влияющим на ФР, является степень урбанизации населенного пункта [11, 12].

Антропометрические методы позволяют за короткое время обследовать большое количество детей и подростков, оценить уровень их ФР. Необходимость постоянного наблюдения за подрастающим поколением в различных регионах трудно переоценить.

Цель исследования

Оценить динамику во времени базовых антропометрических показателей школьников г. Гомеля в период с 1978 по 2011 гг.

Материал и методы исследования

Были обследованы учащиеся общеобразовательных школ № 21, 56, 58 г. Гомеля в возрасте от 7 до 14 лет (1 группа). На протяжении 2010–2011 гг. проведено комплексное поперечное морфофункциональное обследование 1061 мальчика и 1033 девочек — всего 2094 школьников, не имеющих существенных отклонений в состоянии здоровья (I и II группы здоровья).

Антропометрическое обследование школьников проводилось по унифицированной методике В. В. Бунака в соответствии с программой, традиционно применяемой антропологами России и Беларуси. Для измерений использован стандартный набор антропометрических инструментов [6].

Соматометрическая программа включала следующие показатели ФР: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), обхват грудной клетки (ОГК). Рассчитывались абсолютные и относительные значения ежегодных приростов ДТ, МТ, ОГК и выявлялись периоды относительного ускорения и замедления темпов их прироста у обследованных школьников.

В качестве группы сравнения использовались антропометрические данные школьников г. Гомеля, полученные В. А. Слепухиной в 1978 г. (2 группа) [1].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 7.0. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических величин (М) и ошибки средней (m). Значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия между исследуемыми параметрами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение

Длина тела — показатель, характеризующий состояние пластических процессов в организме и зависящий как от конституциональ-

ных особенностей ребенка, так и от социально-бытовых условий жизни, воспитания и физической нагрузки.

В соответствии с общебиологическими закономерностями ДТ обследованных детей и подростков с возрастом увеличивалась. Так, у мальчиков г. Гомеля, обследованных в 2011 г., в возрастном интервале от 7 до 14 лет данный показатель увеличился на 41,25 см, у девочек — на 37,41 см, что, соответственно, на 3,52 и 0,86 см больше по сравнению с обследованными в 1978 году сверстниками (рисунок 1).

В результате проведенных исследований установлено, что ДТ у мальчиков в возрасте от 11 до 14 лет и девочек в возрасте от 10 до 14 лет г. Гомеля, обследованных в 1978 году, значительно ниже ($p < 0,05-0,001$) по сравнению со сверстниками, обследованными в 2011 году.

Наиболее существенное увеличение ДТ у мальчиков 1 группы наблюдалось в период от 12 до 13 лет (на 7,04 см, или на 17,06 % от общего прироста). Среди мальчиков 2 группы максимальная прибавка ДТ установлена в возрастном интервале от 13 до 14 лет (на 7,91 см, или на 20,96 % от общего прироста).

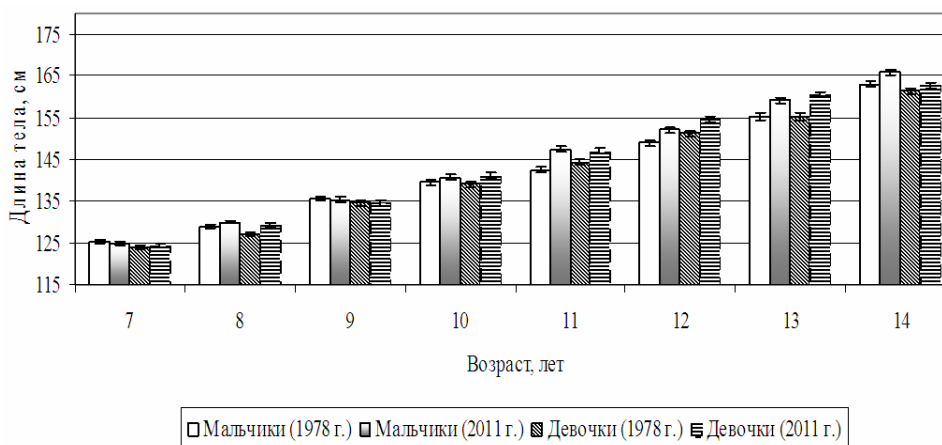


Рисунок 1 — Поло-возрастная динамика длины тела (см) школьников г. Гомеля в период с 1978 по 2011 годы

Среди девочек, обследованных в 2011 году, наибольшая прибавка ДТ отмечалась в возрастные периоды от 9 до 10 лет и от 11 до 12 лет — на 6,54 и 7,89 см соответственно, что составляло 17,09 и 20,61 % от прибавки за весь изучаемый период. Максимальная прибавка ДТ у девочек, обследованных в 1978 году, выявлена в период от 8 до 9 лет (на 7,51 см, или 20,07 % от общей прибавки) и в период от 11 до 12 лет (на 6,85 см, или 18,15 % от общей прибавки соответственно).

Масса тела в отличие от его длины является более мобильным показателем, отражающим степень развития костной и мышечной систем, внутренних органов, подкожной жи-

рой клетчатки. Она зависит как от конституциональных особенностей ребенка, так и от внешнесредовых факторов (питание, психические и физические нагрузки и др.).

Сравнительный анализ динамики МТ школьников г. Гомеля показал, что она у школьников из 2-х групп с возрастом увеличивалась неравномерно. У мальчиков, обследованных в 2011 году, МТ увеличивалась в возрасте от 7 до 14 лет на 27,12 кг, что на 1,31 кг больше по сравнению со сверстниками, обследованными в 1978 году, а у девочек — на 24,93 кг, что, соответственно, на 3,30 кг меньше (рисунок 2).

При этом МТ мальчиков изучаемого возрастного периода, обследованных в 2011 году,

значимо больше ($p < 0,001$) по сравнению со сверстниками из 2 группы (кроме 7 и 14-летних). МТ у девочек 8, 10, 12, 13 лет также значимо больше среди школьников, обследованных в начале XXI в., а в возрастной группе 14-летних девочек отмечена обратная зависимость.

Максимальное повышение МТ у мальчиков 1 группы наблюдалось в возрасте от 10 до

11 лет и составляло 4,70 кг, или 17,3 % от общей прибавки, что на 3 года раньше по сравнению со сверстниками из 2 группы. Существенное увеличение МТ у девочек 1 группы наблюдалось в период от 11 до 12 лет (на 6,49 кг, или 20,7 % от величины общей прибавки), что на 2 года раньше по сравнению со сверстницами, обследованными в 1978 году.

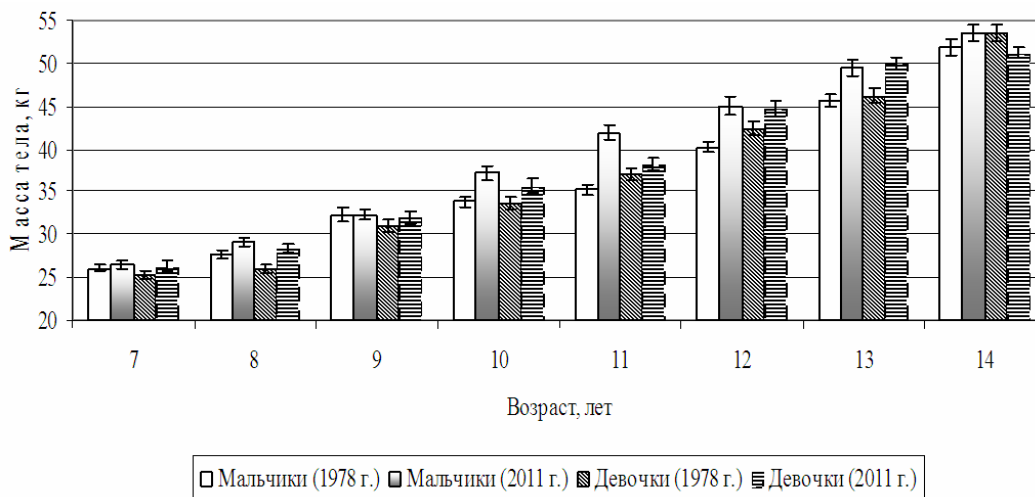


Рисунок 2 — Поло-возрастная динамика массы тела (кг) школьников г. Гомеля в период с 1978 по 2011 годы

Анализ динамики во времени ОГК школьников г. Гомеля показал, что с возрастом данный показатель увеличивался у мальчиков обеих обследованных групп примерно на одинаковую величину (16,12 см в 1 группе и 17,43 см — во 2). У девочек, обследованных в 1978 году, ОГК в возрасте от 7 до 13 лет увеличивался на 13,45 см, что на 3,19 см меньше по сравнению со сверстницами из 1 группы.

При этом ОГК школьников, обследованных в начале XXI в., значимо больше ($p < 0,05-0,001$)

по сравнению со сверстниками из 2 группы (кроме 9-летних мальчиков и 7-летних девочек).

