

хранения



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 1 (55) 2018  
(январь – март)

*Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал*

**Учредитель и издатель:**

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»

**Главный редактор:**

*Лызиков Анатолий Николаевич*

**Заместитель главного редактора:**

*Шаршакова Тамара Михайловна*

**Председатель редакционной  
коллегии:**

*Воропаев Евгений Викторович*

**Ответственный секретарь:**

*Мицура Виктор Михайлович*

**Адрес редакции:**

*ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель*

**Телефоны:**

*заместителя главного редактора —*

*+375 232 75-44-72*

*редакционной коллегии —*

*+375 232 75-51-91*

*ответственного секретаря —*

*+375 232 75-44-90*

**E-mail:** *journal@gsmu.by*

**Секретариат:** *В. П. Щербина*

**Редактор русского текста:** *Т. А. Соколова*

**Редактор английского текста:** *М. В. Петренко*

**Компьютерная верстка:** *С. Н. Козлович*

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).

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

Подписано в печать 23.03.2018. Формат 60×84<sup>1</sup>/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 13,72. Уч.-изд. л. 15,00.  
Тираж 150 экз. Заказ 140.

Отпечатано в учреждении образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А. М. Юрковский**  
Роль нейропептидов в патогенезе лигаментно-и тендинопатий и их возможное влияние на характер сонографического паттерна..... 4
- И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова**  
Эпидемиология наиболее распространенных факторов риска, влияющих на развитие болезней системы кровообращения, и их вклад в смертность мужского населения трудоспособного возраста..... 8
- Е. В. Воропаев**  
Молекулярно-генетические факторы реализации патогенного потенциала *Helicobacter pylori*: персонализированные технологии оценки проявлений, лабораторной диагностики и прогноза.....15

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- А. М. Карамышев, Г. В. Илюкевич**  
Выбор метода анестезии при оперативных вмешательствах по поводу врожденных пороков развития мочеполовой системы у детей.....21
- Н. В. Галиновская**  
Вегетативные соотношения у пациентов с различными формами нарушений мозгового кровообращения в острейшем периоде.....26
- С. А. Иванов**  
Новые решения в реконструкции крыла носа.....36
- Н. В. Галиновская**  
Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с различными формами острого ишемического повреждения головного мозга на фоне мерцательной аритмии.....42
- Е. В. Воропаев, Д. Ю. Рузанов, О. В. Осипкина, В. А. Штанге, Т. В. Переволоцкая, А. Н. Переволоцкий, А. С. Шафорост**  
Ассоциация полиморфизма генов MDR1, ADRB2 и IL-13 с развитием трудно-контролируемой бронхиальной астмы .....50

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА  
И БИОЛОГИЯ

- Д. В. Тапальский, А. И. Козлова**  
Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности.....56
- Б. Б. Осипов, А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов**  
Токсико-алиментарная модель цирроза печени у крыс..... 62

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ  
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- И. В. Буйневич, Ж. Е. Сверх, В. А. Горбачева, С. В. Бутько**  
Детский туберкулез в Гомельской области..... 67
- Е. Ф. Мицура, Л. И. Волкова**  
Распространенность и структура гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь..... 70
- Т. И. Халасина**  
Инновации в медицине и общественное здравоохранение..... 75
- А. А. Каплиев, М. П. Каплиева**  
Механизация санитарного транспорта как важнейший фактор развития службы скорой медицинской помощи на территории Советской Беларуси (1919–1939 годы)..... 78
- Е. С. Сукач, Л. А. Будько**  
Композиционный состав тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта ..... 83
- Н. И. Булко, М. А. Шабалева, А. М. Потапенко, Н. В. Толкачева, А. К. Козлов, Е. Г. Бусько**  
Формирование доз внешнего облучения сосны обыкновенной в дальней зоне аварии на ЧАЭС ..... 87
- Н. В. Козакевич**  
Сравнительный анализ возрастной динамики соматометрических показателей школьников различных регионов проживания .....91
- Е. Г. Слауценко, А. А. Петросян**  
Гигиеническое обоснование размеров санитарно-защитных зон для свинопунктов средней мощности с учетом особенностей распространения запахообразующих химических веществ в атмосферном воздухе ..... 98

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- И. Ф. Шальга, С. Л. Ачинович, Т. В. Козловская, Л. А. Мартыянова, С. Ю. Турченко, Ю. Н. Авижец**  
Саркома Юинга ..... 101
- Е. Г. Малаева, Е. Э. Карпенко, Е. В. Цитко**  
Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло у 38-летней женщины ..... 105

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов, А. Н. Млявий, В. В. Янченко**  
Особенности экспрессии маркера пролиферации KI-67 как показателя качества фиксации при раке молочной железы..... 108

## РЕЦЕНЗИЯ

- В. С. Новиков, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов**  
Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях (А. Н. Лызилов, В. Н. Бортоновский)..... 115

## CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

*A. M. Yurkovskiy*

The role of neuropeptides in the pathogenesis of ligamento- and tendinopathies and their possible impact on type of sonographic pattern ..... 4

*I. A. Cheshik, T. M. Sharshakova*

Epidemiology of the most common risk factors causing the development of blood circulation diseases and their contribution to mortality of male able-bodied population..... 8

*E. V. Voropaev*Molecular and genetic factors for realization of the pathogenic potential of *Helicobacter pylori*: personalized techniques for assessment of manifestations, laboratory diagnosis and prognosis .....15

## CLINICAL MEDICINE

*A. M. Karamyshev, G. V. Iliukevich*

Selection of an anesthesia technique in surgical operations of congenital disorders of the urinogenital system in children .....21

*N. V. Galinovskaya*

Vegetative relations in patients with different forms of disturbances of cerebral circulation in the most acute period .....26

*S. A. Ivanov*

New solutions in nasal ala reconstruction .....36

*N. V. Galinovskaya*

The comparative analysis of the vegetative status in patients with different forms of acute ischemic brain damage associated with cardiac fibrillation.....42

*E. V. Voropaev, D. Yu. Ruzanov, O. V. Osipkina, V. A. Shtanze,**T. V. Perevolotskaya, A. N. Perevolotskiy, A. S. Shaforost*  
Association of polymorphism of MDR1, ADRB2 and IL-13 genes with development of therapy-resistant bronchial asthma .....50

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

*D. V. Tapalsky, A. I. Kozlova*Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various levels of antibiotic resistance to bacteriophage preparations .....56*B. B. Osipov, A. N. Lyzikov,**A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov*  
Toxic-alimentary model of liver cirrhosis in rats .....62PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE,  
HYGIENE*I. V. Buinevich, Zh. E. Sverzh,**V. A. Gorbacheva, S. V. Butko*  
Childhood tuberculosis in Gomel region ..... 67*E. F. Mitsura, L. I. Volkova*

Prevalence and structure of hemolytic anemias in children in the Republic of Belarus ..... 70

*T. I. Khalapsina*

Innovations in medicine and public health ..... 75

*A. A. Kapliyev, M. P. Kapliyeva*

Mechanization of sanitary transport as a major factor of development of the ambulance service in the Soviet Belarus (1919–1939) ..... 78

*E. S. Sukach, L. A. Budko*

Body composition of young athletes engaged in cyclic sports ..... 83

*N. I. Bulko, M. A. Shabaleva, A. M. Potapenko,**N. V. Tolkacheva, A. K. Kozlov, E. G. Busko*  
Formation of external doses of *Pinus sylvestris* in a distant Chernobyl area..... 87*N. V. Kozakevich*

The comparative analysis of the age dynamics of somatometric parameters of school children in various areas of residence .....91

*E. Slautenko, A. Petrosyan*

The comparative analysis of the vegetative status in patients with different forms of acute ischemic brain damage associated with cardiac fibrillation..... 98

## CLINICAL CASE

*I. F. Shalyga, S. L. Achinovich, T. V. Kozlovskaya,**L. A. Martemyanova, S. Yu. Turchenko, Yu. N. Avizhets*  
Ewing's Sarcoma..... 101*E. G. Malayeva, E. E. Karpenko, E. V. Tsitko*

Vascular Ehlers-Danlos syndrome in a 38-year-old woman..... 105

## NEW TECHNOLOGIES

*Yu. V. Krylov, A. Yu. Krylov,**A. N. Mlyaviy, U. V. Yanchenko*  
Features of expression of the KI-67 proliferation marker as a fixation quality indicator in breast cancer..... 108

## REVIEW

V. S. Novikov, V. N. Karkishchenko, E. B. Shustov

Functional human nutrition during extreme exposures (A. N. Lyzikov, V. N. Bortnovskiy)..... 115

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 616.74.-018.38-092-07

**РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛИГАМЕНТО- И ТЕНДИНОПАТИЙ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ХАРАКТЕР СОНОГРАФИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА***А. М. Юрковский*<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** оценить (по данным литературы) роль нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий, а также их возможное влияние на формирование патологического сонографического паттерна.

**Материалы и методы.** Анализ публикаций, содержащих информацию о гистопатологии и лучевой семиотике поврежденных связок и сухожилий, размещенных в ресурсах PubMed и российского информационного портала eLIBRARY.RU.

**Результаты.** Определена возможная роль нейропептидов в формировании изменений, которые могут быть выявлены методами визуализации при лигаменто- и тендинопатиях.

**Заключение.** Целесообразно дальнейшее изучение роли нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий с целью уточнения их роли в формировании и динамике изменений, выявляемых методами визуализации.

**Ключевые слова:** лигаментопатия, тендинопатия, нейропептиды.

**THE ROLE OF NEUROPEPTIDES IN THE PATHOGENESIS OF LIGAMENTO- AND TENDINOPATHIES AND THEIR POSSIBLE IMPACT ON TYPE OF SONOGRAPHIC PATTERN***A. M. Yurkovskiy*<sup>1</sup>Gomel State Medical University

Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to assess (according to the literature data) the role of neuropeptides in the pathogenesis of ligamento- and tendinopathies as well as their possible impact on formation of an abnormal sonographic pattern.

**Material and methods.** Analysis of publications containing information about histopathology and radiation semiotics of injuries of ligaments and tendons which are stored in PubMed resources and the Russian news portal eLIBRARY.RU.

**Results.** The possible role of neuropeptides in formation of changes that may be revealed by imaging methods in ligamento- and tendinopathies has been defined.

**Conclusion.** It is rational to study the role of neuropeptides in the pathogenesis of ligamento- and tendinopathies in the future in order to clarify their role in the formation and dynamics of changes revealed by imaging methods.

**Key words:** ligamentopathy, tendinopathy, neuropeptides.

**Введение**

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1–3]. Структурами, потенциально способными (в случае их повреждения) инициировать болевой синдром, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника [1–9]. Поражение указанных связок — явление не столь редкое само по себе (отмечается у 46,9 % пациентов с СБНС [3]), сколь редко диагностируемое. Причиной тому является отсутствие четких представле-

ний о патогенезе лигамент-индуцированного СБНС и, как следствие, отсутствие надежных диагностических критериев, поскольку нет ясности относительно того, как интерпретировать те или иные изменения на разных этапах патологического континуума [10].

Предлагаемая некоторыми авторами упрощенная схема развития патологического процесса в связках «повреждение → асептическое воспаление → боль» [1, 7, 8] не позволяет разобратся в причинах нередко встречающегося несоответствия между сонографической картиной (изменениями структуры и/или гиперваску-

ляризацией) и выраженностью болевого синдрома [9, 10]. Соответственно, существует необходимость анализа роли нейропептидов (NP) в формировании сонографического паттерна, поскольку именно влияние NP нередко и является причиной вышеупомянутых несоответствий.

#### **Цель исследования**

Оценить (по данным литературы) роль нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий, а также их возможное влияние на формирование патологического сонографического паттерна.

#### **Материал и методы**

Проанализированы публикации, содержащие информацию о гистопатологии и лучевой семиотике повреждений связок и сухожилий, размещенные в ресурсах PubMed, Ovid Medline, EMBase, электронные базы данных CINAHЛ и российского информационного портала eLIBRARY.RU.

#### **Результаты и обсуждение**

NP — биологически активные соединения, образующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма. Особенностью этих соединений является их способность действовать как нейромедиаторы, как гормоны и как паракринные факторы [11]. Появление некоторых из NP в зоне повреждения ассоциировано с болевым синдромом, а также с изменениями структуры и/или повышенной васкуляризацией сухожилий/связок. К числу таких NP относятся субстанция P (SP) и кокальцигенин (CGRP). И тот и другой синтезируются в some клеток дорзальных рогов ганглиев, откуда транспортируются вдоль аксонов в нервные окончания [12]. Как полагают, при повреждении тканей эти NP освобождаются из нервных окончаний (точнее из везикул, в которых они находятся) и иницируют, а в дальнейшем и поддерживают нейрогенный воспалительный процесс [12, 13].

По данным P. Danielson с соавт., в сухожилиях имеется довольно значительное количество волокон и сплетений, демонстрирующих иммунореактивность по отношению к SP и CGRP [14]. Причем количество рецепторов, реагирующих на SP и CGRP, существенно возрастает при дистрофических изменениях в сухожилии и/или его повреждении [15–20]. Так, например, N. Schizas и соавт. при тендинопатии обнаружили признаки увеличения количества SP-рецепторов, а также активации глутаматных рецепторов на поверхности клеток фибробластического дифферона. Кроме того, этими исследователями было отмечено наличие статистически значимой взаимосвязи ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,03$ ) между активностью phospho-NMDAR1 (N-methyl-D-aspartate receptor type 1) и уровнем SP на кровеносных сосудах и неми-

елинизированных нервных волокнах, расположенных в перитендиозной рыхлой соединительной ткани, и отсутствие таковой ( $R = 0,11$ ,  $p = 0,4$ ) у пациентов группы контроля [15]. Впрочем при тендинопатии выявлено не только повышение экспрессии SP/CGRP, но и наличие статистически значимой взаимосвязи между уровнем экспрессии SP/CGRP и выраженностью изменений (дегенерации) внеклеточного матрикса ( $R = 0,502$ ,  $p = 0,002$  и  $R = 0,483$ ,  $p = 0,003$  соответственно) [16].

Однако NP также, как и некоторые нейротрансмиттеры (например, катехоламины, ацетилхолин и глутамат) могут продуцироваться не только невральными структурами, но и клетками фибробластического дифферона, макрофагами, тучными клетками (в перитендинии) [16–18] и/или эндотелием кровеносных сосудов [20]. По данным G. Andersson с соавт., SP, произведенный теноцитами, а также SP-рецепторы (Neurokinin-1) экспрессировались (после 3-недельного протокола нагрузки) повсюду в ткани сухожилий, причем особенно это было заметно при тендинопатии. Стоит отметить, что все это сопровождалось увеличением количества клеток фибробластического дифферона и гиперваскуляризацией [21]. Примечательно, что такие же, но более ранние изменения (через 1 неделю после выполнения протокола нагрузки на ахилловы сухожилия) возникали при введении SP в окружающую сухожилие ткань [22]. Есть предположение, что столь быстрая динамика была обусловлена провоспалительным эффектом SP, а также активацией тучных клеток [13].

P. Bursens и соавт. также отмечали изменения в виде повышения пролиферативной активности фибробластов, усиления ангиогенеза и активизации процессов образования коллагена после экзогенного применения SP у крыс (пептид вводился после рассечения и последующего сшивания ахиллова сухожилия) [23]. A. Steyaert и соавт. помимо вышеуказанных эффектов от введения SP отметили также и то, что SP может оказывать регулирующий эффект на количество и чувствительность Neurokinin-1 рецепторов посредством различных механизмов, основанных на принципе обратной связи [24]. На такую же способность SP (в частности, SP, произведенной теноцитами в ответ на механическую нагрузку) регулировать пролиферацию клеток фибробластического дифферона через «аутокринную петлю» указали также L. J. Backman и соавт. [19].

Однако не только SP может влиять на активность клеток фибробластического дифферона. Есть мнение, что и на их пролиферацию, и на состояние внеклеточного матрикса может оказывать влияние норадреналин [24]. По

крайней мере, иммуногистохимически, а также методом гибридизации *in situ*, была выявлена экспрессия тирозин-гидроксилазы (фермента, лимитирующего скорость процесса биосинтеза катехоламинов) на теноцитах [26–28]. Кроме того, использование соответствующих антител позволило выявить и наличие на теноцитах  $\alpha$ -адренорецепторов (примечательно, что особенно это было заметно в дистрофически измененных сухожилиях) [26]. То есть были подтверждены результаты более раннего исследования М. Е. Wall и соавт., выявивших  $\alpha$ -адренорецепторы (преимущественно  $\alpha 1A$ -адренорецепторы) на теноцитах сухожилия (*flexor digitorum profundus*) 42-дневных цыплят [29]. Интересно, что при иммуногистохимических исследованиях на некоторых клетках фибробластического дифферона (в частности, миофибробластах) были выявлены рецепторы ацетилхолина, а также маркеры его биосинтеза: холинацетилаза (холинацетилтрансфераза) и везикулярный транспортер ацетилхолина (M2) [25]. Это дает основание полагать, что ацетилхолин способен заметно усилить пролиферацию миофибробластов и экспрессию гена коллагена в культуре этих клеток [30].

Помимо прочего, клетки фибробластического дифферона могут быть вовлечены в регуляцию внеклеточного уровня глутамата в сухожилиях. Так, например, А. Scott и соавт., используя иммуногистохимический метод (в качестве маркеров высвобождения глутамата использовались антитела к везикулярным транспортерам глутамата VGluT1 и VGluT2), а также метод гибридизации *in situ* для VGluT2 матричной РНК (mRNA), выявили при тендинопатии увеличение (по сравнению с нормой) экспрессии везикулярного глутаматного транспортера (VGluT2) и экспрессии VGluT2 mRNA. Причем разница оказалась статистически значимой ( $p < 0,05$ ) [31]. Все это согласуется с ранее опубликованными данными относительно наличия глутаматных рецепторов на невральнх структурах и клетках фибробластического дифферона сухожилий и связок [32, 33].

С другой стороны, SP и CGRP могут активировать не только клетки фибробластического дифферона, но и тучные клетки. Дегрануляция тучных клеток и выделение ими гистамина приводит к аксональному возбуждению и нарастающему выбросу NP с последующим развитием нейрогенного воспаления [11, 12]. И наоборот, тучные клетки подобно невральным структурам способны (согласно данным экспериментальных исследований на кроликах), выделяя SP, CGRP и некоторые другие нейромедиаторы, влиять на активность фибробластов [34].

Эстроген и рецепторы прогестерона также обнаружены в сухожильной ткани. Как пола-

гают, они могут модулировать уровни транскрипта для циклооксигеназы-2 (COX), матричных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3), индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) и фактора некроза опухоли (TNF) [35, 36].

Подтверждено и наличие в сухожилии эндогенных опиоидной и каннабиоидной систем (по крайней мере, в ахилловых сухожилиях). Так, по данным Р. W. Ackermann и соавт., исследовавших ахилловы сухожилия крыс, присутствие энкефалинов отмечалось исключительно в перитендинии и в области мышечно-сухожильного перехода (вокруг стенок сосудов и в мелких периферических нервных окончаниях) [37]. Что касается эндогенной каннабиоидной системы, то, по данным Björklund с соавт., в ахилловых сухожилиях человека каннабиоидные рецепторы (CB<sub>1</sub>IR) присутствуют главным образом в теноцитах. Однако их наличие отмечено также в стенках мелких кровеносных сосудов и в периневрии. Примечательно, что уровень экспрессии CB<sub>1</sub>IR при тендинозе оказался более высоким, чем в сухожилиях, расцененных как нормальные ( $p < 0,05$ ) [38].