Максимальный среднегодовой прирост ОГК у мальчиков 1 группы отмечался в возрасте от 9 до 10 лет и от 10 до 11 лет, что на 2 года раньше по сравнению с мальчиками 2 группы. Значительный прирост ОГК у девочек, обследованных в 2011 году, проявился в период от 11 до 12 лет и составлял 4,28 см, или 25,72 % от величины общей прибавки, что на 2 года позже, чем у обследованных в 1978 году школьниц (рисунок 3).

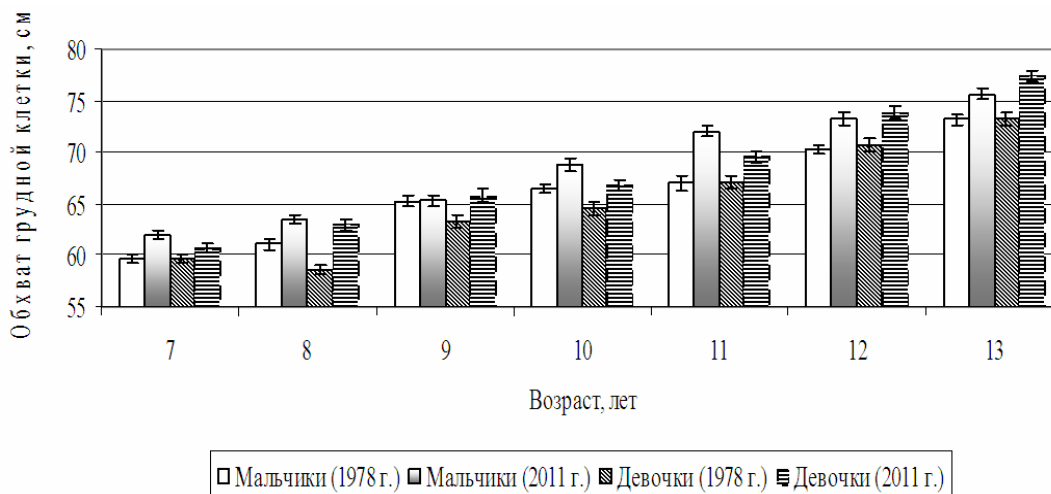


Рисунок 3 — Поло-возрастная динамика обхвата грудной клетки (см) школьников г. Гомеля в период с 1978 по 2011 годы

Выводы

В результате проведенного сравнительного анализа базовых антропометрических показателей физического развития школьников г. Гомеля, обследованных в 1978 и 2011 годах, установлено:

1. Современные мальчики и девочки с началом периода полового созревания значимо опережают своих сверстников, обследованных в 1978 году, по показателям длины тела, массы тела и обхвата грудной клетки.

2. Периоды максимальных среднегодовых приростов базовых антропометрических показателей у мальчиков, обследованных в 1978 и 2011 годах, устанавливались позже по сравнению с девочками-сверстницами.

3. Наибольшая прибавка по показателям длины тела среди мальчиков, обследованных в 2011 году, зафиксирована на 1 год раньше, массы тела — на 3 года раньше, обхвата грудной клетки — на 2 года раньше по сравнению со сверстниками из 1978 года. У современных девочек г. Гомеля максимальная прибавка массы тела и обхвата грудной клетки наблюдались на 2 года раньше по сравнению со сверстницами, обследованными в 1978 году. Максимальное увеличение длины тела у девочек из 2-х групп происходило в возрасте от 11 до 12 лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ляликов, С. А. Регионарные особенности физического развития детей и подростков Беларуси / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов // Экологическая антропология. — Минск-Люблин-Лодзь, 1997. — С. 99–103.
2. Акиншин, В. И. Особенности физического развития школьников Белгородской области / В. И. Акиншин, В. И. Мелехова, К. Д. Никитин // Здоровоохран. Рос. Федерации. — 1998. — № 4. — С. 54.
3. Суханова, Н. Н. Физическое развитие школьников к концу XX в.: анализ и прогноз / Н. Н. Суханова // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 36–41.

4. Морфофункциональные константы детского организма: справочник / В. А. Доскин [и др.]; под общ. ред. В. А. Доскина. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.

5. Динамика физического развития сельских школьников чувашей (1884–1999 гг.) / Н. А. Матвеева [и др.] // Гигиена и санитария. — 2001. — № 3. — С. 63–67.

6. Година, Е. З. Ауксология человека — наука XXI века: проблемы и перспективы / Е. З. Година // Антропология на пороге III тысячелетия: материалы конф., Москва, 29–31 мая 2002 г.: в 2 т. / Рос. отд-ние Европ. антропол. ассоц., Науч.-исслед. ин-т и музей антропологии Моск. гос. ун-та, Ин-т этнологии и антропологии Рос. акад. наук; под ред. Т. И. Алексеевой [и др.]. — М., 2003. — Т. 2. — С. 529–566.

7. Тегако, Л. И. Ауксология об изменчивости темпов роста и развития человека // Наука и инновации. — 2007. — № 7. — С. 39–43.

8. О современном направлении эпохальных сдвигов / Е. З. Година [и др.] // Здоровый ребенок: материалы V конгресса педиат. России, Москва, 16–18 февраля 1999 г. — М., 1999. — С. 133–144.

9. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие школьников Москвы во второй половине XX века: состояние, тенденции, прогноз / Ю. А. Ямпольская // Антропология на пороге III тысячелетия? Материалы конф., Москва, 29–31 мая 2002 г.; в 2 т. / Рос. отд-ние Европ. антропол. ассоц., Науч.-исслед. ин-т и музей антропологии Моск. гос. ун-та, Ин-т этнографии и антропологии Рос. акад. наук; под ред. Т. И. Алексеевой [и др.]. — М., 2003. — Т. 2. — С. 567–592.

10. Ямпольская, Ю. А. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России / Ю. А. Ямпольская, Е. З. Година // Рос. педиатр. журнал. — 2005. — № 2. — С. 30–39.

11. Саливон, И. И. Вариабельность подкожного жировоголожения детей как важный показатель интенсивности адаптационных процессов / И. И. Саливон // Антропология на рубеже веков: материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 25–28 сентября 2001 г. — Минск, 2002. — С. 94–99.

12. О некоторых итогах работы над темой «Разработать нормативные шкалы физического развития детей и подростков Республики Беларусь» / Л. И. Тегако [и др.] // Актуальные вопросы антропологии: сб. науч. тр. / Ин-т истории Нан Беларуси; под ред. Л. И. Тегако. — Минск, 2008. — Вып. 3. — С. 30–43.

13. Тегако, Л. И. Ауксология об изменчивости темпов роста и развития человека / Л. И. Тегако // Наука и инновации. — 2007. — № 7. — С. 39–43.

14. Веренич, Г. И. Здоровье и генетические особенности сельских школьников Белорусского Полесья / Г. И. Веренич. — Минск: Наука і тэхніка, 1990. — С. 238.

15. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

Поступила 25.01.2013

УДК 37.047-057.875:378.661

**ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ФОРМИРОВАНИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО САМООПРЕДЕЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ
КУРСОВ МЕДВУЗА ЧЕРЕЗ ХИМИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ**

Л. В. Чернышева

Гомельский государственный медицинский университет

Статья посвящена обсуждению вопроса о профессионализации химической подготовки студентов в медицинском вузе.

Ключевые слова: профессиональное самоопределение студентов, медицинский вуз.

**PEDAGOGICAL CONDITIONS FOR VOCATIONAL SELF-DETERMINATION
OF MEDICAL STUDENTS BY WAY OF CHEMICAL SUBJECTS**

L. V. Chernysheva

Gomel State medical University

The article covers the question of professionalization in chemical education of medical students.

Key words: professional self-determination of students, medical higher school.

Введение

Профессиональное образование является одним из механизмов социально-экономического развития страны, фактором повышения качества жизни ее граждан. В этой связи проблема повышения качества медицинского образования является и социальной, и экономической, и управленческой, и педагогической.

Как педагогическая проблема, обеспечение повышения качества медицинского образования связано с определением факторов и условий, необходимых для достижения студентами медицинского вуза успешного овладения профессией. В последнее время в психолого-педагогических исследованиях [1, 2] определяющее значение отводится внутренним, индивидуально-личностным факторам профессионализации студентов в условиях высшего учебного заведения. От осознанного, активного и самостоятельного овладения студентом элементами учебной программы в будущем зависит скорость и безболезненность его адаптации на рабочем месте.

В решении вопроса о собственном месте человека в социуме исключительно большое значение имеет ценностное отношение к выбору профессии или профессиональное самоопределение. Определение и создание условий оптимального закрепления профессионального выбора у студентов младших курсов, ускоренный перевод их из объектов педагогического воздействия в активных субъектов образовательного процесса, нацеленных на лечебную деятельность, требует поступательного и непрерывного творческого саморазвития специалиста. Это является одним из перспективных направлений повышения качества высшего медицинского образования. Профессиональное самоопределение личности является частью жизненного самоопределения молодежи, сущность которого — самостоятельное и осознанное нахождение смысла выполняемой работы в конкретной социально-экономической ситуации. Это сложный и длительный процесс, охватывающий практически всю жизнь человека, который требует специальных мер содействия и психолого-педагогической поддержки [3, 4].

Студенты медицинского вуза сделали свой выбор профессии, но этот выбор еще не означает, что они с увлечением овладевают профессией и намерены по окончании вуза работать по полученной специальности.

Так, по данным нашего исследования, проведенного на кафедре общей и биорганической химии на базе Гомельского государственного медицинского университета, 34 % опрошенных студентов 1 курса отмечают снижение собственной успеваемости по сравнению с успеваемостью в школе, училище, а тестирова-

ние студентов 3 курса показало, что 0,82 % опрошенных не желают в будущем работать по выбранной специальности. Следовательно, встретившись с трудностями, возникающими в образовательном процессе, на лечебной практике, часть студентов чувствует неудовлетворенность выбранной профессией, что свидетельствует о сложностях в их профессиональном самоопределении.

С другой стороны, только с 3 курса будущие врачи начинают изучать предметы медицинского блока «Специальные дисциплины», отражающие будущую профессиональную деятельность. И это педагогически закономерно, поскольку для успешного их освоения необходим прочный фундамент общенаучных знаний. Такой учебный план подготовки врачей теоретически обоснован, но при его реализации возникает ряд сложностей, связанных с профессиональным самоопределением: студенты младших курсов зачастую не видят связи изучаемого материала с их будущей профессией. По этой причине на младших курсах наблюдается сниженный интерес к обучению, невысокая успеваемость, и как следствие — отмечается недостаточная сохранность знаний и умений к старшим курсам, когда студенты начинают изучать вопросы патогенеза, лечения заболеваний, где часто требуется привлечение знаний фундаментальных наук. Эти обстоятельства обусловили актуальность настоящего педагогического исследования.

Цель исследования

Выявить условия повышения качества профессиональной подготовки студентов младших курсов медицинского вуза путем разработки основ педагогической поддержки формирования их профессионального самоопределения средствами дисциплин «Общая химия», «Биоорганическая химия» и «Аналитическая химия».

Методы исследования

В ходе исследовательской работы применялись следующие методы:

- теоретический анализ философской, психолого-педагогической, методологической литературы по проблеме,
- анализ состояния проблемы в существующей практике (анализ учебных планов, содержания программ, качества знаний студентов);
- методы моделирования в создании модели педагогической поддержки процесса формирования профессионального самоопределения студентов медицинского вуза;
- методы наблюдения, включающие методы прямого, косвенного наблюдения, позволяющие получить информацию о динамике процесса формирования профессионального самоопределения студентов;
- социологические методы, позволяющие провести анализ суждений студентов, предпо-

давателей, практикующих врачей о состоянии и перспективах рассматриваемой педагогической модели.

Результаты и их обсуждение

Профессиональное самоопределение личности характеризует субъект образовательной деятельности как осознавший:

- что он хочет (цели, жизненные планы, идеалы);
- что он есть (его личностные и физические свойства);
- что он может (его возможности, склонности, дарования);
- что от него хочет или ждет коллектив, общество (профессиональные знания и умения, качества специалиста);
- что он должен делать (непрерывное самовоспитание, самообучение, самосовершенствование исходя из требований к врачу).

Исходя из этого, под профессиональным самоопределением студента медицинского вуза мы понимаем систему его устойчивых взглядов как личности на перспективы профессиональной деятельности, видение себя в этой сфере деятельности, самооценку себя как будущего врача. Процесс профессионального самоопределения студента сопряжен с его жизненными устремлениями, что предполагает овладение им механизмами профессионального развития, методами построения своей будущей врачебной карьеры [5].

Профессиональное самоопределение — это целостный процесс в становлении личности. Поэтому он предполагает включение студента в целый комплекс психолого-педагогических мероприятий, действий и участие в решении различных образовательных задач. При организации условий для успешного профессионального становления студента предполагается:

- формирование потребности и интереса к профессиональной деятельности;
- развитие способностей, необходимых для самообразования (самообучения и самовоспитания);
- становление системы личностно-профессиональных ценностей;
- дальнейшее психическое развитие (способности, мышление, внимание и т. п.);
- формирование активного преобразующего отношения к себе: умение анализировать свое участие в различных жизненных ситуациях и адекватно оценивать себя в них [6].

В русле таких теоретических предпосылок нами были выделены основные направления в педагогической деятельности преподавателей кафедры общей и биоорганической химии, среди них наиболее важными являются:

- адаптация студента к учебно-профессиональной среде медицинского вуза;

- разработка технологий, обеспечивающих реализацию принципа профессиональной направленности образования через химические дисциплины, обеспечивающие развитие: потребностно-мотивационной сферы студентов на основе учета их индивидуально-личностных особенностей; развитие коммуникативной компетенции; обеспечение осознанности личностных смыслов профессиональной деятельности;
- привлечение студентов к научно-исследовательской работе (НИРС);
- психическое развитие студентов (способности, мышление, становление системы личностно-профессиональных качеств).

Для инструментального обеспечения адаптации студента к учебно-профессиональной среде медицинского вуза преподаватели нашей кафедры разработали инвариантную модель вводного занятия по всем учебным дисциплинам 1–3 курсов (2005 г. — по настоящее время). С этой целью нами был разработан учебно-методический комплекс, включающий элективный курс и методическое пособие «Обучение в медицинском вузе» (2006 г.), методические рекомендации для преподавателей «Самостоятельная работа студентов» (2008 г.).

Элективный курс «Обучение в медицинском вузе» призван повысить мотивацию студентов к образовательному процессу в медицинском вузе. В ходе изучения данного курса первокурсники знакомятся с этапами подготовки врача в современной высшей медицинской школе. Курс раскрывает цели и задачи дисциплин всех трех блоков: общенаучного, гуманитарно-экономического и специальных дисциплин; преемственность и межпредметную связь всех дисциплин в подготовке врача. Знания, полученные на этом этапе, служат для формирования целостного представления о функциях профессии врача в современном мире, ее назначении, просветительской и образовательной роли. В результате изучения элективного курса формируется творческое отношение к процессу освоения знаний и навыки эффективного самообучения в вузе.

Определяющим направлением нашей работы, как отмечалось выше, была реализация принципа профессиональной направленности образования через дисциплины «Общая химия», «Биоорганическая химия», «Аналитическая химия». Профессиональная направленность обучения формировалась через развитие мышления, профессионально значимые приемы умственной деятельности, качеств личности; профессионально направленные химические знания; скорость мышления, необходимую в будущей профдеятельности, методологическую подготовку к непрерывному самообразованию, а также практически навыки [6].

Создание условий для профессионального самоопределения студентов средствами дисциплин химического профиля нам видится в повышении уровня их общенаучной химической подготовки через:

- овладение знаниями химических основ биохимических процессов, имеющих место *in vivo*, *in vitro*;
- овладение химическими методами диагностики;
- овладение знаниями о влиянии химических, химико-биологических, химико-экологических процессов на состояние здоровья индивида;
- умение анализировать клинические ситуации (например: состояние кислотно-основного

состояния клеток, основные биохимические параметры биологических жидкостей);

- развитие практических навыков: построение графиков, считывание показаний приборов, использование медико-адаптированных компьютерных программ и др.;
- формирование таких качеств мышления у студентов, как критичность, глубина, рациональность, гибкость, вариативность, оригинальность и др.

Выделенные аспекты профессиональной направленности обучения общей химии в медицинском вузе могут быть представлены в виде модели (рисунок 1), где наглядно видно, что цели преподавания общей химии определяют содержание и методическое обеспечение их достижения.