Не исключено, что подобные системы (опиоидная и каннабиоидная) имеются и в сухожилиях или же связках других локализаций. Однако это лишь предположение, требующее проверки, также, впрочем, как и утверждение о том, что энкефалины ингибируют ноцицептивный и провоспалительный эффект сенсорных NP [11], в том числе и при повреждении сухожилий [13].

#### **Заключение**

Таким образом, можно констатировать, что NP способны модулировать такие важные аспекты, как, например, боль и процессы модернизации ткани сухожилий/связок.

С одной стороны, возникновение болевого синдрома при тендино- и лигаментопатиях тесно ассоциировано с изменением уровня NP (например, SP и/или CGRP) и гиперваскуляризацией, при этом сам феномен гиперваскуляризации тесно связан с вегетативными нервами, способными также быть источником болевой импульсации.

С другой стороны, феномен гиперваскуляризации может быть признаком активности репаративных процессов и выявляться в так называемом «излеченном» (то есть без болевого синдрома) сухожилии или связке [9, 39]. Следовательно, интерпретация данного признака должна быть осторожной, поскольку болевой синдром может нивелироваться эндогенной опиоидной и каннабиоидной системами.

Требуется дальнейшее изучение роли нейропептидов в патогенезе лигаменто- и тендинопатий с целью уточнения их роли в формировании и динамике изменений, выявляемых методами визуализации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жарков, П. Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей / П. Л. Жарков. — М.: Видар-М, 2009. — 375 с.
2. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? / C. E. Cook [et al.] // *Phys. Ther.* — 2013. — Vol. 93, № 1. — P. 32–40.
3. Миронов, С. П. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // *Вестник РАМН.* — 2008. — № 8. — С. 8–12.
4. Ammer, K. Schmerzhaftes iliolumbalband: physiologische Grundlagen painful iliolumbar ligament: physiological foundations / K. Ammer // *Manuelle Medizin.* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 141–144.
5. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications / A. Vleeming [et al.] // *J. Anat.* — 2012. — Vol. 221, № 6. — P. 537–567.
6. Sacroiliac joint syndrome — description of pain etiology / A. Krawczyk-Wasielewska [et al.] // *Europ. Scientific J.* — 2014. — Vol. 3. — P. 170–174.
7. Sandström, C. Peritendinitis calcarea: a common disease of middle life; its diagnosis, pathology and treatment / C. Sandström // *Am. J. Rentgenol.* — 1938. — Vol. 40. — P. 1–21.
8. Sandström, C. Calcifications of the intervertebral discs and the relationship between various types of calcifications in the soft tissues of the body / C. Sandström // *Acta radiol.* — 1951. — Vol. 36, № 3. — P. 217–233.
9. Hauser, R. A. Ligament injury and healing: an overview of current clinical concepts ligament injury and healing / R. A. Hauser, E. E. Dolan // *J. Prolotherapy.* — 2011. — Vol. 3, № 4. — P. 836–846.
10. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2012. — № 4. — С. 27–32.
11. Neuropeptides: mediators of inflammation and tissue repair? / M. Schaffer [et al.] // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133. — P. 1107–1116.
12. What do we mean by the term «inflammation»? A contemporary basic science update for sports medicine / A. Scott [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38. — P. 372–380.
13. Scott, A. Neuropeptides in tendinopathy / A. Scott, R. Bahr // *Frontiers in Bioscience.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2203–2211.
14. Danielson, P. Distribution of general (PGP 9.5) and sensory (substance P/CGRP) innervations in the human patellar tendon / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2006. — Vol. 14, № 2. — P. 125–132.
15. Glutamate receptors in tendinopathic patients / N. Schizas [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2012. — Vol. 30, № 9. — P. 1447–1452.
16. Expression of sensory neuropeptides in tendon is associated with failed healing and activity-related tendon pain in collagenase-induced tendon injury / P. P. Lui [et al.] // *Am. J. Sports Med.* — 2010. — Vol. 38, № 4. — P. 757–764.
17. Exposure-dependent increases in IL-1 beta, substance P, CTGF, and tendinosis in flexor digitorum tendons with upper extremity repetitive strain injury / J. M. Fedorczyk [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28, № 3. — P. 298–307.
18. Danielson, P. Studies on the importance of sympathetic innervation, adrenergic receptors, and a possible local catecholamine production in the development of patellar tendinopathy (tendinosis) in man / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc Res Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 4. — P. 310–324.
19. Substance P is a mechanoresponsive, autocrine regulator of human tenocyte proliferation / L. J. Backman [et al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 11. — P. 7209.
20. Endogenous substance P production in the Achilles tendon increases with loading in an in vivo model of tendinopathy — peptidergic elevation preceding tendinosis-like tissue changes / L. J. Backman [et al.] // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* — 2011. — Vol. 11, № 2. — P. 133–140.
21. Tenocyte hypercellularity and vascular proliferation in a rabbit model of tendinopathy: contralateral effects suggest the involvement of central neuronal mechanisms / G. Andersson [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45, № 5. — P. 399–406.
22. Substance P accelerates hypercellularity and angiogenesis in tendon tissue and enhances paratendinitis in response to Achilles tendon overuse in a tendinopathy model / G. Andersson [et al.] // *Br. J. Sports Med.* — 2011. — Vol. 45, № 13. — P. 1017–1022.
23. Exogenously administered substance P and neutral endopeptidase inhibitors stimulate fibroblast proliferation, angiogenesis and collagen organization during Achilles tendon healing / P. Burssens [et al.] // *Foot Ankle Int.* — 2005. — Vol. 26, № 13. — P. 832–839.
24. Qualitative analysis of Substance P, NK1-receptor and nerve ingrowth in Substance P-treated ruptured rat Achilles tendon / A. Steyaert [et al.] // *Acta Orthop. Belg.* — 2010. — Vol. 76. — P. 387–395.
25. Danielson, P. Immunohistochemical and histochemical findings favoring the occurrence of autocrine/paracrine as well as nerve-related cholinergic effects in chronic painful patellar tendon tendinosis / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2006. — Vol. 69. — P. 808–819.
26. Danielson, P. Studies on the importance of sympathetic innervation, adrenergic receptors, and a possible local catecholamine production in the development of patellar tendinopathy (tendinosis) in man / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 4. — P. 310–324.
27. Danielson, P. In situ hybridization studies confirming recent findings of the existence of a local nonneuronal catecholamine production in human patellar tendinosis / P. Danielson, H. Alfredson, S. Forsgren // *Microsc. Res. Tech.* — 2007. — Vol. 70, № 10. — P. 908–911.
28. Nerve-related characteristics of ventral paratendinous tissue in chronic Achilles tendinosis / G. Andersson [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2007. — Vol. 15, № 10. — P. 1272–1279.
29. Norepinephrine-induced calcium signaling and expression of adrenoceptors in avian tendon cells / M.E. Wall [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2004. — Vol. 287, № 4. — C. 912–918.
30. Acetylcholine promotes the proliferation and collagen gene expression of myofibroblastic hepatic stellate cells / J. A. Oben [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300. — P. 172–177.
31. Scott, A. VGluT2 expression in painful Achilles and patellar tendinosis: evidence of local glutamate release by tenocytes / A. Scott, H. Alfredson, S. Forsgren // *J. Orthop. Res.* — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 685–692.
32. In vivo microdialysis and immunohistochemical analyses of tendon tissue demonstrated high amounts of free glutamate and glutamate NMDAR1 receptors, but no signs of inflammation, in Jumper's knee / H. Alfredson [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2001. — Vol. 19, № 5. — P. 881–886.
33. Glutamate NMDAR1 receptors localised to nerves in human Achilles tendons. Implications for treatment? / H. Alfredson [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* — 2001. — Vol. 9, № 2. — P. 123–126.
34. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? / M. Abate [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 235.
35. Maffulli, N. Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine / Edited by N. Maffulli, P. Renstrom, W. B. Leadbetter // London: Springer, 2005. — P. 40–48.
36. Modulation of aggrecan and ADAMTS expression in ovine tendinopathy induced by altered strain / M. M. Smith [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, № 4. — P. 1055–1066.
37. An opioid system in connective tissue: a study of achilles tendon in the rat / P. W. Ackermann [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* — 2001. — Vol. 49. — P. 1387–1395.
38. Increased expression of cannabinoid CB1 receptors in achilles tendinosis / E. Björklund [et al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 9. — P. 24731.
39. The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological? / E. Rio [et al.] // *Sports Med.* — 2014. — Vol. 44, № 1. — P. 9–23.

УДК 616.15-036.22-036.88-055.1

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, И ИХ ВКЛАД В СМЕРТНОСТЬ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА***И. А. Чешик<sup>1</sup>, Т. М. Шаршакова<sup>2</sup>***<sup>1</sup>Государственное научное учреждение  
«Институт радиобиологии НАН Беларуси»,  
г. Гомель, Республика Беларусь****<sup>2</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь**

Представлен аналитический обзор научных публикаций об эпидемиологии наиболее распространенных в мире и Республике Беларусь факторов риска, способствующих развитию болезней системы кровообращения (БСК). Акцентируется внимание на их влиянии на уровень смертности населения от БСК, прежде всего, мужчин трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** факторы риска, болезни системы кровообращения, заболеваемость, смертность, мужское население.

**EPIDEMIOLOGY OF THE MOST COMMON RISK FACTORS CAUSING THE DEVELOPMENT OF BLOOD CIRCULATION DISEASES AND THEIR CONTRIBUTION TO MORTALITY OF MALE ABLE-BODIED POPULATION***I. A. Cheshik<sup>1</sup>, T. M. Sharshakova<sup>2</sup>***<sup>1</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Gomel, Republic of Belarus****<sup>2</sup>Gomel State Medical University,  
Gomel, Republic of Belarus**

The work presents an analytical survey of scientific publications on epidemiology of the most common risk factors contributing to the development of diseases of the circulatory system in the world and in the Republic of Belarus and focuses attention on their impact on mortality of population, first of all, of able-bodied males.

**Key words:** risk factors, diseases of the circulatory system, morbidity, mortality, male population.

Смертность наряду с рождаемостью является основным медико-демографическим показателем, определяющим характер и особенности демографического развития стран и регионов.

В течение нескольких последних десятилетий смертность населения Беларуси характеризовалась рядом существенных изменений и особенностей. Так, с 1986 г. наблюдается рост показателей смертности, что в совокупности с уменьшением рождаемости и массовым оттоком населения из страны в 1990-е годы привело к депопуляции населения. К началу нового века общий коэффициент смертности еще более увеличился и в 2002 г. достиг максимального за весь наблюдаемый период значения — 14,9 ‰ [1–3].

По критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Беларусь относится к странам со средним уровнем смертности (9,1–15 ‰) [2–4]. Однако наиболее актуальными проблемами медико-демографического развития страны по-прежнему остаются смертность трудоспособного населения, и в частности,

мужчин трудоспособного возраста. Так, на протяжении последних 10 лет смертность трудоспособного населения составляет четвертую, а среди мужчин этой категории — третью часть всех случаев преждевременной смерти.

Обращает на себя внимание и то, что за последние 25 лет показатели смертности среди мужского населения росли гораздо интенсивнее, чем среди женского. Если в 1991 г. эта разница составляла 8,5 ‰, то в 2011 г. — уже 22,2 ‰.

Один из основных сводных показателей Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200, касается увеличения средней продолжительности жизни в стране до 74,6 года. В связи с этим исследование причин смертности среди населения является актуальной задачей, так как его результаты помогут разработать комплекс мер, направленных на снижение смертности, что, в

свою очередь, будет способствовать реализации государственной политики в области охраны здоровья населения.

Смертность отражает состояние общественного здоровья и, прежде всего, степень жизнеспособности человека, в том числе с учетом воздействия факторов окружающей среды. Поэтому важно не только оценить показатели смертности как один из факторов, характеризующих здоровье населения, но и проанализировать современные тенденции в состоянии общественного здоровья, разработать и обосновать меры, направленные на его улучшение [3–6].

Смертность населения трудоспособного возраста является наиболее важной медико-демографической и социально-экономической проблемой государства. Однако до настоящего времени не существует единого мнения относительно ее расчета, так как определение и оценка преждевременной смертности субъективны и зависят от «условного» возраста [3, 7]. Традиционно преждевременной считается смерть в возрасте от 15 до 55 лет у женщин и от 15 до 60 лет — у мужчин, что связано с потерей значимых для развития экономики трудовых ресурсов. Расчет потерь трудового потенциала (человеко-лет) проводится на основании разницы между фактическим возрастом человека в момент наступления смерти и возрастом окончания трудовой деятельности. Но на фоне происходящего повсеместно увеличения продолжительности жизни возникает необходимость изменения пенсионного возраста, а соответственно, и возрастных критериев для определения преждевременной смертности [3].

ВОЗ к преждевременным случаям смерти относит те, которые наступили до достижения средней продолжительности жизни и могли бы быть предотвращены при своевременном оказании качественной медицинской помощи [3].

Одним из подходов к определению понятия преждевременной смертности является разделение случаев смерти по причинам на эндогенные и экзогенные. Все случаи экзогенно обусловленной смерти, которая может произойти в любом возрасте вследствие заболеваний, травм и несчастных случаев, относятся к преждевременным, особенно если она произошла до 50 лет [3, 8].

На проходившем в Москве в 2011 году Глобальном форуме ВОЗ по принятию мер для решения проблемы неинфекционных болезней генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен констатировала, что на болезни системы кровообращения (БСК) приходится больше всего случаев смерти — 17 млн. человек в год. Далее следуют онкологические заболевания (7,6 млн. человек в год), респираторные заболевания (4,2 млн.) и диабет (1,3 млн.). На эти четыре

группы приходится около 80 % всех случаев смерти от неинфекционных болезней [9]. В России в 2009 г. вклад БСК в общую смертность (смертность от всех причин) населения составил 56,8 %, в Республике Беларусь — 67,8 % в 2009 г. и 65,1 % в 2012 г. [10, 11].

Следовательно, актуальность исследования распространенности факторов риска ХНИЗ, в частности, БСК и оценка их связи с неблагоприятными исходами не вызывает сомнений. В данном аналитическом обзоре проанализированы наиболее распространенные, по мнению большинства исследователей, факторы риска развития БСК, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и алкоголь, психосоциальные факторы, избыточная масса тела, низкая физическая активность и характер питания. Дана сравнительная оценка их распространенности и вклада в развитие БСК и общую смертность в мире и, в частности, в Республике Беларусь.

Дислипидемии относятся к основным факторам развития атеросклероза и БСК. Они характеризуются нарушением липидного обмена, в первую очередь повышением общего холестерина (ХС) крови и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Впервые это было показано во Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study) [12, 13].

Общий холестерин является фактором риска, прежде всего, у лиц среднего возраста [14]. По данным исследования WHO MONICA, в разных странах отмечают существенные различия в уровне ХС, которые в ряде случаев достигают 40–45 %. Например, если у жителей г. Каунас (Литва) распространенность гиперхолестеринемии составляла среди мужчин 1,0 %, среди женщин — 2,1 %, то у жителей Северной Карелии (Финляндия) — 42,4 и 35,0 % соответственно [15].

Связь уровня концентрации общего ХС и ЛПНП с риском развития БСК у мужчин установлена давно. В метаанализе, проведенном Т. J. Bollyky et al. (2015) и основанном на результатах 61 исследования 55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов, показано, что повышенная концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от ИБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД [16]. Популяционное наблюдение в рамках Исследования семи стран на протяжении 25 лет показало, что относительный риск, связанный с высокой концентрацией ХС, был практически одинаков в Финляндии, Италии, Греции, Нидерландах и странах бывшей Югославии; единственным исключением оказалась Япония [17]. В популяциях со средней сывороточной концентрацией ХС менее 3–4 ммоль/л ИБС встречается довольно

редко, даже при наличии других факторов риска. Однако даже в популяциях с очень низким содержанием ХС, например, в Китае была обнаружена корреляция между концентрацией ХС и смертностью от ИБС [12, 18].

Сама по себе гиперхолестеринемия не имеет симптомов, тем не менее она указывает на повышенный риск [19], особенно для курящего человека. Так, один и тот же уровень холестерина может практически не влиять отрицательно на здорового некурящего человека, для курящего же при наличии у него других факторов риска он резко увеличивает возможность развития заболеваний. И такой риск, по мнению ряда исследователей, может быть в 10 раз выше у курильщика, чем у человека того же возраста, но некурящего [20].

Снижение уровня ХС в общей популяции значимо уменьшает вероятность развития новых случаев БСК [12]. По данным ВОЗ, уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1 % снижает риск развития различных форм заболевания на 2,5 %. Так, в США с 1968 года смертность от ИБС, снизилась на 30 %, что, помимо других причин, связывается с уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны в среднем на 0,6–0,8 ммоль/л [21].

Триглицериды (ТГ) также являются важным предиктором развития БСК. Однако вариабельность концентрации ТГ и их взаимодействие с другими липидами крови снижают их прогностическую ценность. На основании популяционных исследований установлено, что уровень ТГ крови более 1,7 ммоль/л является нежелательным, а свыше 2,3 ммоль/л — увеличивает риск развития коронарной болезни сердца и требует коррекции [22].

Таким образом, при оценке риска важно изучение липидного обмена. И если основные его показатели находятся в пределах нормальных значений, то следует оценивать дополнительные факторы развития атеросклероза, что позволит более точно определить риск и назначить правильное лечение [12].

Курение является одним из ведущих факторов развития хронических неинфекционных заболеваний, в том числе БСК. По данным ВОЗ, постоянными курильщиками в настоящее время являются около 12 % мужчин [12].

Проблема, связанная с этим фактором риска, не только в том, что у курящего повышается риск развития БСК, злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД) и преждевременной смерти, но и во влиянии пассивного курения на окружающих людей. По данным ВОЗ, более 600 000 смертей ежегодно связаны с пассивным курением (170 000 из них — детские) [23].

Этот фактор риска встречается во всех странах, возрастных группах, у обоих полов. Особенно высокая его распространенность в странах Восточной Европы, включая Беларусь, причем частота курения больше у мужчин, чем у женщин. Так, распространенность курения среди мужчин в странах Европейского Союза в общей популяции составляет 42 %, в России, по данным исследования GATS — 59,8 %, в Республике Беларусь — 45,8 % в 2015 году, что на 5,3 % меньше, чем в 2010 году (51,1 %) [24–26]. При этом, по результатам наблюдений, проводившихся в США на протяжении 50 лет, вредный эффект курения ассоциирован с количеством табака, употребляемого ежедневно [27]. Так, на начало 2015 года в Беларуси подавляющее большинство курящих мужчин (93,2 %) курили ежедневно, причем половина из них (53,1 %) выкуривали в день не менее пачки сигарет [26]. Также риск, связанный с курением, резко возрастает при наличии других факторов риска, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и избыточная масса тела [12].

Доказано влияние курения на риск возникновения инфаркта миокарда. Результаты исследования INTERHEART свидетельствуют, что риск развития этого грозного осложнения у курящих в настоящее время в сравнении с никогда не курившими значительно выше, отношение шансов — 2,95. Причем этот показатель является стабильным независимо от страны проживания, пола и возраста [28].

По данным исследования российских липидных клиник, снижение продолжительности жизни курильщика зависит не только от самого факта курения, но и от количества выкуренных сигарет. Так, у мужчин, выкуривающих более 15 сигарет в день, она меньше на 10,5 лет. Также у курильщиков, по сравнению с никогда не курившими, риск смерти от ИБС при интенсивности курения 1–15 сиг/день повышается в 1,86 раза, при 16–20 сиг/день — в 2,04 раза, при 21 и более сиг/день — в 2,42 раза [29].

Отказ от курения — наиболее эффективная мера профилактики. Эффект особенно заметен у пациентов с КБС, однако доказано, что отказ от курения приводит к значительному снижению риска смерти и от других причин. Кроме того, данная мера уменьшает риск нефатального инфаркта миокарда [12].

Артериальную гипертензию (АГ) часто называют «таинственным и молчаливым убийцей». Таинственным — потому, что в большинстве случаев причины развития заболевания остаются неизвестными, молчаливым — потому, что у многих людей заболевание протекает бессимптомно и они не знают о наличии у них повышенного артериального давления

(АД), пока не разовьется какое-либо осложнение. По определению ВОЗ, артериальная гипертензия — величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, определяющая структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [30]. Она является одной из основных модифицируемых причин преждевременной смерти, так как на нее приходится почти половина всех случаев развития БСК. Во многих странах АГ страдают до 45 % взрослого населения, из которых 50–60 % могли бы улучшить свое состояние профилактическими мерами, в том числе с помощью регулярной физической нагрузки, поддержания оптимальной массы тела, употребления в пищу фруктов и овощей [31]. Вероятность развития БСК удваивается при повышении диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. или систолического АД — на 20 мм рт. ст. Также АГ является причиной 9,4 миллионов смертей и 7 % всего глобального бремени ХНИЗ, измеренного в DALY в 2010 г. [32].

Распространенность АГ в мире в 2014 г. составила в среднем 22 % [12]. В разных странах она различна и варьирует от 14,7 % в Объединенных Арабских Эмиратах до 39,2 % — в Эстонии и 40 % — в России, где за последние годы этот показатель практически не менялся [33]. В Республике Беларусь в 2013 г. впервые выявлено 135765 пациентов, из которых у 37,8 % выявлена чистая АГ [30].

Для мужчин 40–59 лет атрибутивный риск повышенного систолического АД, приводящий к смерти от ИБС, составляет 41 %, а от мозгового инсульта — 81 %. Для диастолического АД этот показатель равен 36 и 59 % соответственно. Активное выявление и лечение АГ способствует снижению смертности от ИБС на 15 %, а от нарушений мозгового кровообращения — на 40–50 % [29].

Согласно данным Международной Федерации Диабета, еще двадцать лет назад количество людей с диагнозом «сахарный диабет» (СД) во всем мире не превышало 30 миллионов. Сегодня количество пациентов с СД составляет 415 миллионов, а к 2040 году, по прогнозам, их число может увеличиться до 642 миллионов человек. В Беларуси на 1 января 2016 г. на диспансерном учете находилось 287 976 пациентов с сахарным диабетом. Таким образом, распространенность СД в нашей стране в общей популяции составляет 3,5 %, при этом в течение последних 5 лет количество людей, страдающих этим недугом, ежегодно увеличивается на 6–10 %. В общей структуре распространенности диабета в Беларуси 93 % занимает СД 2 типа [34].

Такие факторы риска развития БСК, как инсулинорезистентность и повышение глюко-

зы крови, взятой натощак, являются довольно значимыми, однако как факторы риска не превосходят курение [35]. Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный до 8 раз риск возникновения в будущем сердечно-сосудистых событий, а около 75 % пациентов с СД погибают от них [36].

ИБС в различных клинических вариантах среди больных СД в возрасте 40–50 лет диагностируют в 40–60 % случаев [37]. Именно СД стал причиной 1,5 миллиона смертей в 2012 году, а его глобальная встречаемость, по данным ВОЗ, среди лиц старше 18 лет в 2014 году составила 8,5 % всей популяции в мире. По данным эпидемиологических исследований, рост этой патологии в мире происходит, прежде всего, за счет населения средне- и высоко-развитых экономически стран [12].

Таким образом, для страдающих СД характерно раннее возникновение и быстрое развитие атеросклероза и дистрофических изменений в миокарде. Как правило, эти два процесса идут параллельно и, взаимно отягощая друг друга, ухудшают прогноз для жизни и трудоспособности человека. Следовательно, первичная профилактика этого заболевания должна быть обязательным элементом мероприятий по изменению образа жизни.

Избыточная масса тела является еще одним фактором риска БСК, распространенность которого растет.

Индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии крайне важны в оценке ожирения. Считается доказанным, что избыток абдоминального жира играет большую роль в прогнозе кардио-метаболических осложнений и особенно СД 2 типа, являясь самостоятельным фактором риска развития БСК, СД 2 типа и связанной с ними смертностью [22].

Сегодня в мире ожирением страдают 11 % мужчин и 15 % женщин, а распространенность избыточной массы тела увеличивается во всех странах, в 2014 г. она составила 39 % среди всех взрослых лиц. В 2010 году от заболеваний, спровоцированных ожирением (ИМТ > 30) и избыточной массой тела (ИМТ > 25) в мире произошло 3,4 миллиона смертей и 93,6 миллиона DALY [12]. При этом минимальная распространенность избыточной массы тела и ожирения наблюдается в Юго-Восточной Азии (22 и 5 % соответственно), наибольшая — в Северной и Южной Америке (61 и 27 % соответственно) [38]. В 2005 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, свыше 1,6 миллиарда человек на планете имели избыточную массу тела, а более 400 миллионов из них страдали ожирением. Сейчас количество больных ожирением на земном шаре оценивается в 1 миллиард [39]. Если подобная тенден-

ция в дальнейшем получит свое продолжение, то к 2030 г. можно ожидать увеличения количества лиц с избыточной массой тела до 2,16 миллиарда и ожирением — до 1,12 миллиарда. Таким образом, прирост составит более чем 200 % [40].

По данным Р. Г. Оганова (2009), распространенность ожирения в Российской Федерации среди мужчин относительно невелика и составляет 8,6 %, тогда как у женщин она сравнима со средневропейской — 24,2 % [41]. Эти цифры подтверждаются данными ВОЗ 2014 г., которые указывают, что стандартизованная распространенность ожирения среди населения России составляет 24,1 % [38].

Доля населения Беларуси, страдающего ожирением, за 15 лет — с 2000 по 2015 год увеличилась в 2,1 раза и приблизилась к 25 %. При этом рост этого показателя среди мужчин значительно выше (в 3,4 раза), чем среди женщин (в 1,8 раза). При анализе возрастной динамики выявлено, что самая высокая частота ожирений как у мужчин, так и у женщин имела место в возрастной группе 45–64 лет, минимальная — в возрасте 16–19 лет [39].

Учитывая быстрый рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, необходимо обязательное включение этих факторов риска в программу профилактики с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности.

Характер питания также входит в число факторов риска развития БСК, влияя на липидный обмен. При неправильном питании может развиваться гиперхолестеринемия, происходит увеличение атерогенных липопротеинов, снижение липопротеинов высокой плотности. По данным ВОЗ, только несколько стран Европы достигают необходимого уровня потребления овощей и фруктов: не менее 400 граммов в сутки [40].

Клинические исследования показали, что регулярное соблюдение диеты с высоким содержанием овощей и фруктов и пониженным содержанием жирных молочных продуктов снижает и диастолическое, и систолическое АД [42]. Кроме того, у лиц, потребляющих достаточное количество овощей и фруктов, риск смерти от БСК снижался на 40 %. В когортных обсервационных исследованиях, по данным Т.М. Максимовой с соавторами (2014), на каждую дополнительную порцию овощей и фруктов в день риск коронарных событий и инсульта снижался, соответственно, на 7 и 5 % [43].

Данные о потреблении фруктов и овощей в Республике Беларусь не отражают полную статистику по стране. До сих пор нет окончательной оценки влияния этого показателя как на здоровье, так и на развитие при недостаточном потреблении овощей и фруктов негативных по-

следствий. Более того, он до сих пор недооценивается как фактор риска во многих странах мира.

Одной из важнейших проблем здоровья современного общества является низкая физическая активность. В 2010 году гиподинамия стала фактором риска 3,2 миллионов смертей и 69,3 миллионов DALY (2,8 % всех DALY в мире). Только в США около 250 000 преждевременных смертей в год обусловлены негативным влиянием малоподвижного образа жизни на течение смертельно опасных заболеваний [12].

Проведенные опросы показали, что около 60 % населения не дают своему организму рекомендуемый минимум в виде 30-минутной нагрузки средней интенсивности в день, а доля лиц, не проявляющих в течение недели вообще никакой физической активности, достигает 25 %. По данным исследования CINDI, проводившемся, в том числе и в России установлено, что ориентировочно 60–70 % мужчин и женщин имеют низкую физическую активность [12].

По результатам 10-летнего проспективного наблюдения за когортой мужчин в возрасте 40–59 лет численностью 4241 человек из популяции г. Минска низкая физическая активность ассоциировалась с увеличением риска развития инфаркта миокарда в 1,9 раза. В этой же когорте за 25 лет наблюдения относительный риск смерти от БСК при низкой физической активности в часы досуга даже у лиц с физически активной работой составил 1,25, а риск смерти в целом — 1,35. В целом частота смерти от всех причин у лиц с низкой физической активностью в часы досуга была достоверно выше — 30,74 %, чем у физически активных людей — 22,86 % [44].

Алкоголь (этанол) — токсичное вещество, которое может приводить к развитию большого количества расстройств и заболеваний. Согласно экспертным оценкам, из-за употребления алкоголя ежегодно в мире умирают около 1,8 миллиона человек, что составляет 3,2 % от уровня общей смертности. По данным ВОЗ, опасно потребление более 8 л алкоголя в год (в пересчете на чистый этанол): каждый добавочный литр сокращает предстоящую продолжительность жизни мужчин на 11 месяцев, а женщин — на 4 месяца [12].

Потребление алкоголя вариабельно в различных странах. Так, в Сингапуре на 2012 год оно составляло 3,6 литра этанола на 1 человека, а в Литве — уже 16,9 литра. В Республике Беларусь потребление алкоголя на душу населения, согласно данным ВОЗ, одно из самых высоких и составляет 17,1 литра [45].

В России злоупотребление алкоголем приводит к преждевременной смерти около 500 000 человек. Каждая четвертая смерть прямо или косвенно связана с алкоголем [45].

Доля алкогольной смертности в странах Западной Европы составляет около 6 %. Бремя связанных с алкоголем проблем в странах Центральной и Восточной Европы самое высокое в мире. По расчетам международной группы экспертов, алкоголь является причиной 13,6% случаев преждевременной смерти мужчин в возрасте 20–64 лет в Польше, 16,3 % — в Чешской Республике, 22,8 % — в Литве, 25,2 % — в Венгрии [12]. В Республике Беларусь, по данным Е. Ю. Разводовского (2011), с 2004 по 2007 год алкоголь стал причиной смерти 22,6 % от числа всех умерших мужчин, причем среди всех мужчин, умерших в трудоспособном возрасте, доля алкогольных смертей составляет 30,3 % [46]. Это значит, что в мужской популяции республики причиной смерти каждого третьего мужчины, умершего в трудоспособном возрасте, является употребление алкоголя. Такие данные были получены на основании результатов аутопсий, проведенных Гродненским областным патологоанатомическим бюро. Но, несмотря на то, что согласно этим данным удельный вес связанной с алкоголем мужской смертности чрезвычайно высок, есть основания полагать, что вклад алкоголя в общую смертность на самом деле гораздо больший. В данном исследовании не были учтены случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне алкогольной интоксикации, способствовавшей летальному исходу. Также не учитывались случаи смерти вследствие соматических и инфекционных заболеваний, в патогенезе которых алкоголь играет важную роль (язвенная болезнь, панкреатит, туберкулез). Кроме того, в статистику смертности не попали случаи смерти в результате убийств, самоубийств, несчастных случаев среди лиц, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, поскольку они находятся в компетенции Государственной службы судебных медицинских экспертиз [47]. Согласно косвенным оценкам, основанным на динамике уровня связанной с алкоголем смертности, вклад алкоголя в общую смертность в Беларуси составляет 18,5 % [46].

Наиболее часто причиной алкогольной смертности является острое алкогольное отравление, на него приходится, согласно результатам ретроспективных исследований, 70–80 % смертей, наступивших у лиц, страдающих от алкогольной зависимости [46]. Исследование, проведенное в г. Гродно, показало, что смертность от острого алкогольного отравления составила 15,9 % от всех умерших мужчин и 20,1 % — умерших в трудоспособном возрасте. Высокий уровень смертности в результате острого алкогольного отравления может быть обусловлен не только распространенностью злоупотребления алкоголем, в том числе крепкими алко-

гольными напитками, но и такими дополнительными факторами, как потребление суррогатов алкоголя [47].

Важно также учитывать интоксикационно-ориентированный стиль употребления алкоголя, наиболее распространенный в странах Северной и Восточной Европы, который характеризуется периодическим употреблением алкоголя в больших дозах. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что максимальное количество смертей в результате БСК и отравлений алкоголем приходится на субботу, воскресенье и понедельник.

Несмотря на высокий уровень связанной с алкоголем смертности в Беларуси, объективные данные относительно уровня алкогольных потерь отсутствуют. В этом плане чрезвычайно актуально улучшение качества диагностики алкогольной смертности. Поскольку она потенциально предотвратима, то разработка и реализация профилактических мероприятий, направленных на снижение ее уровня, позволит существенно снизить и уровень общей смертности.

В настоящее время общепризнанным является то, что психосоциальные факторы способствуют развитию БСК и неблагоприятных исходов. В то же время они поддаются коррекции, что способствует улучшению психологического статуса, качества жизни человека, оздоровлению его образа жизни, а у пациентов повышают приверженность к лечению [12, 48].

Однако в мире доказательной медицины интерес к изучению психосоциальных факторов как факторов риска развития БСК остается весьма скромным. К сожалению, и те немногочисленные анализы, обзоры и рандомизированные исследования, которые были проведены, носят чисто описательный характер и заимствованы из проспективных когортных исследований или исследований типа «случай-контроль». Также отсутствует единое мнение о методах измерения и валидации психосоциальных факторов, в связи с чем достаточно велик риск искажения при публикации научных материалов и результатов исследований. Недостаточно исследованы и возможности их медикаментозной или любой другой коррекции [49].

В исследовании психосоциальных факторов и их последствий для здоровья существует ряд методологических проблем. Во-первых, по сравнению с остальными биологическими факторами и факторами образа жизни (пол, возраст, заболевания, курение и прочее) психосоциальные факторы представляют более сложную конструкцию, не имеющую единообразия вне зависимости от выбранного определения или метода измерения. Во-вторых, подавляющее большинство определений потенциально открыто для искажений в силу своей субъек-

тивности. И в-третьих, несмотря на то, что одни люди более, а другие — менее чувствительны к влиянию неблагоприятных психосоциальных факторов, их воздействие варьирует на протяжении жизни. В связи с этим проспективные исследования не способны адекватно выявить и объективно оценить их краткосрочное влияние [12].

В результате исследования, проведенного Я. И. Будник с соавторами (2014) среди пациентов поликлиник г. Гомеля, показано, что частота психоэмоциональных расстройств у них достигает уровня 51,6 % [22]. Распространённость тревожных расстройств, соответствующих критериям МКБ-10, в общемедицинской практике составляет 5–15 %, а доля депрессивных расстройств по разным оценкам колеблется от 10 до 33 %.

Механизм происходящего под влиянием психосоциальных факторов повышения риска развития БСК довольно сложен. В экспериментальных исследованиях прогрессирование коронарного атеросклероза и эндотелиальная дисфункция возникали как реакция на нарушения в психосоциальной сфере [12]. Некоторыми исследователями была продемонстрирована взаимосвязь между психосоциальными переменными и функциями сосудов, воспалением, повышением свертываемости крови и снижением фибринолиза [50]. Однако несмотря на все усилия, точная патофизиологическая природа влияния этих факторов еще не определена.

Доказано, что такие состояния, как депрессия, тревога, отсутствие социальной поддержки и ряд других способствуют развитию и прогрессированию БСК. Степень тревоги и депрессии в обществе постоянно меняется, и настоящая статистика по психосоциальным факторам в нашей стране не более чем ориентировочная. Очевидно лишь то, что подобные состояния требуют медицинского вмешательства и коррекции. Необходимо проведение масштабных исследований, которые определяют не только распространенность, но и вклад этих факторов в развитие атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

В настоящее время смертность, особенно трудоспособного населения — самая болевая точка демографического развития нашей страны, что требует незамедлительного реагирования. Однако существуют лишь разрозненные данные об эпидемиологии факторов риска развития БСК в нашей республике. Отслеживание распространенности факторов риска в динамике, их вклада в развитие БСК и общую смертность является необходимым для оценки и оперативной коррекции профилактических программ.

Снижению смертности в республике может способствовать реализация научно-обоснованных

подходов к изучению и выявлению устранимых причин смерти, что, в свою очередь, может послужить основой при формировании целевых программ по воздействию на наиболее важные факторы, влияющие на уровень смертности населения, в том числе от БСК.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здоровоохранение Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее / В. И. Жарко [и др.] // М-во здравоохранения Респ. Беларусь. — Минск: Минсктиппроект, 2012. — 320 с.
2. Dynamics of total mortality in the Republic of Belarus / A. Romanova [et al.] // Dni Medycyny i Zdrowia Publicznego: konferencja, Jurata, 2–4 June 2016 // Wspolczesne wyzwania zdrowia publicznego. — Jurata, 2016. — P. 67.
3. Романова, А. П. Метод расчета, оценки и комплексного анализа социальной компоненты смертности на популяционном, региональном и территориальном уровне / А. П. Романова. — Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2016. — № 2. — С. 4–13.
4. Методика анализа медико-демографических показателей: учеб.-метод. пособие / М. В. Щавелева [и др.]; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. — Минск: БелМАПО, 2015. — 31 с.
5. Методика анализа территориальных санитарно-демографических показателей: инструкция по применению / Э. А. Вальчук [и др.]; Бел. мед. акад. последиплом. образования. — Минск, 2008. — 62 с.
6. Шахотько, Л. П. Методика оценки влияния структурных и социально-экономических факторов на динамику числа родившихся и умерших / Л. П. Шахотько, А. Г. Боброва; Ин-т экономики Нац. акад. наук Беларуси. — Минск: Право и экономика, 2013. — 56 с.
7. Юмагузин, В. В. Факторы смертности от внешних причин и пути ее снижения: опыт экспертного интервью / В. В. Юмагузин, М. В. Винник // Социальные аспекты здоровья населения. — 2014. — № 4. — С. 18.
8. Гулицкая, Н. И. Тенденция некоторых медико-демографических показателей в Витебской области / Н. И. Гулицкая, Л. Н. Ломать // Управление системой охраны здоровья населения и отраслью здравоохранения в Республике Беларусь: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения И. А. Инсарова / редсовет: М. З. Ивашкевич [и др.]. — Минск, 2003. — С. 115–119.
9. Меньшиков, А. А. 30-летнее проспективное когортное исследование: причины смертности среди мужчин 40–59 лет в зависимости от статуса здоровья / А. А. Меньшиков, В. В. Белов. — Человек. Спорт. Медицина. — 2013. — Т. 13, № 2. — С. 117–124.
10. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 11(1). — С. 5–10.
11. Антипов, В. В. Медико-демографические характеристики эпидемиологического перехода в Беларуси / В. В. Антипов, С. И. Антипова. — Медицинские новости. — 2014. — № 3. — С. 26–31.
12. Филиппов, Е. В. Факторы риска, неблагоприятные исходы хронических неинфекционных заболеваний и возможности их профилактики в регионе с высоким уровнем смертности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Е. В. Филиппов. — Рязань, 2015. — 293 с.
13. Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners [Text]. — Last updated: January 2011. — URL: <http://www.who.int/gho/countries/rus.pdf?ua=1>; дата последнего обновления: 28/07/2015.
14. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [Text] / W. E. Boden [et al.] // N Engl J Med. — 2011. — Vol. 365. — P. 2255–2264.
15. Ezzati, M. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases [Text] / M. Ezzati, E. Riboli // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 369, № 10. — P. 954–964.
16. Understanding The Relationships Between Noncommunicable Diseases, Unhealthy Lifestyles, And Country Wealth [Text] / T. J. Bollyky [et al.] // Health Aff (Millwood). — 2015. — Vol. 34, № 9. — P. 1464–1471.
17. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease [Text] / Volker Schachinger [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1899–1906.