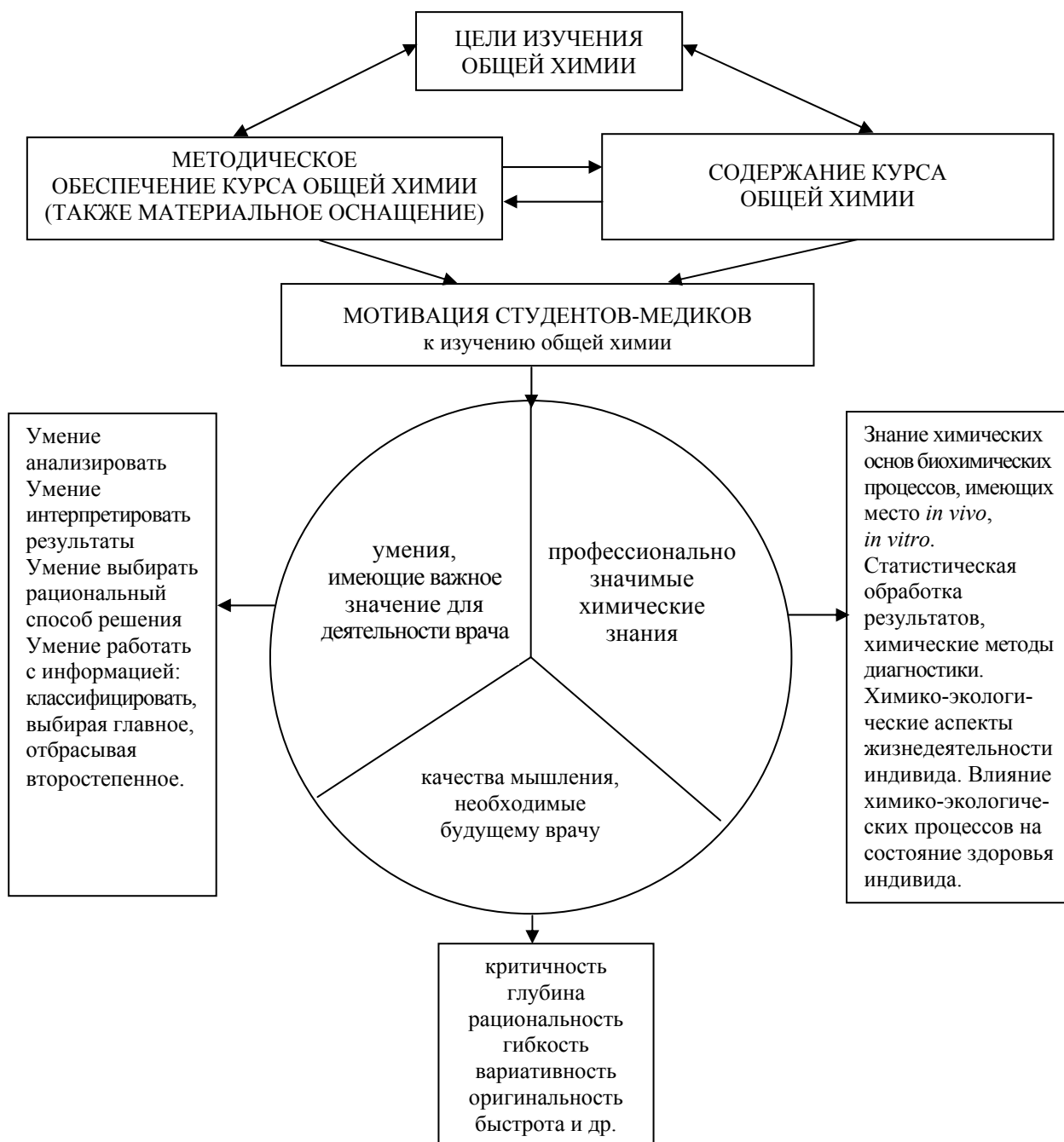


Рисунок 1 — Профессиональная направленность обучения общей химии студентов медицинских вузов

Методическим условием реализации принципа профессионально направленного химического образования в медицинском вузе является: выбор профессиональной составляющей в каждом разделе курсов «Общая химия», «Биоорганическая химия» с актуализацией внимания студентов на химико-медицинских вопросах. Например, при составлении рабочей программы курса «общая химия» нами были выбраны ее основные, ключевые разделы, которые наиболее полно пересекаются с будущей профессиональной деятельностью студентов, а также связаны с экологическими, радиологическими проблемами Гомельской области.

Следующим шагом в реализации профессиональной направленности обучения стала разработка системы задач по общей химии с моделированием химико-биологических, химико-экологических и химико-медицинских процессов. В ходе работы нами были выделены следующие группы задач по общей химии профессиональной направленности:

- задачи по химии с экологическим содержанием (на вычисление массовой доли и массы вещества в растворе);
- расчетные задачи, являющиеся по существу арифметическими, но составленные на химико-экологическом, радиологическом материале РБ.

Одним из результатов данной работы было издание учебного пособия «Задачи по общей химии с медико-биологической направленностью» (2004 г.).

Следующим направлением являлась профессионально направленная организация самостоятельной работы студентов [7]. В течение последних 5 лет была изменена направленность студенческих научно-исследовательских работ на кафедре — от теоретико-химической к химико-медицинскому профилю, например: «Термодинамические аспекты гемосорбции», «Влияние соков на кислотно-основной гомеостаз человека», «Антикариесная и антибактериальная активность зубных паст». Помимо исследовательских работ на кафедре проводится ежегодная студенческая конференция по профессионально значимым проблемам, охватывающим вопросы химико-экологического направления.

Необходимым условием для успешного самоопределения будущего врача, по нашему мнению, является умение будущего специалиста целенаправленно применять полученные знания при общении с пациентами, а также владение методиками общения с пациентами различных возрастных групп, социальных слоев. Будущий врач должен содействовать решению задачи в области формирования здорового образа жизни у пациентов. Поэтому важной задачей видится формирование у студентов умений оказания им консультационной помощи.

Необходимость таких умений у врача подтверждает исследование, проведенное автором в 2006–2007 годах на базе Прибытковской участковой поликлиники, в ходе которого было опрошено 254 пациента в возрасте от 29 до 72 лет. Анкетирование показало, что независимо от возраста, большинство опрошенных хотели получать консультацию от врача о профилактике инфекционных заболеваний, о влиянии загрязнений окружающей среды на организм человека, о влиянии социальных (профессии, семьи, ритма жизни) и психологических факторов на здоровье.

Следует отметить, что по вопросу «О вреде никотина, употребления спиртных напитков» заняли отрицательную позицию 36 %, или 91 человек из числа опрошенных. Учитывая это, нашей кафедрой организована разработка студентами с последующим изданием на базе университета медицинских плакатов и бюллетеней по химико-медицинским темам, изучаемым в курсах «Общая химия», «Биоорганическая химия». Затем наши студенты распространяют их в лечебных учреждениях г. Гомеля. Такой вид студенческой научной деятельности решает следующие педагогические задачи:

- создает предпосылки для совершенствования химических, экологических, психолого-педагогических знаний студентов-медиков;
- повышает творческую и познавательную активность студентов;
- создает предпосылки для самостоятельной познавательной работы, самообразования;
- развивает коммуникативные компетенции, включающие культуру речевого поведения, языковую грамотность и способность к продуктивному общению и сотрудничеству;
- формирует навыки профессионального общения с различными специалистами для распространения валеологической информации, санитарно-гигиенического просвещения и проведения консультаций по здоровому образу жизни.

Выводы

1. Необходима адаптация студентов к учебно-воспитательному процессу в медицинском вузе.

2. Формирование потребностно-мотивационной сферы студентов происходит через:

- профессионализацию всех дисциплин младших курсов в медицинском вузе;
- включение студентов в управляемую медико-направленную научно-исследовательскую работу на кафедрах;
- формирование навыков эффективного самообучения через лабораторный практикум.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маньковский, И. А. Современные тенденции развития высшего образования / И. А. Маньковский // Высшая школа: проблемы и перспективы: 10-я Междунар. науч.-метод. конф., Минск, 10 ноября 2011 г. В 2 ч. Ч. 1. — Минск: РИВШ, 2011. — С. 122–126.

2. Есис, Е. Л. Анализ умственной работоспособности студентов медицинского вуза в процессе занятий / Е. Л. Есис, О. В. Карпович // Экологическая антропология: Ежегодник — Минск: Изд-во «Беларускі камітэт «Дзеці Чарнобыля», 2011 — С. 379–382.

3. Касаткина, Н. Э. Теория и практика формирования профессионального самоопределения молодежи в условиях непрерывного образования: дис. ... д-ра пед. наук: 14.00.01 / Н. Э. Касаткина. — М., 1995 — 416 с.

4. Климов, Е. А. Психология профессионального самоопределения / Е. А. Климов. — Ростов-н/Д: Феникс, 1996. — 190 с.

5. Пряжников, Н. С. Профессиональное и личностное самоопределение / Н. С. Пряжников. — М.: Ин-т практ. психологии. — Воронеж: МОДЭК, 1996. — 256 с.

6. Махмутов, М. И. Принцип профессионально направленного обучения / М. И. Махмутов // Принципы обучения в современной педагогической теории и практике: межвуз. сб. науч. тр. — ЧГПИ — Челябинск, 1985. — С. 11–112.

7. Профессиональное самоопределение студентов младших курсов медицинских вузов: отчет о НИР (заключ.); рук. темы Л. В. Лысенкова. — Гомель, 2009. — 31 с. — № ГР 20072172.

Поступила 04.07.2012

УДК 613.648.4:614.876(477.45):621.039.58

СОЦИАЛЬНЫЕ И ЛИЧНОСТНЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПРИЯТИЯ НАСЕЛЕНИЕМ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ В УРАНОДОБЫВАЮЩИХ РЕГИОНАХ

¹А. А. Шевченко, ²С. Б. Дорогань, ³П. И. Сидоренко, ³К. В. Ярынич

¹Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

²Кировоградский базовый медицинский колледж им. Е. И. Мухина, Украина

³Кировоградский областной онкологический диспансер, Украина

Изложены результаты анкетного опроса жителей города Кировограда — наибольшего в Украине региона добычи и переработки урановых руд, по поводу их оценки собственного здоровья, отношения к радиационным рискам, вредным привычкам, осведомленности о причинах возникновения онкологических заболеваний. Определены общие тенденции формирования уровня радиотревожности населения уранодобывающего региона.

Ключевые слова: добыча урана, ядерная энергетика, онкологические заболевания, тревожные состояния.