18. Лупанов, В. П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф [Текст] / В. П. Лупанов // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 331–337.
19. Кожевникова, О. В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз [Текст] / О. В. Кожевникова, И. Е. Смирнов // Рос. педиатр. журн. — 2015. — Т. 18, № 4. — С. 36–42.
20. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients [Text] / F. Perticone [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 191.
21. Мировая статистика здравоохранения — 2013 [Текст]. — Женева: ВОЗ, 2014. — 168 с.
22. Будник, Я. И. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде [Текст] / Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова, И. А. Чешик // Вопросы организации и информатизации населения. — 2014. — № 3. — С. 50–58.
23. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States [Text] / P. Jha [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 368. — P. 341–352.
24. Quitting smoking among adults—United States, 2001–2010 [Text] / A. Malarcher [et al.] // MMRW Morb Mortal Wkly Rep. — 2011. — Vol. 60. — P. 1513–1521.
25. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. [Текст]. — М., 2009. — 185 с.
26. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/>. — Дата доступа: 19.07.2017.
27. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States [Text] / M. J. Thun [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 368. — P. 351–364.
28. Пульмонология. Клинические рекомендации [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2011. — 336 с.
29. Грацианский, Н. А. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными («традиционными») факторами, причем одинаково во всем мире [Текст] / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 10. — С. 79–81.
30. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.cardio.by/new\\_zdorovsk](http://www.cardio.by/new_zdorovsk). — Дата доступа: 13.07.2017.
31. Reckelhoff, J. F. Hypertension in women [Text] / J. F. Reckelhoff, M. Wofford // Goldman M. B. Women and Health / M. B. Goldman, R. Troisi, K. M. Rexrode. — 2nd ed. — San Diego: Academic Press, 2013. — P. 1069–1079.
32. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. [Текст] / П. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 9–13.
33. The global cost of nonoptimal blood pressure [Text] / T. A. Gaziano [et al.] // J Hypertens. — 2009. — Vol. 27. — P. 1472.
34. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/ru/static/for-population/new\\_url\\_75635544](http://minzdrav.gov.by/ru/static/for-population/new_url_75635544). — Дата доступа: 14.07.2017.
35. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia [Text] / J. Bosch [et al.] // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 367. — P. 309–315.
36. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [Text] / H. N. Ginsberg [et al.] // N Engl J Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1563–1570.
37. Уразалина, С. Ж. Стратификация сердечно-сосудистого риска, современное состояние проблемы [Текст] / С. Ж. Уразалина // Рос. мед. журн. — 2012. — № 5. — С. 39–45.
38. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ №355, Март 2013 г. [Текст]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>; Дата последнего обновления: 21/02/2015.
39. Черевко, А. Н. Проблема ожирения у взрослого населения Республики Беларусь: возрастной, половой и социальный аспект / А. Н. Черевко, И. Н. Гирко, А. Ф. Перковская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2015. — № 3. — С. 68–70.
40. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a metaanalysis of cohort studies [Text] / L. Dauchet [et al.] // J. Nutr. — 2007. — Vol. 136. — P. 2588–2593.
41. Оганов, Р. Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии [Текст] / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 7. — С. 4–9.
42. Особенности питания как фактор риска неинфекционных заболеваний в Российской и Эстонской популяциях [Текст] / А. В. Орлов [и др.] // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1. — С. 82–91.
43. Максимова, Т. М. Распространенность поведенческих факторов риска и болезней системы кровообращения [Текст] / Т. М. Максимова, В. Б. Белов, Н. П. Лушкина // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2014. — № 1. — С. 3–7.
44. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Беларус. навука, 2011. — 341 с.
45. Разводовский, Ю. Е. Статистика алкогольной смертности в Беларуси / Ю. Е. Разводовский. — Вопросы организации и информатизации населения. — 2011. — № 2. — С. 15–20.
46. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь как причина смертности населения / Ю. Е. Разводовский, Н. И. Прокопчик // Наркология. — 2010. — № 1. — С. 76–79.
47. Value of Primordial and Primary Prevention for Cardiovascular Disease A Policy Statement from the American Heart Association [Text] / W. Weintraub [et al.] // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1–25.
48. Нуралиева, Н. Ф. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Н. Ф. Нуралиева, Д. А. Напалков // Вестн. Рос. АМН. — 2014. — № 9–10. — С. 21–26.
49. Татаринова, О. В. Факторы риска, неблагоприятные исходы хронических неинфекционных заболеваний и возможности их профилактики в регионе с высоким уровнем смертности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.30 / О. В. Татаринова. — Санкт-Петербург, 2014. — 325 с.

Поступила 16.02.2018

УДК 616.98-078:616.3

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА *HELICOBACTER PYLORI*: ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА

Е. В. Воронаев

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Представлен аналитический обзор об особенностях технологий оценки патогенетического потенциала бактерии *Helicobacter pylori* — этиологического агента ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Основной упор сделан на современные молекулярно-генетические технологии, позволяющие оценить не только патогенный потенциал бактерии, но и особенности микробиоты желудка и генотип инфицированного человека-хозяина.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, молекулярно-генетические исследования, секвенирование, ДНК, метагеном, гастрит, язва и рак желудка, лабораторная диагностика.

## MOLECULAR AND GENETIC FACTORS FOR REALIZATION OF THE PATHOGENIC POTENTIAL OF *HELICOBACTER PYLORI*: PERSONIFIED TECHNIQUES FOR ASSESSMENT OF MANIFESTATIONS, LABORATORY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

E. V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The work presents an analytical review of features of techniques for assessment of the pathogenetic potential of *Helicobacter pylori* bacterium, an etiological agent of a number of gastrointestinal diseases. The main emphasis is laid on modern molecular and genetic techniques that make it possible to assess not only the pathogenic potential of the bacterium, but also the characteristics of the stomach microbiota and the infected human host's genotype.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, molecular and genetic studies, sequencing, DNA, metagenomics, gastritis, stomach ulcer and stomach cancer, laboratory diagnostics.

### Патогенный потенциал *Helicobacter pylori*

На сегодняшний день актуальной проблемой современной диагностики заболеваний, в основе которых лежит инфекционный канцерогенез, остается оценка степени генетического вклада патогена-возбудителя и человека-хозяина в развитии патологических состояний [35]. К таким канцерогенным инфекционным агентам, безусловно, относится патогенная грамотрицательная бактерия *Helicobacter pylori* — единственная бактерия, классифицированная ВОЗ как канцероген I типа. Она избирательно колонизирует эпителий желудка и является этиологическим агентом MALT-лимфомы, язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и рака желудка [23]. Бактерия имеет спиральную форму, обладает 3–5 полярными жгутиками, которые используются для подвижности и является продуцентом высокоактивных ферментов: уреазы, каталазы и оксидазы [20]. Одним из самых интересных свойств, которыми обладает *Helicobacter pylori*, является ее способность в течение длительного периода времени выживать в кислой среде желудка путем генерирования вокруг себя нейтральной среды. Данный процесс обеспечивается выделением фермента уреазы, выступающей в роли катализатора в процессе преобразования мочевины в аммиак и углекислый газ. Эта особенность бактерии была использована для разработки высокоспецифичного и высокочувствительного диагностического теста, получившего название «быстрый уреазный тест» [41].

С момента своего открытия в 1982 году *Helicobacter pylori* тесно связывается с разнообразным спектром заболеваний желудочно-кишечного тракта. За выяснение роли *Helicobacter pylori* в возникновении гастрита и язвы желудка австралийские исследователи Барри Маршалл и Робин Уоррен в 2005 году были удостоены Нобелевской премии в области медицины [33].

*Helicobacter pylori* характеризуется высокой степенью распространенности в человеческой популяции. Филогенетический анализ

генетической последовательности микроорганизма показал, что сосуществование *Helicobacter pylori* и человека длится около 60 000 лет [21].

Распространенность *Helicobacter pylori* в популяции варьирует в зависимости от географических регионов, возраста, социально-экономического статуса, уровня образования, условий жизни и рода занятий человека [11]. Наибольшая распространенность *Helicobacter pylori* отмечена в развивающихся странах, где может быть инфицировано до 80 % взрослого населения [46]. Средний уровень распространенности *Helicobacter pylori* в мире составляет около 60 %. В настоящее время данный микроорганизм считается наиболее распространенным этиологическим инфекционным канцерогенным агентом и является по сути ответственным за 5,5 % глобального бремени рака [8]. Значительная часть инфицированных пожизненно являются бессимптомными носителями, но при этом у большинства может развиваться хроническое воспаление [17]. Среди инфицированных приблизительно в 10 % случаев возникает язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, у 1–3 % процесс может прогрессировать до рака желудка (в основном представленного аденокарциномой) и примерно в 0,1 % случаев инфекционный процесс может закончиться развитием MALT-лимфомы [16]. Из различных заболеваний, этиологическим агентом которых является *Helicobacter pylori*, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта являются самыми важными объектами для изучения, требующими широкомасштабных популяционных исследований. Понимание молекулярно-генетического механизма канцерогенеза, индуцированного *Helicobacter pylori*, имеет очень важное значение для разработки новых стратегий борьбы с возникновением рака желудка. Частота рака желудка, причиной которого непосредственно является *Helicobacter pylori*, различается в различных популяциях. Наибольшее количество (75 %) таких раков отмечается в Японии, а наименьшее (около 10 %) — в Евро-

пейских странах [30]. Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 80 % случаев происходит на IV стадии [8], когда вероятность успешного лечения крайне мала, что делает разработку ранней системы диагностики рака желудка хеликобактерной этиологии очень важной.

Патогенетические механизмы *Helicobacter pylori* реализуются посредством факторов вирулентности и патогенности: CagA, VacA, IceA, BabA и др. [28, 12, 42], но наиболее часто ассоциируются с белками VacA (вакуолирующий цитотоксин А) и CagA (цитотоксин-ассоциированный ген А), который имеет наибольшее значение в патогенезе заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori* [6]. Островок патогенности *Helicobacter pylori* (cagPAI), в состав которого может входить более 40 генов, имеет размер около 40 кб. Несколько генов на этом островке кодируют белок CagA и систему секреции IV типа Cag (T4SS) [28]. Патогенетический потенциал CagA гена *Helicobacter pylori* реализуется системой T4SS, вводящей CagA гена в клетки хозяина, обеспечивая связывание эктодомена интегрин  $\alpha 5\beta 1$  с матричными макромолекулами и протеиназами и тем самым стимулируя канцерогенный ангиогенез. После переноса в цитоплазму хозяина CagA может связываться с внутренней поверхностью клеточной мембраны и подвергаться фосфорилированию тирозинкиназами семейства Src на EPIYA (глутамат-пролин-изолейцин-тирозин-аланин) мотивах [4]. Таким образом, увеличение количества интегрин  $\alpha 5\beta 1$  и EPIYA мотивов может служить прогностическим фактором развития рака желудка [4, 43]. Кроме того, патогенетический потенциал CagA зависит от его фосфорилирования [2]. Все эти изменения повышают пролиферативную способность клеток желудочного эпителия. В то же время выявленные патогенетические детерминанты *Helicobacter pylori* оцениваются не всегда однозначно и не объясняют в полной мере особенностей патогенеза и клинических проявлений хеликобактериоза, что указывает на отсутствие полной информации о механизмах развития инфекционного процесса, этиологическим агентом которого является *Helicobacter pylori*.

Современной парадигмой представлений об инфекционном процессе, является то, что патогенный потенциал каждого инфекционного агента реализуется в микробиоте (бактериальном и/или вирусном сообществе) и в организме конкретного человека, генотип которого имеет индивидуальные особенности. Эта парадигма безусловно относится и к бактерии *Helicobacter pylori*, патогенный потенциал которой реализуется в микробиоте желудка с учетом иммунологических особенностей организ-

ма-хозяина, то есть конкретного человека, инфицированного *Helicobacter pylori* [9, 36, 39, 47].

#### Методы молекулярно-генетического анализа

В настоящее время получило развитие отдельное направление в изучении функциональных (эпигенетических) особенностей патологических процессов, происходящих в различных тканях и системах организма, которое позволяет использовать данные об уровне активности генов в качестве диагностических маркеров [32]. В основе современных методов молекулярной диагностики онкологических и предраковых заболеваний лежит исследование генотипа: наследуемые, соматические мутации; потеря гетерозиготности; анализ экспрессии генов (перенос генетической информации от ДНК через РНК к полипептидам и белкам); анализ степени метилирования ДНК [13]. Необходимо отметить, что экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса: и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии пост-трансляционных модификаций белков. Регуляция генов является основой дифференцировки клеток, морфогенеза, адаптации и субстратом для эволюционных изменений. Контроль за временем, местом и количественным фактором экспрессии гена может иметь эффект на функции генов в целом организме. Существует ряд генетических маркеров, регуляция которых на клеточном уровне напрямую связана с онкогенезом. Это гены p53, Ki67, KRAS и циклины — гены, отвечающие за регуляцию клеточного цикла [3, 38]. Название «циклины» появилось из-за того, что концентрация белков этого класса изменяется периодически в соответствии со стадиями клеточного цикла (например, падает перед началом деления клетки). В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток, поэтому нарушение регуляции клеточного цикла являются неотъемлемым и основополагающим признаком неопластической клетки [32]. Однако при нарушении клеточной пролиферации при онкологической патологии гены циклины могут быть представлены различными аллельными вариантами, которые, в свою очередь, имеют различный уровень экспрессии, определяющий их генетическую функциональность. Наряду с анализом онкогенов проводится анализ метилирования ДНК у больных раком желудка в зависимости от возраста. В настоящее время исследования в этой области ведутся весьма интенсивно [50].

Для полноценной оценки патогенетического потенциала *Helicobacter pylori* мировым научным сообществом проводятся исследования по изучению роли большого спектра генетических структур *Helicobacter pylori*, определяющих патогенетический потенциал возбудите-

ля с параллельным изучением генотипа человека, выступающего в роли хозяина бактерии [49].

Изучение молекулярно-генетических популяционных особенностей *Helicobacter pylori* прописано в соответствующих рекомендациях так называемых Маастрихт/Флорентийских консенсусов, последний из которых проходил 8–9 октября 2015 г. во Флоренции [25]. Согласно этим рекомендациям, при назначении терапевтических схем необходимо учитывать процент устойчивости микроорганизма к определенным антибиотикам и при превышении 15 % популяционного порога лечение теряет свою эффективность [25].

До настоящего времени остается неясным, в каком случае инфицирование запускает механизм канцерогенеза и как прогнозировать исходы связанных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Возможно, этот механизм связан с микробиотой (метагеномом) и генотипом человека. Анализ на уровне всего бактериального генома *Helicobacter pylori* и метагенома желудка необходим для лучшего понимания канцерогенных и антибиотикорезистентных механизмов бактерии [39, 47]. Для решения этих и других сложных и трудоемких задач молекулярной биологии микроорганизмов у современного исследователя имеются различные диагностические инструменты, из которых наиболее известны и часто используются различные модификации секвенирования (определение последовательности нуклеотидов) ДНК [18] и полимеразной цепной реакции [10]. Классическое секвенирование ДНК по методу Сэнгера получило мировое признание научного сообщества, выразившееся в получении ее автором Фредериком Сенгером Нобелевской премии по химии в 1980 году [37], а за открытие принципа ПЦР в 1993 году Нобелевская премия по химии была присуждена американскому биохимику Кэри Бенксу Муллису [29]. Существует и альтернативный метод секвенирования ДНК, предложенный Аланом Максамом и Уолтером Гилбертом [26], за что последний разделил с Фредериком Сенгером Нобелевскую премию по химии в 1980 году, но метод Сенгера оказался проще в реализации, и в настоящее время секвенирование по Максаму–Гилберту практически не используется, тогда как секвенирование по Сэнгеру автоматизировано и применяется достаточно широко [40].

Прогресс научных исследований, позволяющий использовать самые современные достижения в области молекулярной генетики, составляет основу персонализированной медицины. К таким достижениям, безусловно, можно отнести разработку технологии «полногеномного секвенирования» или так называемого секвенирования последнего поколения

(NGS — next generation sequence), позволяющие быстро получать и обрабатывать большие массивы молекулярно-генетической информации [7]. Существует несколько аппаратных платформ, позволяющих выполнять такие исследования: SOLiD (Thermo Fisher Scientific), Ion Torrent PGM (Life Sciences сейчас Thermo Fisher Scientific), HiSeq 2000 / MiSeq (Illumina), 454 GS FLX System (Titanium) / 454 Life Sciences GS FLX / GS Junior (Roche) и PacBio (Pacific Biosystems) [22]. Данные технологии, применяемые в настоящее время, пока не позволяют избежать ошибок при чтении некоторых повторяющихся частей генома. Для верификации полученных данных применяются технологии ПЦР, основанные в основном на протоколах TaqMan, и классический метод секвенирования по Сэнгеру.

#### **Роль генотипа человека**

Используя предложенные инновационные подходы («метод дробовика») [45] и применив технологию классического секвенирования ДНК по методу Сэнгера, к началу 2001 года удалось расшифровать геном человека [5, 15, 44]. Решение этой задачи заняло более 10 лет и стоило около 3 млрд. долларов [15, 45]. В геноме человека имеется от 22 000 до 23 000 генов общим размером около 3 миллиардов нуклеотидов [15, 44]. Персональный анализ генома может дать информацию о развитии и прогрессировании различных заболеваний, а также о возможных реакциях на лечение. С момента секвенирования генома человека в результате бурного развития биологической и медицинской науки происходило постепенное изменение парадигмы традиционной медицины, разработки которой ранее ориентировались на популяцию в целом, и начали разрабатываться подходы к персонализированной медицине [1]. В результате проведенных исследований было показано, что пациенты имеют отличительные и только им присущие признаки, которые вызывают различные реакции организма в ответ на терапию, что позволяет впоследствии максимально точно подобрать схему лечения. Именно в этом свете эволюционировала персонализированная медицина, позволяющая усовершенствовать и индивидуализировать лечение, используя уникальное молекулярно-генетическое картирование отдельных пациентов и то, как эти индивидуальные особенности способствуют возникновению определенной картины болезни и ее прогрессирования [14].