SOCIAL AND PERSONALITY PERCEPTION ASPECTS OF ONCOLOGIC RISKS IN URANIUM MINING REGIONS

¹A. A. Shevchenko, ²S. B. Dorogan, ³P. I. Sidorenko, ³K. V. Yarynych

¹Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

²Kirovograd Basic Medical College named after E.I. Mukhin, Ukraine

³Kirovograd Regional Oncologic Dispensary, Ukraine

Kirovograd region is the biggest uranium mining center of Ukraine. The article presents the results of the questionnaire survey carried out in 2012 among Kirovograd population aimed to define the citizens' radiation awareness about nuclear energy issues and attitude to radiation risks and harmful habits. General tendencies of formation of the radiation anxiety level were determined among the population of the uranium mining region.

Key words: uranium mining, nuclear power, oncologic diseases, radiation anxiety.

Введение

По суммарным запасам урана Украина входит в первую десятку стран мира, а наибольшие из разведанных и разрабатываемых национальных месторождений расположены в Кировоградском рудном регионе. Именно здесь, на трех шахтах — «Ингульской», «Смолинской» и «Новоконстантиновской» (рисунок 1) фактически добывается весь уран страны [1]. Показано, что для населения, проживающего на территориях аварийного радиационного радиоактивного загрязнения и в городах с развитой уранодобывающей и ураноперерабатывающей промышленностью

онкологические заболевания являются значительной медико-социальной проблемой [2]. Так, по данным Кировоградского областного онкологического диспансера, в течение последних десяти лет заболеваемость раком трахеи, бронхов, легких в регионе стабильно превышает национальные показатели (таблица 1). Вместе с этим осознание гражданами наличия такого постоянного дополнительного фактора онкологического риска, как повышенный радиационный фон местности приводит к распространению среди населения особенного психоэмоционального состояния — «радиотревожности».

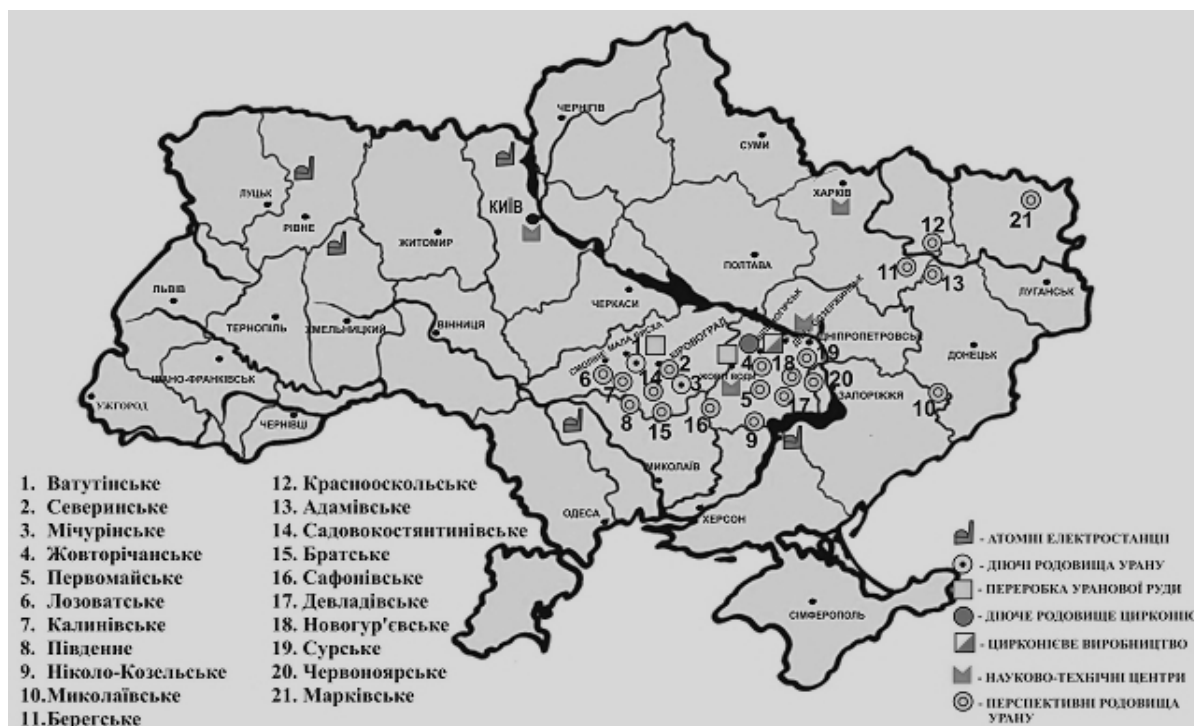


Рисунок 1 — Объекты ядерно-топливного цикла в Украине

Таблица 1 — Заболеваемость раком трахеи, бронхов, легких (на 100 тысяч населения)

Период наблюдения	Кировоградская область	Украина
2001 год	20,7	13,2
2002 год	17,2	13,2
2003 год	17,8	12,8
2004 год	19,6	12,7
2005 год	17,3	12,6
2006 год	17,9	12,8
2007 год	20,6	12,2
2008 год	15,7	12,2
2009 год	16,8	12,1
2010 год	13,3	12,5
2011 год	12,9	12,7

Таким образом, Чернобыльская катастрофа, разнообразные медицинские, социальные, экологические последствия которой продолжают находиться в центре внимания общественности и специалистов, не является единственным фактором, формирующим уровень радиотревожности граждан Украины, прежде всего, в регионах с искусственно усиленными естественными источниками радиоактивности — разрабатываемыми урановыми месторождениями. Установлено, что тревожные состояния снижают качество жизни человека, сопровождаются психологической дезадаптацией и, как следствие, повышением уровня соматических заболеваний [3]. Таким образом, на популяционном уровне формируется определенный «порочный круг», когда радиотревожные состояния на фоне по-

вышенной онкологической заболеваемости могут провоцировать возникновение дополнительных случаев соматической патологии. Помочь разорвать эту причинно-следственную цепочку должны не только экологические, как правило, весьма дорогостоящие мероприятия, но и санитарно-просветительские, которым в последнее время уделяется недостаточно внимания. По классическому определению ВОЗ, именно отношение человека к индивидуальному здоровью, по весомости соотносимое с дефиницией «образ жизни», формирует в постиндустриальном обществе около 50 % общественного здоровья [4]. Признанная в последнее время во всем мире методика управления медицинскими рисками, в том числе онкологическими предусматривает ряд обязательных эта-

пов, в частности, идентификацию риска, его осознание и оценку для дальнейшей ликвидации или уменьшения [5]. На уровне индивидуума эти этапы можно очертить формулой «знаю – осознаю – выполняю». Побудительным мотивом к проведению нашего исследования послужило то, что в последние годы в условиях дефицита объективной и доступной информации в городе формируется общественное мнение о безусловном негативном воздействии добычи урана на состояние здоровья населения.

Цель исследования

Оценка уровня информированности населения г. Кировограда относительно наиболее весомых факторов риска возникновения онкологических заболеваний («знаю»), индивидуального отношения к ним («осознаю») и готовности со своей стороны к соответствующим действиям («выполняю») для дальнейшей разработки комплекса профилактических санитарно-просветительских мероприятий.

Материалы и методы

В мае-июне 2012 года проведено анкетирование населения города Кировограда, в котором приняли участие 740 человек. Среди опрошенных были медицинские работники (285), ученики старших классов (112), студенты-медики (70), военные-контрактники (113), учителя (100), преподаватели медицинского колледжа (60), в том числе 258 мужчин и 482 женщины. Анкета состояла из четырех разделов, в пределах которых респонденты ответили на 29 вопросов, имеющих несколько вариантов ответов. Для обработки результатов анкетирования был использован стандартный программный продукт «Microsoft Excel», 2010.

Результаты исследования

По возрасту (общий раздел анкеты) участники опроса составили 7 групп: 1-я группа (14–17 лет) — 129 (17,4 %) человек; 2-я (18–28 лет) — 233 (31,5 %); 3-я (29–39 лет) — 138 (17,3 %); 4-я (40–49 лет) — 130 (17,7 %); 5-я (50–59 лет) — 86 (11,6 %); 6-я (60–69 лет) — 29 (3,9 %); 7-я (70–74 лет) — 5 (0,6 %) человек.

Таким образом, почти половина опрошенных — 48,9 % относится к молодым людям (до 28 лет). Другую часть — 51,1 % можно отнести к людям среднего и старшего возраста (29 и более лет).

Второй раздел анкеты позволил выяснить личную оценку респондентами состояния своего здоровья по критериям от «отличное» до «очень плохое». На «отлично» оценили свое здоровье 80 человек, «хорошо» — 297, «удовлетворительно» — 307, как «плохое» — 51, «очень плохое» — 3. Осознавая определенную субъективность подобной оценки, все же можно констатировать, что преимущественное большинство опрошенных респондентов (93 %) не считают состояние своего здоровья неудовлетворитель-

ным — «плохим» или «очень плохим», расценивая его положительно — от «удовлетворительного» до «отличного». В целом, это соответствует возрастной структуре лиц, принявших участие в анкетировании, и демонстрирует преимущественно адекватное отношение опрошенного населения к своему физическому состоянию.