#### **Роль микрофлоры желудка**

NGS широко используется для изучения генетических особенностей различных бактерий, вирусов, грибов, а также для анализа полного генома человека и позволяет за относи-

тельно небольшой отрезок времени (8–10 часов) получить полную нуклеотидную последовательность различных биологических объектов и соответственно провести одновременный анализ всех генов, включая анализ метагенома, что очень важно для полноценной оценки патогенетического потенциала, основанной на анализе структурно-функциональной организации генома человека, вируса или бактерии. NCBI сообщает о более чем 500 последовательностях генома *Helicobacter pylori*, полученных из штаммов разных географических регионов по всему миру, большинство из которых до настоящего времени полностью не аннотированы. По ключевым словам: «*Helicobacter pylori*», «complete genome» — PubMed выдает 85 публикаций, «microbiota stomach *Helicobacter pylori*» — 128 публикаций.

Проанализировать состав бактериального метагенома можно путем определения генетического профиля рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты). Существует три основных типа рРНК, образующие основу рибосом прокариот, из которых для исследования бактериальных метагеномных сообществ наиболее часто используется генетический анализ 16S рРНК [34]. Данный вид молекулярно-генетических исследований можно проводить как секвенированием по Сэнгеру, так и с помощью NGS, что, безусловно, предпочтительней.

При работе по протоколам NGS необходима ДНК очень хорошего качества и в достаточном количестве (не менее 100 нг), выделенная непосредственно из культуры *Helicobacter pylori*. Получение такого количества ДНК может представлять определенные сложности для исследователя в связи с особенностями культивирования микроорганизма. *Helicobacter pylori* является труднокультивируемой бактерией, для роста которой необходимы специальные среды и условия. Все виды *Helicobacter* растут *in vitro* довольно медленно, могут существовать только в микроаэрофильных условиях и при наличии специальных обогащенных сред. Для достижения оптимального роста время получения первичной культуры может достигать 5–7 дней, а для получения достаточного для дальнейших геномных исследований количества ДНК может понадобиться еще больше времени [48].

Молекулярно-генетические исследования показали, что микробиота желудка человека в здоровых условиях в основном представлена комменсальными микроорганизмами родов *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasteurellaceae*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* и *Lactobacillus* без существенных различий в анатомических областях желудка [19], в то время как развитие рака желудка, связанного

непосредственно с *Helicobacter pylori*, имеет явные анатомические особенности. В 60–70 % случаев рак желудка, этиологическим фактором которого является *Helicobacter pylori*, развивается в антральном и пилорическом отделе желудка, в 10–15 % — на малой кривизне тела желудка, в 8–10 % — в кардии и лишь в 2–5 % случаев — на передней и задней стенках желудка. Интересно, что иммуносупрессивный статус, антибиотикотерапия и изменения кислотности желудка в сторону увеличения pH > 4 уменьшают разнообразие бактериального микробиома желудка, что выражается в увеличении колонизации *Lactobacillus* и снижении количественного состава микроорганизмов из родов *Prevotella* и *Fusobacterium* [31].

### Заключение

Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют о перспективности совокупного изучения молекулярно-генетических особенностей *Helicobacter pylori*, микробиоты желудка, генотипа инфицированного человека-хозяина и разработки современной системы диагностики патологических состояний, связанных с *Helicobacter pylori*. Очевидно, что многие аспекты этого направления требуют дальнейших исследований. Не определен полностью патогенетический механизм развития заболеваний, связанных с инфекционным процессом, вызываемым *Helicobacter pylori*.

Актуализированная молекулярно-генетическая технология оценки патогенетического потенциала *Helicobacter pylori* и всего метагенома желудка для клинически значимых в Беларуси штаммов [24] и получение новых научных данных по структуре генома *Helicobacter pylori* в совокупности с оценкой генотипа человека даст возможность разработать диагностические алгоритмы, на основании которых будет оптимизирована система оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и конкретизирована необходимость эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Наибольший экономический эффект возможно будет получить за счет снижения заболеваемости язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в целевой группе пациентов, которым будет проводиться эрадикационная терапия.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Akosua, A.A., Richard, O.A. / Journal of Pharmacy And Biomedical Sciences 2015 Jul-Sep; Vol. 7(3): P. 239–244. // Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine?
2. Asahi Momoyo / Momoyo Asahi [et al.] / *Helicobacter pylori* Caga Protein Can Be Tyrosine Phosphorylated in Gastric Epithelial Cells // Journal of Experimental Medicine 2000 Feb 21; Vol. 191(4): P. 593–602.
3. Bahnassy Abeer A. [et al.]: Cyclin A and cyclin D1 as significant colorectal cancer patients BMC Gastroenterology 2004, Vol. 4: P. 22.

4. Beltran-Anaya F. O. / F. O. Beltran-Anaya [et al.] BMC Gastroenterology 2014 Dec 24; Vol. 14: P. 223. // The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population.
5. Bentley D. R. / D. R. Bentley [et al.] (2008). // Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature* Vol. 456 P. 53–59
6. Boyanova L. / Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiology*. 2011 Aug; Vol. 6(8): P. 843–846.
7. Cheng-Yao Chen / *Frontiers in Microbiology*. 2014; Vol. 5: P. 305. // DNA polymerases drive DNA sequencing-by-synthesis technologies: both past and present.
8. D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani / *Global cancer statistics 2002*. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians* Vol. 55 (2005) P. 74–108.
9. Delgado S. / S. Delgado [et al.] Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods // *Microbial Ecology* 2013; Vol. 65: P. 763–772.
10. Dorak M. T. / *Real Time PCR (BIOS Advanced Methods)* // M.T. Dorak. — Taylor & Francis. — 2006. — 333 p.
11. F. P. Carter, T. Frankson, J. Pintard, B. Edgewcombe / Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults in the Bahamas // *West Indian Medical Journal* Vol. 60 (2011) P. 662–665.
12. Fujimoto S. / S.Fujimoto [et al.] *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; Vol. 5: P. 49–58.
13. Gerald Karp / (2007). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. // New York: Wiley. pp. 148, 165–170, 624–664.
14. Ginsburg, G.S., Willard, H.F. / *Genomic and personalized medicine: Foundations and applications* // *Translational Research*. 2009; Vol. 154(6): P. 277–287.
15. International Human Genome Sequencing Consortium / Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature (London)* 2001; Vol. 409: P. 860–921.
16. J. M. Noto, R.M. Peek / *Helicobacter pylori: an overview* // *Methods in Molecular Biology* Vol. 921 (2012) P. 7–10.
17. J. R. Warren / *Gastric pathology associated with Helicobacter pylori*, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* // 29 (2000) 705–751.
18. Kieleczawa J. / Sequencing of difficult DNA templates. In Kieleczawa J. (ed): // *DNA Sequencing: Optimizing the Process and Analysis*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2005: 27–34.
19. Klymiuk I. / I. Klymiuk [et al.] The Human Gastric Microbiome Is Predicated upon Infection with *Helicobacter pylori*. // *Frontiers in Microbiology*. 2017 Dec 14; Vol. 8: P. 2508.
20. Kusters G. / G. Kusters [et al.] Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clinical Microbiology Reviews* 2006 Jul; Vol. 19 (3): P. 449–490.
21. Linz B. / B. Linz [et al.] / An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* // *Nature* Vol. 445 (2007) P. 915–918.
22. Liu L. / L. Liu [et al.] 2012. / Comparison of next-generation sequencing systems // *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Vol. 2012: Article ID 251364.
23. Lydia E. Wroblewski / E. Lydia Wroblewski [et al.] / *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk // *Clinical Microbiology Reviews*. 2010 Oct; 23(4): 713–739.
24. Makarenko E.V. / E.V. Makarenko [et al.] Multiple *Helicobacter pylori* as peculiar feature in Belarusian patients with duodenal ulcer // *Digestive Diseases and Sciences* 2003 Vol. 48, № 9: P. 1879.
25. Malfertheiner P. / P. Malfertheiner [et al.] European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. // *Gut*. 2017 Jan; Vol. 66 (1): P. 6–30. Epub 2016 Oct 5. // Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report.
26. Maxam A. M., Gilbert W. / A new method for sequencing DNA. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1977; Vol. 74: P. 560–564.
27. Mobley H. L. T., Mendz G. L., Hazell S. L. // Washington (DC): ASM Press; 2001. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics.
28. Muller A. / Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA // *Journal Of Clinical Investigation* Vol. 122 (2012) P. 1192–1195.
29. Mullis K. B. / The polymerase chain reaction in an anemic mode: how to avoid cold oligodeoxyribonucleic acid fusion. // *PCR Methods and Applications* 1991 Aug; Vol. 1(1): P. 1–4.
30. Nagini S. / Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012; Vol. 4(7): P. 156–169.
31. Nardone G., Compare D. / The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // *United European Gastroenterology Journal*. 2015 Jun; Vol. 3(3): P. 255–260.
32. Nigg, E. A. *Genome Instability in Cancer Development (Advances in Experimental Medicine and Biology)* / E. A. Nigg. — Springer. — 2006. — 511 p.
33. Pincock S. / Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. // *Lancet*. 2005 Oct P. 22–28.
34. Poretzky R. [et al.] / (2014) Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics // *PLoS ONE* Vol. 9, e93827 doi:10.1371/journal.pone.0093827.
35. Riny Janssen / Riny Janssen [et al.] Host-Pathogen Interactions in *Campylobacter* Infections: The Host Perspective // *Clinical Microbiology Reviews*. 2008 Jul; Vol. 21(3): P. 505–518.
36. Roos S., Engstrand L., Jonsson H. / *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa. // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2005; Vol. 55: P. 77–82.
37. Sanger F. / Determination of nucleotide sequences in DNA. // *Bioscience Reports*. 1981 Jan; Vol. 1(1): P. 3–18.
38. Schulz A. / *Molecular Biology of Human Cancers* // A. Schulz – Springer. — 2005. — 508 p.
39. Sheh Alexander, G. Fox, James / The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis // *Gut Microbes*. 2013 Nov 1; Vol. 4(6): P. 505–531.
40. Smith L.M., [et al.] / L. M. Smith [et al.] Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. // *Nature*. 1986; Vol. 321: P. 674–679.
41. Takahiro Uotani, David Y. Graham / Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test / *Annals of Translational Medicine* 2015 Jan; 3(1): 9.
42. Van Doorn L. J. / van Doorn L. J. [et al.] Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. // *Gastroenterology*. 1998; Vol. 115: P. 58–66.
43. Van Nhieu G.T. / G.T. Van Nhieu [et al.] *Helicobacter pylori* type IV secretion apparatus exploits b1 integrin in a novel RGD-independent manner // *PLOS Pathogens* Vol. 5 (2009) e1000684.
44. Venter J. C. / J. C. Venter [et al.] The sequence of the human genome // *Science*. 2001; Vol. 291: P. 1304–1351.
45. Venter J. C., Beard A. / J. Craig Venter the biologist who led the for-profit effort to sequence the human genome shares his thoughts on commercializing science. // *Harvard Business Review*. 2014 Sep; Vol. 92 (9): P. 132.
46. Wang A. Y., Peura D. A. / The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* Vol. 21 (2011): P. 613–635.
47. Wang Li-Li / Li-Li Wang [et al.] / Participation of microbiota in the development of gastric cancer // *World Journal of Gastroenterology* // 2014 May 7; Vol. 20 (17): P. 4948–4952.
48. Xu J., Czinn S. J., Blanchard T. G. / Maintenance of *Helicobacter pylori* cultures in agar slabs. // *Helicobacter*. 2010; Vol. 15: P. 477–480.
49. Yoshio Yamaoka, Muhammad Miftahussurur / Expert Review of Gastroenterology and Hepatology // *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease 2015; Vol. 9 (12): P. 1535–1547.
50. Zhang Yang / Yang Zhang [et al.] / Genome-wide DNA methylation profiles altered by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa and blood leukocyte DNA // *Oncotarget* 2016 Jun Vol. 14; 7(24): P. 37132–37144.

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****УДК 616.6-053.2-007-089.5  
ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ***А. М. Карамышев<sup>1</sup>, Г. В. Илюкевич<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup> Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** провести сравнительную оценку эффективности различных методик сочетанной анестезии у детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы (ВПРМПС) путем анализа изменений интегративных показателей гемодинамики.

**Материалы и методы.** 116 пациентов были разделены на 3 клинические группы в зависимости от вида анестезиологического пособия. В 1-й группе (40 пациентов) операции выполнялись под многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезией, во 2-й группе (42 пациента) — под общей ингаляционной анестезией в сочетании с каудальной блокадой раствором местного анестетика, в 3-й группе (34 пациента) — под общей ингаляционной анестезией с каудальной блокадой комбинацией раствора местного анестетика и адьюванта. Проведен расчет интегративных коэффициентов гемодинамики (К-1 и К-2) на 8 этапах периоперационного наблюдения при различных видах анестезии.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые отличия в изучаемых показателях гемодинамики на отдельных этапах периоперационного периода, соответствующих началу операции и ее максимальной травматичности в обеих клинических группах, что является аргументом в пользу более эффективной блокады проведения болевой чувствительности при использовании каудальной анестезии. Методика сочетанной анестезии с применением комбинации растворов местного анестетика и адьюванта при оперативных вмешательствах по коррекции ВПРМПС у детей оказалась более эффективной и адекватной, о чем свидетельствовали изучаемые интегративные показатели гемодинамики.

**Ключевые слова:** анестезия у детей, регионарная анестезия, каудальная анестезия, стресс-ответ, интегративные коэффициенты гемодинамики.

**SELECTION OF AN ANESTHESIA TECHNIQUE IN SURGICAL OPERATIONS  
OF CONGENITAL DISORDERS OF THE URINOGENITAL SYSTEM IN CHILDREN***A. M. Karamyshev<sup>1</sup>, G. V. Iliukevich<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Gomel State Medical University,  
Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,  
Minsk, Republic of Belarus

**Objective:** to carry out comparative assessment of effectiveness of different techniques of combined anesthesia in surgical correction of congenital disorders of the urinogenital system by means of the analysis of changes of integrative hemodynamic parameters.

**Material and methods.** 116 patients were divided into 3 clinical groups depending on the type of anesthetic aid. In the first group (40 patients), surgeries were performed under multicomponent balanced inhalation anesthesia, in the second group (42 patients) — under common inhalation anesthesia in combination with caudal blockade with solution of local anesthetic and patients of the third group (34 patients) were operated under common inhalation anesthesia with caudal blockade with solution of local anesthetic and an adjuvant. The calculation of the integrative hemodynamic parameters at 8 surgery stages (K-1 and K-2) was made for different techniques of anesthesia.

**Results.** We have revealed statistically significant differences in the studied parameters of hemodynamics at certain stages of the perioperational period corresponding to the beginning of the surgery and its most traumatic stage in both the clinical groups, which reasoned in favor of more efficient blockade of painful sensitivity in the application of caudal analgesia. The technique of combined anesthesia with application of the combination of local anesthetic solutions and an adjuvant during surgical correction of congenital disorder of the urinogenital system in children has appeared to be the most efficient and adequate, which has been indicated by the studied hemodynamic parameters.

**Key words:** anesthesia in children, regional anesthesia, caudal anesthesia, stress response, hemodynamic parameters.

### **Введение**

Афферентная болевая импульсация, исходящая из операционной раны и достигающая супраспинальных структур центральной нервной системы, является основной причиной развития у оперируемых пациентов ряда эндокринных и метаболических изменений, активации симпатoadреналовой системы, системного воспаления, гемостаза, сопровождающих любое оперативное вмешательство. Данные изменения, происходящие в организме пациента, объединяются в общее понятие «хирургический стресс-ответ», выраженность которого определяется, с одной стороны, травматичностью операции и адекватностью периоперационного анестезиологического пособия — с другой [1, 2]. Учитывая вышеизложенное, выбор метода анестезии (общей и/или регионарной), обеспечивающего полноценную ноцицептивную защиту пациента от хирургического стресс-ответа, является весьма актуальной проблемой современной анестезиологии. И хотя в настоящее время в клинической практике утвердилось небезосновательное мнение о том, что безопасность регионарного обезболивания значительно выше общей анестезии, а квалифицированное применение регионарных блокад расширяет диапазон возможностей анестезиолога в проведении оптимального анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств, по ряду объективных и субъективных причин их используют у детей реже, чем у взрослых [3]. Концепция сочетанной анестезии позиционирует регионарные методы не как альтернативу общей анестезии, а как анальгетический компонент последней, что особенно важно в педиатрической практике. На сегодняшний день каудальная анестезия является именно таким методом, позволяющим значительно уменьшить концентрацию и дозы анестетиков и наркотических анальгетиков, а также пролонгировать послеоперационное обезболивание [4, 5].

При использовании того или иного вида анестезиологического пособия встает вопрос необходимости контроля ее адекватности. Из используемых в настоящее время методов оценки адекватности анестезии наиболее простым и воспроизводимым является динамика изменения основных показателей гемодинамики. Систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее артериальное давление находятся в определенном отношении друг к другу, их количественные изменения взаимозависимы, определяя оптимальное или нарушенное состояние всей системы гомеостаза [6].

### **Цель исследования**

Провести сравнительную оценку эффективности различных методик сочетанной ане-

стезии у детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы путем анализа изменений интегративных показателей гемодинамики.

### **Материалы и методы**

Нами проведено проспективное, рандомизированное исследование, на которое было получено положительное заключение комитета по этике Гомельского государственного медицинского университета. Выполнен анализ течения анестезий у 116 пациентов, оперированных по поводу ВПРМПС в отделении урологии Гомельской областной клинической больницы за период с 2015 по 2017 год. Критериями включения были: возраст детей от 4 мес. до 10 лет, наличие показаний к проведению радикального хирургического лечения по поводу коррекции ВПРМПС, подписанное информированное согласие родителей ребенка на проведение конкретного вида анестезиологического обеспечения, физический статус пациентов по ASA 1-2, вес ребенка до 40 кг. Критерии исключения: наличие грубой неврологической симптоматики, септического состояния у пациента до проведения анестезии, инфекция в месте планируемой пункции при проведении регионарной анестезии, аллергические реакции в анамнезе на лекарственные средства для общей и регионарной анестезии, тромбоцитопения.

Пациенты госпитализировались в стационар накануне операции со стандартным объемом обследования согласно протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ МЗ РБ от 08.06.2011 г. № 615 «Об утверждении клинического протокола анестезиологического обеспечения»).

Все пациенты при оценке операционно-анестезиологического риска по классификации AAA относились к I–II классу, по шкале ASA (классификация физического состояния) — I–II классу. В зависимости от вида используемой анестезии пациенты были разделены на три клинические группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов (медиана возраста (Me [25; 75 %]) составила 3 года (2,0; 6,0), медиана массы тела — 15 кг (13,0; 20,0), медиана роста — 101,0 см (96,0; 122,0), которым оперативные вмешательства выполнены под многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезией с искусственной вентиляцией легких (МСИА), во 2-ю группу — 42 пациента (медиана возраста (Me [25; 75 %]) составила 2 года (2,0; 5,0), медиана массы тела — 14 кг (13,0; 21,0), медиана роста — 98,0 см (90,5; 120,0)), оперированных под общей ингаляционной анестезией в сочетании с каудальной блокадой 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела (ОА + КБ), и в 3-ю группу — 34 пациента (ме-

диана возраста (Ме [25; 75 %]) составила 4 года (2,0; 5,0), медиана массы тела — 17 кг (14,0; 23,0), медиана роста — 105,5 см (93,0; 120,0), оперированных под общей ингаляционной анестезией с каудальной блокадой 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела и адьюванта 0,1 % раствора морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг массы тела (ОА + КБМС). Пациентам трех клинических групп выполнялись такие оперативные вмешательства, как пластика лоханочно-мочеточникового сегмента, антирефлюксная пересадка мочеточников, формирование уретры, низведение яичек и удаление гидроцеле, при декомпенсированных пороках развития проводилась нефрэктомия.

Статистически значимых антропометрических различий в подгруппах не выявлено ( $p > 0,05$ , критерий Крускала-Уоллисса).

Методика анестезиологического пособия различалась между группами и включала следующие компоненты: премедикация: атропин 0,1 % в дозе 0,01 мг/кг, внутримышечно за 30 минут до операции; ингаляционная индукция анестезии севофлюраном в дозе 8 об% и смеси закиси азота с кислородом (0,5/0,5) с потоком свежего газа через лицевую маску, превышающим минутный объем дыхания пациента (МОД), далее выполнялась установка ларингеальной маски (ЛМ) либо после введения фентанила в дозе 2 мкг/кг и тракриума в дозе 0,5 мг/кг выполнялась интубация трахеи. Подбор ЛМ и эндотрахеальной трубки (ЭТ) осуществлялся по массе тела и возрасту [7].

После обеспечения проходимости верхних дыхательных путей у пациентов 1-й группы поддержание анестезии обеспечивалось смесью закиси азота с кислородом (0,6/0,4) в сочетании с севофлюраном (МАК 1,5–1,8), а во 2-й и 3-й группах — ингаляцией кислородно-воздушной смесью (0,4/0,6) в сочетании с севофлюраном (МАК 0,8–1,0). При необходимости миорелаксации применялся атракуриум. Респираторная поддержка в режиме спонтанного дыхания либо в режиме PCV выполнялась наркозно-дыхательным аппаратом «Primus». С целью интраоперационного обезболивания применялось: внутривенное введение фентанила в группе 1, в группе 2 — каудальная блокада 0,25% раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг по стандартной методике, а в группе 3 — каудальная блокада 0,25 % раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг и адьюванта отечественного производства морфин спинал 0,1 % в дозе 0,02 мг/кг. На данную методику анестезии получена приоритетная справка (№ а 20170037 от 07.02.2017 г.).

Интраоперационный мониторинг состояния пациента включал электрокардиографию, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсокси-

метрию, термометрию, контроль газового состава (концентрации кислорода, закиси азота, ингаляционного анестетика) во вдыхаемой и выдыхаемой смеси, определение минимальной альвеолярной концентрации ингаляционного анестетика (МАК), концентрации углекислоты на вдохе и выдохе. Нами также производилась регистрация параметров вентиляции: дыхательного объема, минутного объема дыхания, пикового давления на вдохе (Pmax), сопротивления дыхательных путей, комплайнса. Для оценки уровня глубины анестезии контролировали биспектральный индекс (BIS). С учетом всех вышеперечисленных параметров оценивали адекватность течения анестезии.

Всем пациентам удаление ЛМ либо ЭТ (при наличии показаний) проводилось на операционном столе, далее пациенты 1-й и 2-й группы переводились в профильное отделение урологии, а пациенты 3-й группы поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации, где наблюдались в течение не менее 1 суток послеоперационного периода.

Обезболивание в послеоперационном периоде осуществлялось ненаркотическими и/или наркотическими анальгетиками.

Качество и длительность послеоперационного обезболивания оценивали по поведенческой шкале CHEOPS (P. Mitchell, 1999) [8] в раннем послеоперационном периоде у детей от 0 до 4 лет и по визуально-аналоговой шкале Вонга-Бейкера — у детей старше 4 лет.

Измерение артериального давления проводилось автоматически кардиомонитором «Infinity Delta» (Германия) по общепринятым правилам на следующих этапах периоперационного периода: до индукции анестезии (1-й этап), индукция анестезии (2), установка ЛМ либо ЭТ (3), начало операции (4), максимально травматичный этап операции (5), окончание операции (6), удаление воздуховода (7), ранний послеоперационный период (8).

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ «Statistica», 8,0 и «Microsoft Excel» для Windows, 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95 %. Отличия считались достоверными при  $p < 0,05$ . В случаях, когда распределение не соответствовало нормальному, для проверки нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения трех независимых групп использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллисса и критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения двух зависимых групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Причинами изменений интегративных показателей гемодинамики в детской анестезиологической практике могут быть стресс, пережитый при отлучении от родителя, недостаточный уровень анестезиологической защиты от хирургического стресс-ответа, физиологические составляющие вида анестезии, такие как ответ на стимуляцию рефлексогенных зон при обеспечении проходимости верхних дыхательных путей, блокада симпатического ствола, угнетение сердечного выброса и сосудистого тонуса препаратами для ингаляционной анестезии и многое другое.

Для оценки влияния трех различных методик анестезиологического пособия при коррекции ВПРМПС у детей на системную гемодинамику мы использовали сравнительный анализ динамики интегративных показателей: среднего АД, коэффициентов артериального давления К-1 и К-2 — как важных показателей адекватности проводимой анестезиологической защиты и органной перфузии.

Среднее АД рассчитывалось по формуле  $(\text{АД пульс} / 3) + \text{АД диаст.}$  [7]. Динамика изменения данного показателя гемодинамики на фоне применяемых нами методов анестезии у пациентов трех клинических групп на этапах периоперационного периода представлена на рисунке 1.

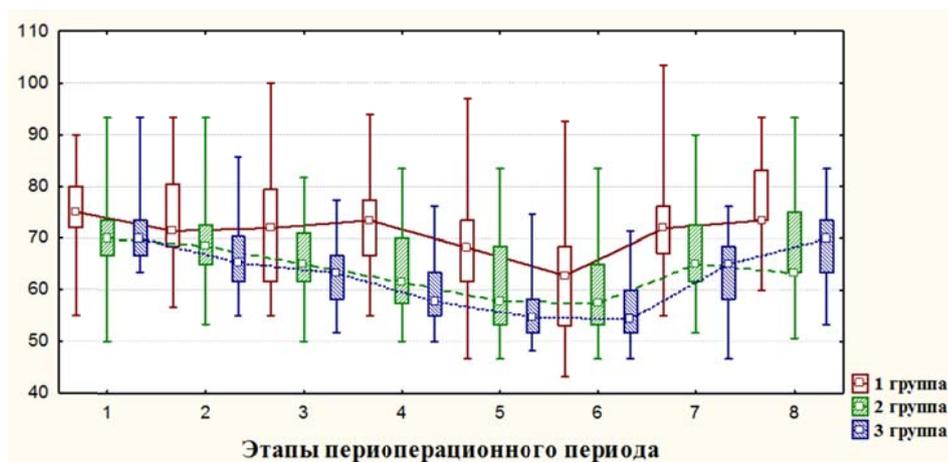


Рисунок 1 — Динамика изменений показателя АД сред. (Ме 25%; 75% интерквартильный интервал) у пациентов трех клинических групп

При анализе изменений среднего АД у пациентов 1-й клинической группы выявлены статистически значимые отличия на 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, 7-м и 8-м этапах операции, как и предполагалось, в сторону более низких значений сравниваемых показателей во 2-й и 3-й группах по отношению к 1-й ( $p < 0,016$ ). Это можно объяснить с позиции необходимости интубировать трахею и применять миорелаксацию пациентам 1-й группы чаще, а это вызывает дополнительную стимуляцию симпатoadреналовой системы. На остальных этапах эти показатели гемодинамики статистически значимо не отличались (критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений ( $p > 0,016$ )). Кроме того, статистически значимые отличия выявлены на 4-м и 5-м этапе анестезии при сравнении 2-й и 3-й группы, что может быть обусловлено выраженной блокадой болевой импульсации и эфферентной опиоидной модуляцией на уровне задних рогов спинного мозга.

Для интегративной оценки артериального давления в качестве критериев адекватности анестезии нами впервые при проведении сочетанной анестезии у детей были рассчитаны следующие коэффициенты: К-1, представляю-

щий отношение систолического артериального давления к диастолическому артериальному давлению, и К-2, представляющий отношение диастолического артериального давления к пульсовому артериальному давлению, за норму приняты следующие значения:  $1,66 \pm 0,17$  (1,49–1,85) ед. — для К-1 и  $1,62 \pm 0,49$  (1,11–2,09) ед. — для К-2 [6, 9]. Полученные данные динамики К-1 и К-2 у пациентов исследуемых групп по этапам периоперационного наблюдения представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

При проведении сравнительного анализа между группами выявлены статистически значимые различия на 4-м, 5-м и 6-м этапах анестезии при сравнении с 3-й группой, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, ( $p < 0,016$ ). Это может быть объяснено как с позиции блокады афферентной ноцицептивной импульсации и симпатолитизиса, так и с позиции эфферентной опиоидной модуляции на уровне задних рогов спинного мозга. В результате комбинированной блокады ноцицепции происходит выраженное действие на резистивные сосуды ребенка, снижение преднагрузки и постнагрузки на сердце, а также выраженное и пролонгированное обезболивание [10].

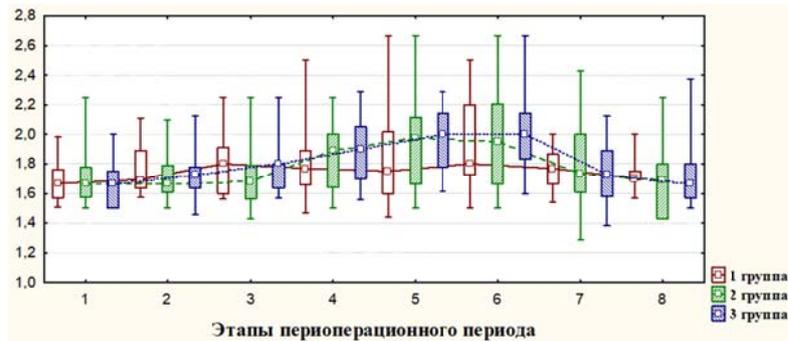


Рисунок 2 — Динамика изменений показателя К-1 (Ме 25 %; 75 % интерквартильный интервал) у пациентов трех исследуемых групп

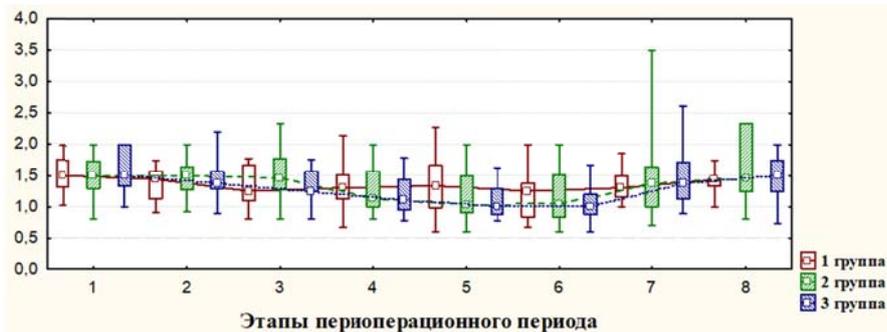


Рисунок 3 — Динамика изменений показателя К-2 (Ме 25 %; 75 % интерквартильный интервал) у пациентов трех исследуемых групп

Путем сравнительного анализа, поэтапной динамики показателей К-1 и К-2 в течение анестезиологического пособия нами выявлены статистически значимые отличия на 4-м, 5-м и 6-м этапах анестезии относительно исходных показателей во 2-й и 3-й группах, свидетельствующие о более эффективном обезболивании, критерий Вилкоксона ( $p < 0,05$ ) (рисунки 2 и 3).

#### Заключение

Данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность методики сочетанной анестезии с применением комбинации растворов местного анестетика и адъюванта морфин спинал 0,1 % в дозе 0,02 мг/кг при оперативных вмешательствах по коррекции ВПРМПС у детей.

Оценка интегративных показателей гемодинамики и, соответственно, выраженности гемодинамического звена хирургического стресс-ответа в условиях различных методик анестезии (поэтапная динамика показателей гемодинамики) свидетельствует о более выраженной активации симпатoadреналовой системы в условиях многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезии, чем при сочетанной общей ингаляционной анестезии и каудальной блокады. Выявленные статистически значимые различия исследуемых интегративных показателей на максимально травматичном этапе операции, в пользу методики сочетанной анестезии с применением комбинации растворов местного анестетика и адъюванта морфин спи-

нал 0,1 % в дозе 0,02 мг/кг предполагают более мощную блокаду симпатoadреналовой системы при использовании данной методики в сравнении с сочетанной анестезией раствором местного анестетика.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Овечкин, А. М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2012. — Т. 6, № 1. — С. 32–40.
2. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative patophysiology and rehabilitation // H. Kehlet // British Journal of Anaesthesia. — 1997. — Vol. 78, № 5. — P. 606–617.
3. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care / P. F. White [et al] // Anesthesia & Analgesia. — 2007. — Vol. 104, № 6. — P. 1380–1396.
4. Caudal anaesthesia under sedation: a prospective analysis of 512 infants and children / L. Brenner [et al.] // British Journal of Anaesthesia. — 2010. — Vol. 104, № 6. — P. 751–755.
5. Заболотский, Д. В. Ребенок и регионарная анестезия — зачем? куда? и как? / Д. В. Заболотский, В. А. Корячкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2016. — Т. 10, № 4. — С. 243–253.
6. Способ оценки адекватности эндотрахеальной ингаляционной анестезии пат. 16597 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/02 / А. В. Марочков; С. А. Точило; Д. А. Жилинский; заявитель: А. В. Марочков; С. А. Точило; Д. А. Жилинский; № а 20100113; заявл. 29.01.2010; опубл. 30.08.2011 // афицыйны бюл. / нац. центр інтэлектуал. уласнасці. — 2011.
7. Курек, В. В. Детская анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия / В. В. Курек, А. Е. Кулагин // Практическое руководство. — М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011. — 992 с.
8. Mitchell, P. Understanding a young child's pain / P. Mitchell // The Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9191. — P. 1708.
9. Марочков, А. В. Интегративный показатель состояния артериального давления при многокомпонентной ингаляционной анестезии / А. В. Марочков; С. А. Точило; Д. А. Жилинский // Журнал ГрГМУ. — 2010. — № 3. — С. 36–38.
10. Рафмелл, Дж. Р. Регионарная анестезия. Самое необходимое в анестезиологии / Дж. Р. Рафмелл, Дж. М. Нил, К. М. Вискоули. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 274 с.

Поступила 29.11.2017

УДК 616.831-005.1:616.839

## ВЕГЕТАТИВНЫЕ СООТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ

Н. В. Галиновская

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** определить отличительные особенности состояния вегетативной нервной системы (ВНС) как первого звена стресс-реализующей системы у пациентов с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения (проходящими нарушениями мозгового кровообращения и инфарктом мозга (ИМ) в острейшем периоде.

**Методы.** Проведено обследование 51 пациента с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 25 — с церебральным гипертоническим кризом (ЦГК), 71 — с лакунарным ИМ, 10 волонтеров. Всем пациентам кроме стандартных обследований были определены параметры variability сердечного ритма (ВСР), включавшего среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), мода интервалов RR (Мо), амплитуда моды (АМо), на основании которых вычислялись индекс напряжения, коэффициент реактивности, индекс вегетативного равновесия (ИВР) и вегетативный показатель ритма (ВПР). С показателями ВСР проведен корреляционный, линейный и нелинейный регрессионный анализ.

**Результаты.** Было определено неблагоприятное влияние симпатического (АМо;  $r = 0,42$ ;  $p = 0,006$ ) и благоприятное — парасимпатического тонууса ВНС на выраженность клинических проявлений при ТИА ( $\Delta X$ ,  $r = 0,66$ ;  $p = 0,026$ ). У пациентов с ЦГК выявлена обратная зависимость: (АМо;  $r = -0,48$ ;  $p = 0,026$ ) и ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ). В группе с ИМ отмечено неблагоприятное влияние нарастания парасимпатикотонии по окончании первой декады (pNN50,  $r = -0,72$ ;  $p = 0,028$ ). В группе лиц с быстрым восстановлением неврологического дефицита (ЦГК, ТИА, ЛИ) имела место отрицательная зависимость АМо/Мо. Для лиц с ИМ любого варианта выявлена положительная связь  $\Delta X$ /Мо. При выделении группы пациентов с ИМ молодого возраста определенные закономерности подтверждались, а сохранение положительного соотношения ( $\Delta X$ /Мо) по окончании лечения имело место только у лиц с большим очагом ИМ.

**Заключение.** Ключевым различием вегетативного статуса у пациентов с ТИА от группы с ИМ является преобладание активности симпатического отдела ВНС с нарастанием парасимпатикотонии при нагрузке. Для лиц с ИМ независимо от размера значимым являлось увеличение активности парасимпатического звена ВНС в ответ на повышение гуморального влияния.

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, инфаркт мозга, вегетативная нервная система.

## VEGETATIVE RELATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF DISTURBANCES OF CEREBRAL CIRCULATION IN THE MOST ACUTE PERIOD

N. V. Galinovskaya

Gomel State Medical University,  
Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to determine the distinguishing features of the ANS state as the first link of the stress-realizing system in patients with various forms of acute disturbances of cerebral circulation (passing infringements of cerebral circulation and stroke) in the most acute period.

**Methods.** 51 patients with transient ischemic attack (TIA), 25 with cerebral hypertensive crisis (CHC), 71 with lacunar stroke (LS), and 10 volunteers were examined. Besides the standard examinations, the heart rate variability (HRV) parameters, including the standard deviation of consecutive RR intervals (SDNN), percentage of the number of pairs of consecutive RR-intervals differing by more than 50 ms during the recording period (pNN50), mode of intervals RR (Mo), amplitude of the mode (AMO) were tested in all the patients. On the basis of the above parameters the stress index, the reactivity coefficient, the vegetative equilibrium index (IER) and the vegetative index of the rhythm (VIR) were calculated. The correlation, linear, and nonlinear regression analysis of the HRV parameters was performed.

**Results.** A negative effect of the sympathetic tone (AMO,  $r = 0.42$ ,  $p = 0.006$ ) and a favorable effect of the parasympathetic tone of the ANS on severity of clinical manifestations in TIA ( $\Delta X$ ,  $r = 0.66$ ,  $p = 0.026$ ) were determined. The patients with CHC found an inverse relation: (AMO;  $r = -0.48$ ;  $p = 0.026$ ) and ( $r = 0.55$ ,  $p = 0.009$ ). The group with stroke revealed a negative effect of growing parasympathycotony after the end of the first decade (pNN50,  $r = -0.72$ ,  $p = 0.028$ ). In the group of patients with rapid recovery of the neurological deficit (CHC, TIA, LI) there was a negative AMO / Mo dependence. The patients with all variants of stroke detected a positive relation of  $\Delta X$  / Mo. In the isolation of a group of young patients with stroke, certain patterns were confirmed, and the positive ratio ( $\Delta X$  / Mo) at the end of the treatment preserved only in patients with a large site of stroke affection.