Целью следующего вопроса было получение оценки семейных традиций в отношении здоровья через осведомленность респондентов о состоянии здоровья близких родственников по горизонтальным и вертикальным векторам. Так, на вопрос: «Были в Вашей семье онкологические заболевания (лейкемия, рак)?» — были получены такие ответы: «Да» — 245 (33,1 %); «Нет» — 445 (60,1 %), «Не знаю» — 50 (6,8 %). Важно, что большинство положительно ответивших на этот вопрос (139 человек), считают случаи онкологических заболеваний в семье прямым следствием влияния радиации (56,7 %); не определились с однозначным ответом 67 (27,3 %) человек и только 39 (16 %) не ассоциируют онкологические заболевания в семье с наличием в городе искусственно усиленных природных источников радиоактивности.

Таким образом, треть опрошенных признала, что в их семьях были онкологические заболевания, при этом большинство (56,7 %) связывает эти заболевания с влиянием радиации. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент респондентов, не знающих, были ли случаи онкологических заболеваний у близких родственников, что свидетельствует об их равнодушном отношении к проблемам здоровья в семье.

Учитывая обеспокоенность населения влиянием уранодобывающих предприятий на возникновение онкологических заболеваний и состоянием радиационного загрязнения территории города, следующие разделы анкеты имели целью определить осведомленность и отношение респондентов к другим существенным факторам онкологического риска — табакокурению и наличию радона в жилых и общественных зданиях.

По полученным данным, 28 % респондентов курят с разной периодичностью, 40 % никогда не курили и, лишь 7 % опрошенных удалось избавиться от вредной привычки. Несколько иной вид имеет структура курящих. Абсолютное большинство среди них составляют мужчины молодого возраста — до 30 лет. Среди людей различных профессий больше всех курят военные. Вызывает озабоченность, что среди школьников курит практически каждый десятый, причем, как было указано в некоторых анкетах, курящие активно вовлекают в этот процесс своих друзей (таблица 2). Наименьшее количество курильщиков выявлено среди преподавателей медицинского колледжа и учителей (соответственно, 13,3 и 17,0 %).

Таблица 2 — Структура курящих в группах респондентов (%)

Частота курения	Группы населения					
	медики	школьники	студенты	военные	учителя школ	преподаватели
Постоянно	15,1	5,3	24,3	51,3	9	6,7
Раз в неделю	5,3	0,8	2,85	5,3	4	1,7
Время от времени, но не еженедельно	4,2	3,6	2,85	8	4	5
Курят	24,6	9,7	30	64,6	17	13,3
Курил, но бросил	9,1	4,6	0	9	6	8,3
Пытался курить	23,9	33,9	34,3	14	25	26,7
Никогда не курил	42,4	51,8	35,7	12,4	52	51,6

На вопрос: «Курит ли кто-нибудь у Вас дома?» — положительно ответили 56 % опрошенных. Вопрос: «Как Вы считаете, вредит ли вдыхание чужого табачного дыма Вашему здоровью?» — нашел положительный ответ у 93 % респондентов. 3 % респондентов убеждены, что пассивное курение не вредит здоровью, а 4 % — не знают или им трудно определиться. Таким образом, абсолютному большинству опрошенных известно, что пассивное курение вредит их здоровью. Тем не менее в большинстве семей — 56 % курящие члены семьи не учитывают мнение близких и в итоге ситуация не меняется. Можно констатировать, что информированность многих опрошенных о вреде пассивного курения не дозрывает до осознания опасности и соответствующих активных действий для ее устранения. Пренебрежение влиянием пассивного курения на состояние здоровья является опасной тенденцией, способствующей росту количества не только онкологических, но и общесоматических заболеваний: сердечнососудистых, бронхитов, аллергий. Анализ ответов на вопрос: «Как Вы считаете, могут ли некоторые виды сигарет быть менее вредными в сравнении с другими или все сигареты одинаково вредны?» — показал, что одинаково вредными все сигареты считают 75 % опрошенных, 18 % — что есть сигареты более и менее вредные, и еще 7 % не знают ответа на этот вопрос.

Таким образом, большинство респондентов осознает, что курение вредит здоровью, но это не мешает существенному количеству опрошенных продолжать курить, пренебрегая не только своим здоровьем, но и подвергая опасности здоровье членов семьи. Опасное распространение курения табака получило среди молодежи. Учитывая склонность этой категории граждан к активному общению, необходимо активнее внедрять антитабачную пропаганду в Интернете — социальных сетях, по телевидению, радио. Исходя из финансовых возможностей большинства молодых людей, целесообразно также кардинальное повышение цен на табачные изделия.

Еще одним фактором онкологического риска, не связанным непосредственно с добычей урана, является наличие в помещениях радиоактивных газов природного происхождения, преж-

де всего, радона. Гигиеническая оценка современной радиационной ситуации в Украине свидетельствует, что самыми опасными территориями по естественной радиоактивности являются Южный и Центральный регионы, где средний уровень ЭРОА радона в помещениях колеблется от 70,2 до 95,7 Бк/м³. Удельный вес жилых помещений с превышением допустимых величин ЭРОА радона составляет 32,4–70,2 % [6]. Определение уровня радона в местах постоянного или длительного пребывания людей требует существенных материальных ресурсов и организационных усилий. Возникает необходимость разработки простых и финансово доступных мер для ликвидации (удаления) радона из помещений, предупреждения его накопления, выявления путей диффузии. Радоновая проблема постоянно требует своего решения. В частности, чтобы ограничить облучение населения, необходимо проводить обязательное радиационно-гигиеническое обследование всех участков, выделенных под разные виды деятельности, детских учреждений, жилых и общественных строений в населенных пунктах. В зонах, неблагоприятных по радону, в первую очередь исследовать радиационные показатели основных источников питьевого водоснабжения, внедрять инженерно-технические радонозащитные мероприятия. Первым шагом на пути решения этой проблемы является создание системы оперативного контроля, анализа, оценки и прогнозирования радиационной обстановки [7].

В нашем исследовании на вопрос: «Известно ли Вам о существовании проблемы естественной радиоактивности (наличии газа радона) в воздухе жилых помещений и дополнительного риска для здоровья от повышенного содержания радона?» — более 59 % опрошенных дали положительный ответ. Такая достаточно высокая осведомленность объяснима, в частности, экологическими инициативами местной власти. Так, в городе и области местная государственная администрация совместно с государственным учреждением «Институт гигиены и медицинской экологии им. А. Н. Марзеева» НАМН Украины несколько лет подряд реализуют программу «Стоп радон». Ее цель — мониторинг этого газа в детских, образовательных, лечебно-профилактических учреждениях.

Тем не менее уровень информированности населения о естественном радиоактивном загрязнении помещений нельзя считать достаточным, поскольку более 40 % респондентов не имеют ясного представления о радоновой опасности, не осознают ее и не знают элементарных способов защиты.

Выводы

Опрос, проведенный среди населения Кировограда — одного из крупнейших центров добычи и переработки урана в Украине, позволил выявить некоторые особенности общественного и индивидуального восприятия онкологических рисков, в том числе отношения разных слоев населения к вредным привычкам, и его зависимости от осведомленности, осознания и готовности к активным действиям.

1. Полученные данные свидетельствуют о наличии обеспокоенности населения влиянием радиации на состояние здоровья, в частности, на онкологическую заболеваемость на фоне недостаточной информированности в этом вопросе. Необходим поиск и внедрение действенных путей донесения информации до граждан, улучшения эффективности ее восприятия и качества усвоения. В этом смысле внедрение санитарно-просветительских мер для профилактики онкологических рисков населения регионов добычи и переработки урана имеет существенное значение.

2. Большинство опрошенных, в семьях которых были случаи онкологических заболеваний (56,7 %), связывают их именно с влиянием радиации. Это свидетельствует о недостаточной осведомленности населения о других, часто более весомых факторах риска возникновения этих болезней и традиционной привычке переносить проблемы с индивидуальным здоровьем на внешние факторы, игнорируя собственный образ жизни. С другой стороны, такое отношение населения к проблеме рака можно считать одним из главных проявлений радиотревожности в регионе.

3. Респонденты достаточно информированы о вреде курения, но это не проявляется в

адекватном осознании опасности и противодействии ей. Табакокурение имеет значительное распространение среди лиц молодого возраста. Учитывая возраст курильщиков, склонность к активному общению этой группы граждан, необходимо активнее проводить антитабачную пропаганду в социальных сетях, по телевидению, радио. Учитывая финансовое состояние большинства молодых людей, целесообразно повышение цен на табачные изделия в разы.