**Conclusion.** The key difference of the vegetative status of the patients with TIA from the stroke group is predominance of activity of the sympathetic ANS segment with an increase of parasympathycotony in exercise. The stroke patients irrespective of the size showed an increase in activity of the parasympathetic link of the ANS in response to an increase in the humoral effect.

**Key words:** transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, stroke, vegetative nervous system.

### **Введение**

Согласно теории нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции, детально описанной профессором Н. В. Казаковым [1], первым звеном организма человека, реагирующего на любое воздействие, является вегетативная нервная система (ВНС). Изменения в ее состоянии наблюдаются спустя несколько секунд и определяют направление и объем включения последующих звеньев. На базовое состояние ВНС до момента внешнего или внутреннего воздействия могут оказывать влияние многочисленные факторы, в том числе возраст [2], психологический статус, наличие сопутствующих заболеваний [3, 4].

Изучению состояния ВНС при острых нарушениях мозгового кровообращения посвящено большое количество исследований [3, 5, 6, 7]. Было показано отличие вегетативного статуса при различных формах острых нарушений мозгового кровообращения в виде преобладания активности симпатического отдела ВНС и снижения деятельности парасимпатического в случае преходящих нарушений мозгового кровообращения [3], снижение симпатикотонии при возникновении инфаркта мозга (ИМ) размером менее 15 мм (лакунарного инсульта — ЛИ) и повышение участия обоих звеньев при размере ИМ более 15 мм (большой инфаркт мозга — БИ) [3]. Имела место также зависимость состояния ВНС от локализации ишемии головного мозга при ИМ [7] и ПНМК [3], а также дальнейшего течения заболевания [5, 6, 7]. Однако при этом остаются не до конца понятными механизмы формирования различного статуса ВНС у пациентов с конкретными формами ишемии головного мозга, не определены взаимодействия отдельных звеньев. Между тем понимание вышеуказанных различий будет способствовать выявлению патогенетических особенностей в протекании ишемического каскада в случаях незавершенной и завершенной ишемии головного мозга, а это, в свою очередь, укажет направления проведения первичной профилактики ИМ.

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) представляют собой остро возникший очаговый, общемозговой или смешанный неврологический дефицит сосудистого генеза или региональную ишемию с длительностью существования не более 24 часов без очевидных признаков ИМ по данным нейровизуализации [8], к которым относят транзиторную ишемическую атаку (ТИА) — формы ПНМК с

преимущественно очаговыми симптомами, и ЦГК — клиническую категорию с более выраженными общемозговыми проявлениями на фоне повышения артериального давления свыше 180–200 мм рт. ст., при срыве ауторегуляции мозгового кровообращения у ее верхней границы, что приводит к увеличению количества крови в сосудах микроциркуляторного русла, к вазогенному отеку мозга [8–12]. При полной обратимости неврологического дефицита у 4–8 % пациентов, перенесших ПНМК, в течение месяца развивается ИМ; в течение 5 лет уже 30 % имеют стойкий дефект [8–12].

### **Цель исследования:**

Определить отличительные особенности состояния ВНС как первого звена стресс-реализующей системы у пациентов с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения (ПНМК и ИМ) в острейшем периоде.

### **Материал и методы**

Исследование проводилось на базе I неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ» за период 2013–2017 гг. Было обследовано 156 человек: 51 пациент с ТИА (31 женщина и 20 мужчин, средний возраст  $62,6 \pm 1,6$  года), 25 — с ЦГК (15 женщин и 10 мужчин;  $60,5 \pm 2,5$  года), 71 пациент с ЛИ (38 женщин и 33 мужчины; средний возраст  $58,4 \pm 1,2$  года) и 25 пациентов с БИ (11 женщин и 14 мужчин; средний возраст  $51,1 \pm 3,3$  года). Контрольную группу составили 10 волонтеров (6 женщин и 4 мужчины в возрасте  $56,5 \pm 5,4$  года). Все группы пациентов проходили клиническое обследование согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний Республики Беларусь [13]. Для контроля вегетативных соотношений в группе лиц с ИМ до 45 лет использовались данные контрольной группы соответствующего возраста. Эту группу составили 18 здоровых волонтеров (средний возраст 33 (27; 38) года; 6 мужчин и 12 женщин).

При проведении исследования у его участников было получено информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Неврологический дефицит у пациентов с ИМ был оценен посредством шкалы инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS): тяжесть неврологического дефицита на 1-е сутки у пациентов с ЛИ составила 5,6 (2; 17) балла; на 10–12-е сутки — 2,4 (0; 14) балла. В группе с БИ оценка по шкале NIHSS при поступ-

лении равнялась 13 (5; 23) баллам, в конце первой декады — 6 (0; 27) баллам.

Пациенты с ТИА предъявляли жалобы на слабость в конечностях (55 %, 28 чел.), головную боль (41 %, 21 чел.), нарушение речи (41 %, 21 чел.); головокружение (37 %, 19 чел.). При поступлении были выявлены: гемипарез (55 %, 28 чел.), асимметрия глубоких рефлексов (78 %, 40 чел.) и симптом Бабинского (82 %, 42 чел.); нарушение речи (12 %, 6 чел.); неустойчивость в позе Ромберга (63 %, 32 чел.), гемигипестезия (33 %, 17 чел.). Оценка по шкале 90-дневного

риска ИМ по шкале ABCD<sup>2</sup> составила 4 (3; 5,3) балла и соответствовала средней вероятности. Лица с ЦГК жаловались на головную боль (60 %, 15 чел.), слабость в конечностях (40 %, 10 чел.). Объективно было выявлено: легкий гемипарез (40 %, 10 чел.), статокINETические нарушения (68 %, 17 чел.), пирамидные знаки с одной стороны (32 %, 7 чел.).

Сопутствующие заболевания представлены в таблице 1. У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Таблица 1 — Сопутствующие заболевания у пациентов с ПНМК

Сопутствующие заболевания	Клиническая форма (n, чел.), %			
	ТИА, n = 58	ЦГК, n = 25	ЛИ, n = 19	БИ, n = 25
ИМ или ТИА в анамнезе	27 % (14)	28 % (7)	5 % (1)	20 % (2)
Артериальная гипертензия I–II степени	37 % (19)	32 % (8)	21 % (4)	20 % (5)
Артериальная гипертензия III степени	43 % (22)	64 % (16)	58 % (11)	40 % (10)
Ишемическая болезнь сердца	69 % (35)	48 % (12)	21 % (4)	28 % (7)
Инфаркт миокарда	10 % (5)	—	11 % (2)	—
Сахарный диабет	—	8 % (2)	11 % (2)	4 % (1)
Мерцательная аритмия	20 % (10)	4 % (1)	—	—
Дисциркуляторная энцефалопатия	31 % (16)	16 % (4)	11 % (2)	21 % (4)
Патология щитовидной железы	6 % (3)	28 % (7)	12 % (3)	21 % (4)
Язвенная болезнь, хронический гастрит	2 % (1)	16 % (4)	6 % (4)	21 % (4)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	6 % (3)	8 % (2)	11 % (7)	16 % (3)
Неврологические проявления остеохондроза	8 % (4)	8 % (2)	11 % (2)	16 % (3)

Для определения состояния ВНС всем пациентам в 1–2-е и 10–12-е сутки от дебюта ишемии головного мозга, а волонтерам — однократно, в состоянии спокойного бодрствования, в положении «лежа на спине», после 10-минутной адаптации, натошак или через 1,5–2 ч после еды выполнялся анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) посредством регистрации его параметров на программно-аппаратном электрокардиографическом комплексе «FUCUDA Kardio-MAX-7202» с функцией оценки показателей RR-тренда [3, 4, 14, 15]. Непрерывная запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении с регистрацией кардиоциклов осуществлялась в течение 5 минут [15], артефакты и экстрасистолы исключались автоматически. Из анализа исключались данные лиц с нарушением сердечного ритма (постоянная или переходящая мерцательная аритмия, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма), а также пациентов, в схему лечения которых были включены лекарственные средства группы β-блокаторов [3, 4, 15]. Для оценки вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности проводилась пассивная ортостатическая проба в виде подъема головного конца функциональной кровати на 60° [3, 15]. Волонтерам контрольных групп запись проводилась в кабинете отделения функциональной диагностики.

На основе полученных серий интервалов были вычислены следующие показатели [3, 4, 14, 15]:

— среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, который отражает общий тонус ВНС и зависит от влияния на синусовый узел ее центральных и периферических отделов. Уменьшение данного показателя свидетельствует о росте симпатического влияния и подавлении активности автономного контура;

— процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % — рассматривается как степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;

— мода длительности интервалов RR (Mo), мс — наиболее часто встречающееся значение R-R, отражает степень гуморальных влияний;

— амплитуда моды (AMo), % — доля RR-интервалов анализируемого ряда, соответствующих значению моды; показатель активности симпатического звена регуляции, увеличение значений которого свидетельствует о ригидности сердечного ритма;

— вариационный размах (ΔX), мс — равен разности между длительностью наибольшего и наименьшего R-R-интервала, параметр активности парасимпатической нервной системы.

На основании полученных данных для определения вегетативного тонуса вычисляли индекс напряжения (IN) (или стресс-индекс) (формула 1):

$$IN = AMo/2 \Delta X \cdot Mo, \quad (1)$$

где: IN — индекс напряжения;  
 AMo — амплитуда моды;  
 ΔX — вариационный размах;  
 Mo — мода.

Стресс-индекс отражает степень напряжения регуляторных систем и централизации управления сердечным ритмом, а также выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим.

Для оценки вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности использовали коэффициент реактивности (kR) (формула 2):

$$kR = IN_2/IN_1, \quad (2)$$

где: IN<sub>2</sub> — индекс напряжения во время проведения пассивной ортостатической пробы;  
 IN<sub>1</sub> — индекс напряжения при регистрации ВСП в покое.

Исходя из значений IN<sub>1</sub> и kR была дана качественная оценка вегетативного статуса организма (таблица 2).

Дополнительно вычисляли индекс вегетативного равновесия (ИВР) по формуле 3:

$$ИВР = AMo/\Delta X, \quad (3)$$

где ИВР — индекс вегетативного равновесия;  
 AMo — амплитуда моды, %,  
 ΔX — вариационный размах, мс.

Таблица 2 — Определение вегетативных тонуса и реактивности на основании полученных значений IN<sub>1</sub> и kR

Исходный IN	Вегетативная реактивность		
	нормальная	гиперсимпатикотоническая	асимпатикотоническая
IN <sub>1</sub> < 30 (ваготония)	1,1–3,0	> 3,0	< 1,1
IN <sub>1</sub> — 30–60 (эйтония)	1,0–2,5	> 2,5	< 1,0
IN <sub>1</sub> — 60–90 (эйтония)	0,9–1,8	> 1,8	< 0,9
IN <sub>1</sub> — 90–160 (симпатикотония)	0,7–1,5	> 1,5	< 0,7
IN <sub>1</sub> > 160 (гиперсимпатикотония)	0,5–1,2	> 1,2	< 0,5

ИВР используется для выявления соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Для определения парасимпатического сдвига ВСП рассчитывали вегетативный показатель ритма (ВПР) мс (формула 4):

$$ВПР = 1/(Mo \cdot \Delta X), \quad (4)$$

где ВПР — вегетативный показатель ритма;  
 Mo — мода, мс;  
 ΔX — вариационный размах, мс.

Полученный показатель позволяет характеризовать преобладание парасимпатического отдела ВНС [3, 4, 14, 15].

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica», 7.0. Полученные данные представлены в виде медианы и верхне-нижнего квартилей: Me (LQ-UQ). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Крускаллы-Уоллиса. Для определения прогностической значимости был использован метод логистического нелинейного регрессионного анализа [16]. Изображения построены с помощью файла R. Для уточнения соотношения параметров ВНС дополнительно использовался линейный регрессионный ана-

лиз с применением пакета ANOVA Фридмана, включенный в файл R.

### Результаты и обсуждение

Учитывая полученные нами ранее данные о несомненном участии ВНС в патогенезе определенной формы ишемии головного мозга [3], можно сделать вывод о несомненном участии ВНС в реализации протекания ишемического каскада в рамках реализации первого этапа нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции [3]. При этом было продемонстрировано, что особенности реагирования первого звена соотносятся с размером повреждения головного мозга и могут дополнить диагностический протокол.

Общепризнанным фактом является отсутствие параллельной зависимости между объемом повреждения вещества головного мозга и тяжестью возникшего неврологического дефицита [17]. Подобная ситуация может объясняться как особенностями строения головного мозга, различные отделы которого совместно ответственны за выполнение разных функций, так и топографией иннервации определенных функций. При этом локализация повреждения в одном и том же участке может проявляться различной степенью выраженности однотипных расстройств [17].

Учитывая вышесказанное, а также представленные в литературных источниках данные о различном вегетативном статусе у пациентов с ИМ в различных отделах головного мозга [73] и ТИА [3], далее нами был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена между отдельными параметрами ВНС и наиболее часто возникающими неврологическими проявлениями ишемии головного мозга.

У пациентов с ТИА преобладали очаговые неврологические симптомы в виде нестойкого гемипареза, гемигипестезии, односторонних пирамидных знаков. При проведении корреляционного анализа в этой группе была выявлена положительная корреляционная связь средней степени между выраженностью двигательных нарушений и показателями, характеризующими симпатический отдел ВНС: АМо<sub>1</sub> в покое на 1–2-е сутки от перенесенного ПНМК ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,006$ ) и после проведения пассивной ортостатической пробы (АМо<sub>2</sub>,  $r = 0,44$ ;  $p = 0,01$ ); ИН<sub>1</sub> до ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,018$ ) и после нагрузки (ИН<sub>2</sub>,  $r = 0,5$ ;  $p = 0,004$ ) при тех же условиях, а также — с ИВР<sub>2</sub>, определенным до (ИВР<sub>1</sub>,  $r = 0,29$ ;  $p = 0,065$ ) и после ортостаза,  $r = 0,52$ ;  $p = 0,002$ , что указывало на неблагоприятное влияние активности симпатического отдела ВНС на степень выраженности неврологического дефицита, что становилось наиболее очевидным в условиях нагрузочного тестирования. Отрицательная зависимость в группе пациентов с ТИА была установлена между тяжестью двигательного дефицита при первичном осмотре и общим уровнем функционирования ВНС в 1–2-е сутки (SDNN<sub>1</sub>;  $r = -0,3$ ;  $p = 0,08$ ) и после нагрузки (SDNN<sub>2</sub>,  $r = -0,46$ ;  $p = 0,007$ ); показателями, характеризующими активность парасимпатического звена ВНС, зарегистрированными после проведения ортостатической пробы: рNN50<sub>2</sub>,  $r = -0,4$ ;  $p = 0,002$ ; ΔX<sub>2</sub>,  $r = -0,45$ ;  $p = 0,01$ ; ВПР<sub>2</sub>,  $r = 0,38$ ;  $p = 0,03$ , что подтверждает литературные данные о протективной роли парасимпатикотонии при формировании ишемического повреждения головного мозга [6, 7] и сведения о протективной роли нарастания парасимпатических индексов в группах с редуцирующимся неврологическим дефицитом.

Также двигательные нарушения имели отрицательную зависимость средней степени от гуморального компонента регуляции функции ВНС, причем эта связь была определена только в состоянии покоя в 1–2-е сутки после ТИА (Мо<sub>1</sub>,  $r = -0,4$ ;  $p = 0,014$ ). Проведение ортостатической пробы нивелировало выявленную взаимосвязь, вероятно в связи с описанным нами ранее парадоксальным нарастанием при нагрузке активности парасимпатического отдела ВНС [3]. С тем же параметром была

определена корреляционная связь для выраженности атаксии и показателя сосудистого тонуса в покое (Мо<sub>1</sub>,  $r = 0,35$ ;  $p = 0,03$ ).

Наличие гемигипестезии, зафиксированной у пациентов с ТИА при поступлении и при проведении первичного неврологического осмотра, положительно коррелировало только с вегетативным показателем ритма, определенным после ортостатической пробы в 1–2-е сутки после ТИА (ВПР<sub>2</sub>,  $r = -0,44$ ;  $p = 0,03$ ).

Показатели клинического статуса также влияли на состояние вегетативного статуса при выписке пациентов с ТИА из инсульта стационара. Наличие в 1-е сутки ТИА симптома Бабинского, с одной стороны, отрицательно коррелировало с индексом вегетативного равновесия на 10–12-е сутки (ИВР<sub>1</sub>,  $r = -0,76$ ;  $p = 0,006$ ) и с вегетативным показателем ритма (ВПР<sub>1</sub>,  $r = -0,6$ ;  $p = 0,045$ ), ИН<sub>1</sub> в покое ( $r = -0,76$ ;  $p = 0,006$ ) и положительно — с парасимпатическим индексом рNN50<sub>1</sub>,  $r = 0,72$ ;  $p = 0,013$  и ΔX<sub>1</sub>,  $r = 0,66$ ;  $p = 0,026$ . В данном случае полученные корреляционные взаимосвязи могут объясняться нарастанием аутоиммунного компонента воспалительного процесса по истечении первой декады после перенесенного ТИА, тесно связанного, согласно литературным данным, с активностью парасимпатического звена ВНС [1]. Также отрицательно была связана анизорефлексия, выявленная во время первичного осмотра в 1-е сутки после ТИА, и ИВР — на 10–12-е сутки базисной терапии, определенный в покое (ИВР<sub>1</sub>,  $r = -0,58$ ;  $p = 0,06$ ) и после нагрузки в те же сроки (ИВР<sub>2</sub>,  $r = -0,82$ ;  $p = 0,007$ ), ВПР в покое (ВПР<sub>1</sub>,  $r = -0,65$ ;  $p = 0,03$ ) и после проведения второй ортостатической пробы (ВПР<sub>2</sub>,  $r = -0,7$ ;  $p = 0,025$ ), ИН<sub>2</sub>, ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,007$ ); положительно — с SDNN<sub>2</sub> после нагрузки ( $r = -0,7$ ;  $p = 0,025$ ), вариабельностью сердечного ритма до (ΔX<sub>1</sub>,  $r = 0,64$ ;  $p = 0,03$ ) и после ортостаза (ΔX<sub>2</sub>,  $r = 0,82$ ;  $p = 0,026$ ). Степень выраженности пареза при поступлении оказывала отрицательное влияние на гуморальную регуляцию тонуса ВНС в покое на 10–12-е сутки (Мо<sub>1</sub>,  $r = -0,64$ ;  $p = 0,007$ ). Найденные взаимоотношения объяснялись нами также, как и в предыдущем случае неблагоприятным влиянием дополнительного нарастания парасимпатикотонии.

Асимметрия оскала и речевые нарушения значимой зависимости с параметрами ВНС не имели.