4. Город Кировоград относится к особым относительно естественной радиоактивности территориям Украины. В соответствии с полученными при анкетировании данными, показана необходимость в разработке и внедрении программы информирования жителей Кировограда о вредном влиянии на здоровье человека радона, попадающего в воздух жилых и общественных помещений, а также пути профилактики его отрицательного влияния на организм.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Звіт по проекту «Екологія Кіровоградської області»: Дослідження на тему «Екологічна оцінка Кіровоградської області України в частині впливу радіаційного фону техно-генного та природного характеру на здоров'я населення регіону». Підприємство з іноземними інвестиціями у формі Товариства з обмеженою відповідальністю «БЮРО ВЕРІТАС Україна». Харків. — 2009. — С. 7.
2. Стусь, В. П. Стан урологічної захворюваності населення, яке мешкає в умовах урановидобувного та переробного регіону / В. П. Стусь // Урологія. — 2003. — № 3. — С. 39.
3. Зыкова, И. А. Радиотревожность населения загрязненных территорий и меры по ее снижению / И. А. Зыкова, Г. В. Архангельская // Пособие для специалистов Роспотребнадзора [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://eur.ru/facts.asp?site=foruser.ru&id=7509335388D4F536C3257424004C9636>.
4. Бахтин, Ю. К. Факторы формирования здоровья человека и их значение / Ю. К. Бахтин // Молодой ученый. — 2012. — № 5. — С. 397.
5. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Human Health Risk Assessment from Environmental Chemicals: Руководство. — Москва, 2004.
6. Гігієнічна оцінка кліматогеографічних особливостей та радіаційної ситуації в різних регіонах України / С. В. Грищенко, [и др.] // Гігієна населених місць. — Київ, 2011. — Вип. 58. — С. 208.
7. Радон: радіаційна безпека і методи захисту / А. І. Севальнев [и др.] // Запоріжжя. — 2009. — С. 74.

Поступила 11.02.2013

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.348-006.6-06:616.342-007.253

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОБОДОЧНО-ДВЕНАДАТИПЕРСТНЫМ СВИЩОМ (описание клинического случая и обзор литературы)

^{1,2}И. В. Михайлов, ^{1,2}В. М. Бондаренко, ²Т. И. Пригожая, ^{1,2}В. Н. Беляковский

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Ободочно-двенадцатиперстные свищи являются редким осложнением рака ободочной кишки. Приведен краткий обзор литературы и описан случай радикального хирургического лечения рака печеночного изгиба ободочной кишки, осложненного ободочно-двенадцатиперстным свищем, хронической кишечной непроходимостью, субкомпенсированным дуоденальным стенозом, тяжелой анемией, алиментарной недостаточно-

стью и прогрессирующей потерей веса, с благоприятным непосредственным результатом. Пациенту на первом этапе были наложены обходные анастомозы с целью восстановления пассажа кишечного содержимого и уменьшения инфицирования тонкой кишки. Через месяц проведена радикальная операция — правосторонняя гемиколэктомия, гастропанкреатодуоденальная резекция, резекция паранефрия и капсулы правой почки, краевая резекция IV сегмента печени и холецистэктомия с лимфодиссекцией по ходу общей и собственной печеночных артерий, верхней брыжеечной и воротной вен, гепатодуоденальной связки, нижней полой вены. Послеоперационный период протекал тяжело, с явлениями выраженной гипопроотеинемии. На 6 сутки после операции в связи с истечением желчи из ушитого дефекта печени произведена релапаротомия, дренирование подпеченочного пространства. Пациент выписан с выздоровлением на 25 сутки после операции.

Ключевые слова: ободочно-двенадцатиперстный свищ, колоректальный рак, хирургическое лечение.

COLON CANCER COMPLICATED BY COLO-DUODENAL FISTULA (a case report and literature review)

^{1,2}I. V. Mikhailov, ^{1,2}V. M. Bondarenko, ²T. I. Prigozhaya, ^{1,2}V. N. Belyakovskiy

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

Colo-duodenal fistula is a rare complication of malignant bowel disease. The article presents a brief review of the literature and a case report of radical surgery of the cancer of the hepatic flexure of the colon, complicated by colo-duodenal fistula, chronic intestinal obstruction, duodenal stenosis, severe anemia, malnutrition and gross weight loss with a positive immediate result.

At the first stage of the surgery, bypassed loops were applied to restore the passage of the intestinal content and to reduce infection of the small intestine. A month later a curative operation was performed and included right-side hemicolectomy, gastropancreaticoduodenectomy, resection of paranephrium and the right kidney capsule, marginal excision of the IV liver segment and cholecystectomy with lymph node dissection along the hepatic artery and superior mesenteric, portal and inferior cava veins. The postoperative period was difficult with symptoms of severe hypoproteinemia. On the sixth day after surgery due to the outflow of bile from the liver defect, relaparotomy and drainage of the subhepatic cavity were performed. The patient was discharged 25 days after surgery resulted in convalescence.

Key words: colo-duodenal fistula, colorectal cancer, surgical treatment.

Ободочно-двенадцатиперстные свищи являются редким осложнением рака правой половины ободочной кишки. Сообщения о данной патологии содержат описание единичных случаев [1, 4, 7–10]. Развитие свищей между ободочной кишкой и проксимальными отделами желудочно-кишечного тракта резко утяжеляет состояние больных. Наряду с системным воздействием опухоли, хронической кровопотерей, нарушением кишечного пассажа происходит инфицирование проксимальных отделов пищеварительного тракта содержимым толстой кишки. Это сопровождается развитием тяжелого энтерита, алиментарной недостаточности и прогрессирующей потерей веса [1, 5, 7, 8]. Однако «классическая» клиническая картина – рвота с каловым запахом, стул с непереваженными остатками пищи встречается редко [1, 4, 7, 8, 9], вследствие чего клиническая диагностика данного осложнения трудна. При эндоскопическом и рентгенологическом исследовании проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта свищи могут не выявляться, более информативна ирригоскопия [7, 9]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография применяются для оценки степени распространенности опухолевого процесса [7, 9, 10]. Лечение пациентов с данной патологией является сложной задачей вследствие декомпенсированного общего состояния пациентов, распространенности опухо-

ли и травматичности радикальной операции. В предоперационном периоде необходима коррекция водно-электролитных нарушений и анемии, массивное парентеральное питание. В большинстве случаев выполняются шунтирующие операции с выключением из пассажа участка ободочной кишки, несущего свищ [7, 8, 10]. Такие вмешательства уменьшают бактериальное загрязнение тонкой кишки и выраженность диареи, но не предотвращают развитие других осложнений [1, 4, 7, 9, 10]. Консервативным вариантом лечения свищей у иноперабельных пациентов является энтеральное введение антибиотиков и холестирамина (для уменьшения раздражающего действия желчных кислот на слизистую толстой кишки), в резистентных к терапии случаях эффективно введение октреотида [4, 8]. Объем радикальной операции дискутируется. В некоторых случаях технически выполнима резекция стенки двенадцатиперстной кишки с ушиванием дефекта [1, 5, 10], однако она сопровождается высокой (до 28 %) летальностью из-за несостоятельности швов, большой частотой рецидивов и низкой выживаемостью пациентов [2]. Некоторые хирурги используют «заплату» из стенки тонкой кишки, что снижает риск осложнений [3]. Радикальная операция, как правило, включает правостороннюю гемиколэктомию и панкреатодуоденальную резекцию [7, 9, 10]. Хотя медиана выживаемости пациентов со-

ставляет около 10 мес. [6], в отдельных случаях достигается пятилетняя выживаемость [9]. Из-за спорадического характера данной патологии нет единого мнения о тактике лечения, в частности, обсуждается целесообразность двухэтапного или одномоментного выполнения операции [3, 8].

Приводим наблюдение, представляющее клинический интерес с точки зрения диагностики и благоприятных непосредственных результатов радикального хирургического лечения больного с данной патологией.

Пациент С., 48 лет, поступил в Гомельский областной клинический онкологический диспансер 16.02.2009 г. с жалобами на боли в эпигастрии и правом подреберье, вздутие живота, жидкий стул до 5 раз в сутки, периодическое повышение температуры до 38,0 °С, общую слабость, похудение в течение 7 мес. В анамнезе вирусный гепатит В. В июле 2008 г. в районной больнице по месту жительства выявлена анемия, в связи с чем выполнена фиброколоноскопия (ФКС), но эндоскоп проведен лишь до нисходящей ободочной кишки. Проведено также УЗИ и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), онкопатологии не выявлено. Проводилось лечение железодефицитной анемии (гемоглобин крови — 69 г/л). При очередном обращении пациента в районную больницу в феврале 2009 г. выполнена ФГДС с биопсией, при которой выявлена глубокая язва нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки 1,5×2,5 см, при гистологическом исследовании — аденокарцинома. С диагнозом «Рак двенадцатиперстной кишки» пациент был направлен в онкодиспансер.

При обследовании в ГОКОД: общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные, пульс — 120 в 1 мин., ритмичный, АД — 120/80 мм рт. ст. Имеется пастозность брюшной стенки, отеки нижних конечностей. Живот вздут, в правом подреберье пальпируется плотная бугристая, практически несмещаемая опухоль около 12 см в диаметре. При лабораторном исследовании крови выявлена тяжелая анемия, резко выраженная гипо- и диспротеинемия (гемоглобин — 67 г/л, общий белок — 46,2 г/л, альбумин — 14,6 г/л, А/Г коэффициент — 0,46). При УЗИ в правом подреберье выявлен симптом поражения полого органа (утолщение стенок кишки на протяжении 10 см), несколько параколических лимфоузлов до 2 см в диаметре, диффузные изменения в печени и умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. При ФЭГДС — признаки опухолевой инфильтрации и стеноза нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки. При ирригоскопии обнаружено стойкое циркулярное сужение печеночного изгиба ободочной кишки. Установлен клинический диагноз: «Рак печеночного изгиба ободочной кишки, врастание в нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки T4N1M0G2 III стадия. Хроническая толстоки-

шечная непроходимость. Субкомпенсированный дуоденальный стеноз. Вторичная анемия тяжелой степени. Хронический гепатит В. Хроническая печеночная недостаточность II ст. Асцит».

После проведенной предоперационной подготовки 26.02.2009 г. больной оперирован. При интраоперационной ревизии подтверждено массивное врастание опухоли печеночного изгиба ободочной кишки в нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки, наличие хронической кишечной непроходимости и дуоденального стеноза. Кроме того, выявлено врастание в желчный пузырь, нижнюю поверхность IV сегмента печени и паранефральную клетчатку, наличие около 500 мл прозрачного выпота (при цитологическом исследовании — без опухолевых клеток). Отдаленных метастазов, инвазии крупных сосудов и других признаков нерезектабельности опухоли не обнаружено. Печень «глинистая», при ее экспресс-биопсии — жировой гепатоз. В связи с декомпенсированным общим состоянием пациента консилиумом принято решение о функциональной непереносимости комбинированного оперативного вмешательства в объеме правосторонней гемиколэктомии с гастропанкреатодуоденальной резекцией. С целью устранения нарушений пассажа по кишечнику наложены гастроэюноанастомоз с межкишечным соустьем и илеотрансверзоанастомоз однорядным непрерывным серозно-мышечно-подслизистым швом. При этом в просвете начального отдела тонкой кишки выявлено типичное толстокишечное содержимое и констатировано наличие толстокишечно-дуоденального свища. Однако пересечение дистального отдела подвздошной кишки с целью выключения свища из пассажа решено не производить ввиду угрозы при стенозирующем характере опухоли создания замкнутого кишечного резервуара. В послеоперационном периоде наблюдалось большое количество (около 1,5 л) серозного отделяемого по дренажам из брюшной полости, снижение уровня общего белка до 35 г/л, что сопровождалось развитием анасарки. С целью коррекции гипо- и диспротеинемии проводились инфузии 5 % раствора альбумина 1000 мл в сутки, парентеральное питание. Больной был выписан на 12 сутки в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями приема гемостатических препаратов и явки через 2 недели для решения вопроса о дальнейшем лечении.

Пациент был повторно госпитализирован в ГОКОД 23.03.2009 г. После предоперационной подготовки, включавшей переливание эритро-массы, плазмы крови, раствора альбумина, гемостатической и антибиотикотерапии — общий белок крови — 59,2 г/л, альбумин — 27,3 г/л, А/Г коэффициент — 0,86, гемоглобин крови — 90 г/л. 26.03.2009 г. произведена повторная операция: правосторонняя гемиколэктомия с

резекцией 35 см подвздошной кишки и ранее наложенного илеотрансверзоанастомоза, гастропанкреатодуоденальная резекция, резекция паранефрия и капсулы правой почки, краевая резекция IV сегмента печени, холецистэктомия, лимфодиссекция по ходу общей и собственной печеночных артерий, верхней брыжеечной и воротной вен, гепатодуоденальной связки, нижней полой вены. Реконструктивный этап выполнен по Cattel. С проведенной позадибодочно, мобилизованной по Ру петлей тощей кишки анастомозирована культия поджелудочной железы конец в бок двухрядным узловым швом, с «потерянным» дренажом для профилактики стеноза соустья, учитывая малый диаметр (2 мм) панкреатического протока. Холедох (диаметром 3 мм) анастомозирован с той же петлей кишки конец в бок однорядным узловым швом. Наложены еюноэюноанастомоз и илеотрансверзоанастомоз конец в бок однорядными узловыми серозно-мышечно-подслизистыми швами. Гемостаз в зоне плоскостной резекции печени и капсулы правой почки с использованием аргонплазменной коагуляции. Ложе желчного пузыря и дефект IV сегмента печени в зоне резекции ушиты атравматичным непрерывным швом.

При исследовании макропрепарата — на фоне массивного врастания опухоли печеночного изгиба ободочной кишки в двенадцатиперстную кишку имеется свищевой ход около 1 см в диаметре.

Заключительный диагноз: «Рак печеночного изгиба ободочной кишки, блюдцеобразная форма, врастание в нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки, желчный пузырь, левую долю печени, капсулу правой почки, паранефрий T4N2M0G2-3 III стадия. Ободочно-двенадцатиперстный свищ. Хроническая толстокишечная непроходимость. Субкомпенсированный дуоденальный стеноз. Вторичная анемия тяжелой степени. Хронический гепатит В. Хроническая печеночная недостаточность II ст. Асцит».

Послеоперационный период протекал тяжело. На фоне массивной инфузионной терапии наблюдалось снижение уровня общего белка до 42 г/л, большое количество (до 1660 мл) серозного отделяемого из брюшной полости. На 6 сутки после операции по дренажам из подпеченочного пространства стала выделяться желчь, в связи с чем произведена релапаротомия. При ревизии выявлено истечение желчи между швов дефекта IV сегмента печени в зоне его резекции, ограниченный подпеченочным пространством желчный перитонит. Все анастомозы состоятельны. Дефект печени повторно ушит, брюшная полость промыта растворами антисептиков и дренирована.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 25 сутки после операции. При контрольном обследовании через 2 недели: паци-

ент прибавил в весе 5 кг, жалоб не предъявляет, лабораторные показатели — без существенных отклонений (сохраняется лишь легкая анемия — гемоглобин 105 г/л). Проведено 6 курсов адьювантной химиотерапии фторурацилом и лейковорином. При контрольном обследовании через 6 мес. после операции — состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Пациент умер через 11 мес. после операции от прогрессирования (метастазов в забрюшинные лимфоузлы) опухолевого процесса.

Анализ данного клинического наблюдения позволяет отметить ряд моментов, касающихся диагностической и лечебной тактики.

В течение 7 мес. пациент неоднократно обращался за медицинской помощью с типичными клиническими проявлениями рака правой половины ободочной кишки, однако наличие злокачественного новообразования было установлено лишь по результатам биопсии язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки. Выполнение диагностического алгоритма в полном объеме, с обязательным исследованием правых отделов ободочной кишки у пациента с анемией позволило бы в данном случае своевременно установить диагноз.

Выполнение шунтирующей операции позволило снизить выраженность явлений интоксикации и создать условия для проведения вторым этапом радикального вмешательства. На целесообразность предварительного выключения свища при декомпенсированном состоянии пациентов указывают и другие авторы [7, 8]. При этом радикальную операцию следует выполнять в ближайшее время, на фоне интенсивной предоперационной подготовки [9, 10].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Malignant colo-duodenal fistula: a case report and literature review / N. H. Bhuiyan [et al.] // *J. of Chittagong Medical College Teachers' Association*. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 53–55.
2. Chang, A. E. Malignant duodenocolic fistulas: a case report and review of the literature / A. E. Chang, J. E. Rhoads // *J Surg Oncol*. — 1982. — Vol. 21. — P. 33–36.
3. Ellis, H. 'Curative' surgery in carcinoma of the colon involving duodenum. A report of six cases / H. Ellis, M. N. Morgan, C. Wastell // *Brit. J. Surg.* — 1972. — Vol. 59. — P. 932–935.
4. Successful palliation of diarrhea owing to malignant duodenocolic fistula by octreotide / V. Giridhar [et al.] // *J. Can. Chir.* — 2009. — Vol. 52, № 6. — P. 306–308.
5. Guraya, S. Y. Malignant duodenocolic fistula. Various therapeutic surgical modalities / S. Y. Guraya, K. R. Murshid // *Saudi Med. J.* — 2004. — Vol. 25, № 8. — P. 1111–1114.
6. Malignant duodenocolic fistula: report of a case and considerations for operative management / Y. Izumi [et al.] // *Surg. Today*. — 1993. — Vol. 23. — P. 920–925.
7. Soulsby, R. Malignant colo-duodenal fistula; case report and review of the literature / R. Soulsby, S. E. Leung, N. Williams // *World Journal of Surgical Oncology*. — 2006. — Vol. 4, № 86. — Mode of access: <http://www.wjso.com/content/4/1/86>. — Date of access: 1.11.2011.
8. Steer, M. L. Colonic exclusion bypass principle / M. L. Steer, D. J. Glotzer // *Arch. Surg.* — 1980. — № 115. — P. 7–9.
9. Welch, J. P. Malignant duodenocolic fistulas / J. P. Welch, A. L. Warshaw // *Am. J. Surg.* — 1977. — № 133. — P. 658–661.
10. Xenos, E. S. Duodenocolic fistula: case report and review of the literature / E. S. Xenos, J. D. Halverson // *J. Postgrad. Med.* — 1999. — № 45. — P. 87–89.

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 21 пункт** (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» 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.