Учитывая важную прогностическую значимость балла ABCD<sub>2</sub> [10, 12], используемой у пациентов с ТИА для определения вероятности повторного ИМ, отдельно нами была проанализирована связь между параметрами вегетативного статуса и баллом ABCD<sub>2</sub>, однако достоверных связей изучаемых параметров выявлено не было. Вероятно, подобную ситуа-

цию можно объяснить тем, что ВНС участвует в реализации наиболее ранних этапов ответа организма человека на стрессорное воздействие, а дальнейшие изменения ее параметров опосредованы направлением протекания вторичного воспалительного процесса, и таким образом могут оказывать влияние на исход ИМ [6].

Таким образом, определение клинико-вегетативных взаимоотношений у пациентов, перенесших ТИА, позволило определить тенденцию к неблагоприятному влиянию исходного высокого тонуса симпатического отдела ВНС на степень выраженности двигательных нарушений. Одновременно было продемонстрировано противоположное влияние на степень выраженности пареза парасимпатического отдела ВНС, влияние которого было наиболее значимым после нагрузочного тестирования, что подтверждало протективную роль нарастания парасимпатикотонии при нагрузке у лиц с преходящим неврологическим дефицитом, описанную ранее [3]. Выраженность неврологического дефицита, в свою очередь, могла иметь некоторую взаимосвязь с параметрами функционирования ВНС на 10–12-е сутки от момента возникновения ТИА. При этом наличие четко очерченных очаговых симптомов в 1–2-е сутки от начала заболевания сочеталось со снижением активности симпатического отдела ВНС при выписке из стационара и повышением в те же сроки влияния парасимпатического звена ВНС.

В отношении группы лиц с ЦГК были выявлены несколько иные взаимоотношения. В данной группе пациентов с ПНМК степень выраженности очаговых неврологических симптомов при поступлении была незначительной, определялось преобладание общемозговых симптомов в виде головной боли, тошноты и головокружения. В связи с незначительной выраженностью двигательных нарушений зависимости между ними и показателями, характеризующими вегетативный статус, выявлено не было. Асимметрия оскала при первичном осмотре положительно коррелировала с общим уровнем функционирования ВНС —  $SDNN_1$ ;  $r = 0,3$ ;  $p = 0,049$  и отрицательно — с активностью симпатического звена ВНС,  $AMo_1$  в покое ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,026$ ).

Положительный односторонний симптом Бабинского при поступлении был связан зависимостью средней степени с общим уровнем функционирования ВНС ( $SDNN_1$ ;  $r = 0,53$ ;  $p = 0,013$ ) и  $pNN50_1$  ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,009$ ). Отрицательная связь была выявлена для  $INH_1$  в покое при поступлении ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,034$ ).

С баллом прогностической шкалы ABCD<sub>2</sub>, использованной нами для определения прогноза повторного острого нарушения мозгового

кровообращения у пациентов с ЦГК, парадоксально коррелировал показатель функционирования парасимпатического отдела ВНС —  $pNN50_1$ , до нагрузки ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,032$ ). Наиболее частым клиническим проявлением у пациентов, перенесших ЦГК, были статокINETические нарушения. Степень их выраженности, определенная при поступлении в стационар, была связана только с параметрами вегетативного статуса на 10–12-е сутки. При этом, чем более значимой была исходная стволотомозжечковая симптоматика, тем меньше активировался симпатический отдел ВНС при нагрузочной пробе  $AMo_2$  после нагрузки ( $r = -0,8$ ;  $p = 0,027$ ),  $INH_2$  после нагрузки ( $r = -0,8$ ;  $p = 0,023$ ).

На вегетативный статус на 10–12-е сутки от ЦГК также влияла исходная асимметрия оскала, которая была отрицательно связана с общим уровнем функционирования ВНС ( $SDNN_1$ ;  $r = -0,76$ ;  $p = 0,028$ ) и активностью парасимпатического звена ( $pNN50_1$ ,  $r = -0,76$ ;  $p = 0,03$ ) и положительно с симпатическим индексом ( $INH_1$ ,  $r = 0,72$ ;  $p = 0,045$ ). Наличие симптома Бабинского при поступлении было положительно связано с уровнем гуморальной регуляцией деятельности ВНС на 10–12-е сутки в покое ( $Mo_1$ ,  $r = 0,78$ ;  $p = 0,02$ ) и после проведения ортостатической пробы ( $Mo_2$ ,  $r = 0,78$ ;  $p = 0,022$ ).

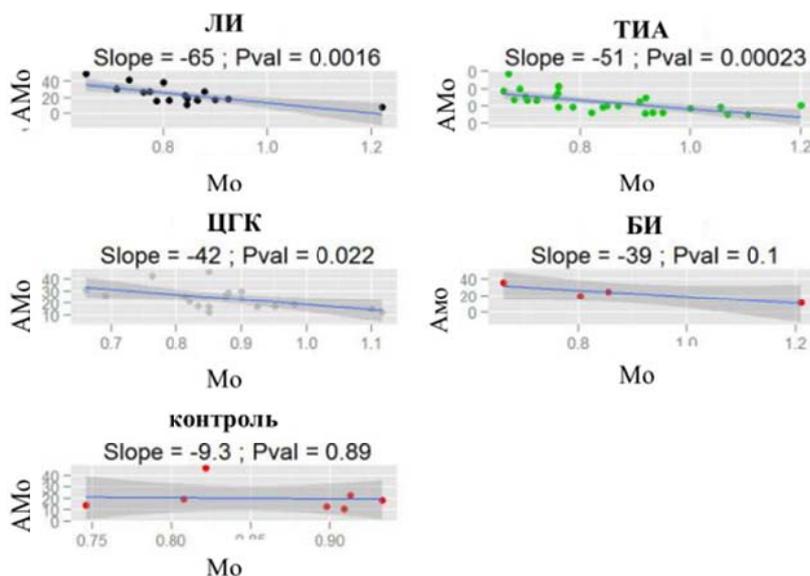
Таким образом, у пациентов с ЦГК влияние вегетативного статуса на выраженность неврологической симптоматики может трактоваться не столь очевидно, как для ТИА. Корреляционный анализ зависимости степени выраженности двигательных нарушений при возникновении ЦГК, с нашей точки зрения, существенного клинического значения не имел из-за их незначительных проявлений.

У пациентов с различным объемом ИМ корреляционная зависимость определялась только между баллом шкалы оценки степени тяжести ИМ (NIHSS) и параметрами вегетативного статуса. Связи между параметрами ВСП и баллом по шкале NIHSS при БИ и ЛИ на 1–2-е сутки выявлено не было. Однако у пациентов с БИ имела место отрицательная зависимость между NIHSS на 10–12-е сутки и общим уровнем функционирования ВНС, определенным после выполнения ортостатической пробы ( $SDNN_2$ ;  $r = -0,68$ ;  $p = 0,003$ ), и парасимпатическим показателем ( $pNN50_2$ ,  $r = -0,72$ ;  $p = 0,028$ ) в тех же условиях. Как указывалось нами ранее, нарастание активности парасимпатического отдела ВНС при нагрузке является саногенетическим компонентом у пациентов с ПНМК. Уменьшение парасимпатикотонии на 10–12-е сутки с одновременным увеличением балла NIHSS подтверждает выдвинутое предположение. Аналогичная зависимость мела

место и у лиц с ЛИ, несмотря на существенно меньший объем поражения головного мозга ( $SDNN_2$ ;  $r = -0,44$ ;  $p = 0,018$ ).

Таким образом, резюмируя полученные данные корреляционного анализа, можно сделать вывод о неоднозначном влиянии высокой активности симпатического отдела ВНС на степень выраженности двигательного дефицита при ПНМК. Уровень активности симпатического отдела ВНС в 1-е сутки после возникновения ПНМК был негативно связан с клиническим статусом пациентов. Предшествующее заболеванию повышение активности симпатического звена ВНС приводило к снижению функционального резерва и более тяжелому

неврологическому дефициту. Важную роль в обеспеченности функции играл парасимпатический отдел ВНС. Проводимые ранее исследования выявили связь гормонального статуса и параметров ВНС у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения [18]. Показателем, объединяющим эти отделы нейроиммунноэндокринной системы, является  $Mo$  [14, 15]. С целью уточнения особенностей влияния гуморальной регуляции ( $Mo$ ) на состояние симпатического ( $AMo$ ) и парасимпатического ( $\Delta X$ ) отдела ВНС при ПНМК далее нами был проведен линейный регрессионный анализ между вышеуказанными параметрами. Результаты анализа представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1** — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС ( $AMo_1$ ) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС ( $Mo_1$ ) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга на 1–2-е сутки

Результаты регрессионного анализа, представленные на рисунке 1, показывают, что у волонтеров анализируемые параметры не имеют зависимости друг от друга, а результирующая представляет собой практически горизонтальную линию ( $R = -9,3$ ;  $p = 0,89$ ). В группах пациентов с различными нарушениями мозгового кровообращения угол наклона прямой отличался от контрольного и указывал на наличие отрицательной зависимости в группах пациентов с быстрой редукцией неврологических симптомов. Коэффициент регрессии у пациентов также имел отрицательный знак: ТИА –  $R = -51$ ,  $p < 0,001$ ; ЦГК –  $R = -42$ ,  $p = 0,022$ ; ЛИ –  $R = -65$ ,  $p = 0,0016$ . В группе лиц с диагнозом БИ было определено более горизонтальное расположение прямой ( $R = -39$ ,  $p = 0,1$ ) и снижение степени зависимости определяемых параметров, что можно объяснить вторичным аутоиммунным воспалительным процессом на фоне большего размера очага некроза. С целью уточнения вы-

двинутого предположения далее были построены графики взаимовлияния показателей парасимпатического звена — варибельности сердечного ритма ( $\Delta X_1$ ) в 1–2-е сутки и  $Mo_1$  в тех же условиях (рисунок 2).

На представленном выше изображении видно, что у пациентов с ПНМК в отличие от групп с ИМ было выявлено нарастание активности парасимпатического отдела ВНС в условиях увеличения вклада гуморальной регуляции деятельности ВНС в 1–2-е сутки от начала заболевания. При этом результирующая указывала на прямую зависимость данных параметров только у лиц с ИМ: ЛИ ( $R = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ), БИ ( $R = 0,82$ ;  $p = 0,036$ ). У волонтеров результирующая взаимосвязи ( $\Delta X_1/Mo_1$ ) располагалась также, как и в предыдущем случае практически горизонтально ( $R = 0,36$ ;  $p > 0,1$ ). Также не было выявлено достоверной зависимости в группах с ПНМК (ТИА –  $R = 0,011$ ;  $p > 0,1$  и ЦГК –  $R = 0,27$ ;  $p = 0,094$ ). По нашему

мнению, такое соотношение вегетативных параметров отражает специфическую особенность патогенеза транзиторной ишемии головного мозга при сравнении с ИМ. После выполнения нагрузочной пробы зависимости вышеуказанных параметров друг от друга выявлено не было.

После проведения десятидневного курса базисного лечения по протоколам лечения неврологических пациентов с ИМ все перечисленные особенности реагирования ВНС не регистрировались как в случае зависимости АМо/Мо (рисунок 3), так и для соотношения  $\Delta X$ /Мо (рисунок 4).

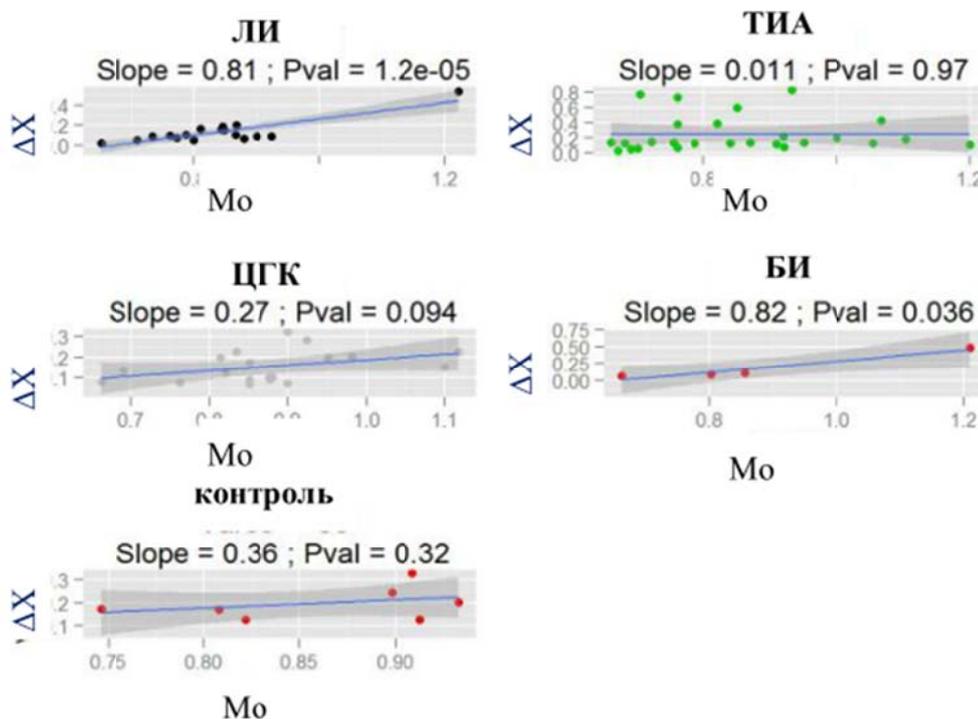


Рисунок 2 — Соотношение параметров парасимпатического отдела ВНС ( $\Delta X_1$ ) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС ( $Mo_1$ ) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга на 1–2-е сутки

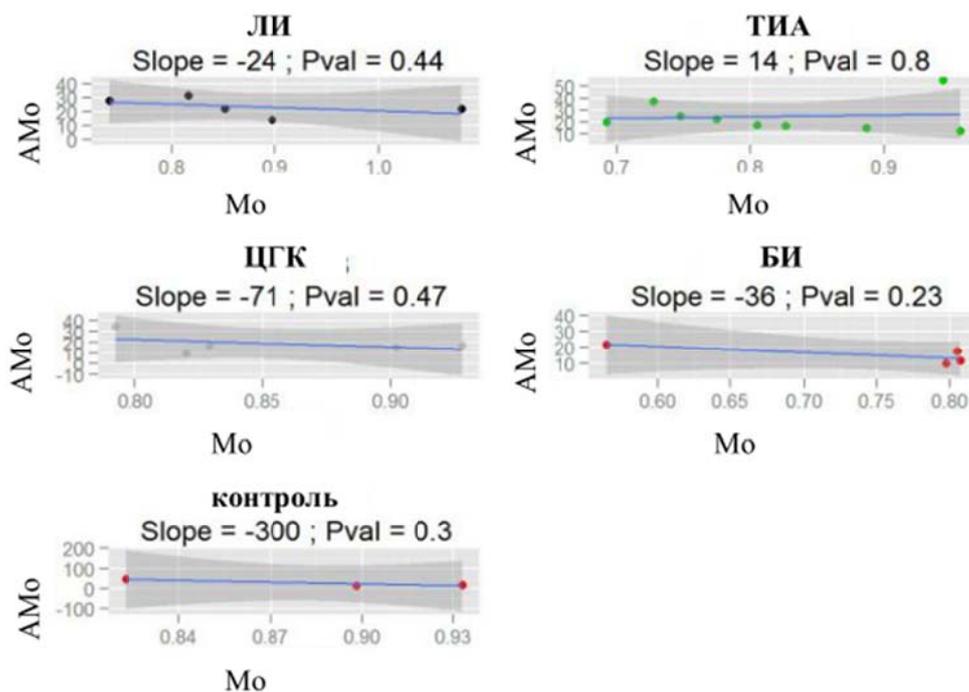
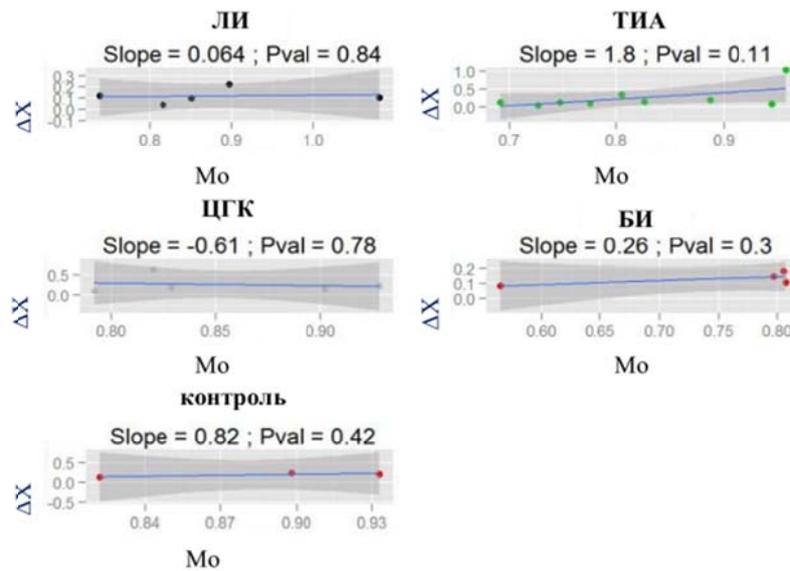


Рисунок 3 — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (АМо) от гуморального компонента регуляции деятельности ВНС (Мо) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга на 10–12-е сутки от начала заболевания



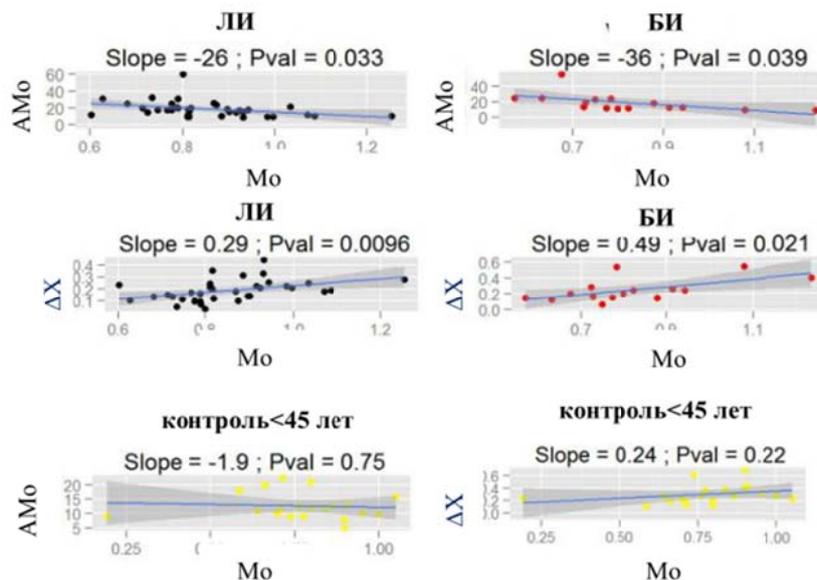
**Рисунок 4** — Соотношение параметров парасимпатического отдела ВНС ( $\Delta X$ ) от гуморального компонента регуляции деятельности ВНС ( $Mo$ ) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга на 10–12-е сутки от начала заболевания

Подобные изменения могут объясняться наибольшим влиянием состояния ВНС на протекание ишемического каскада на самом раннем этапе реагирования на стрессовую ситуацию, которой в данном случае является остро возникшая ишемия головного мозга. Последующая зависимость могла иметь более сложный характер.

Также не было отмечено положительной зависимости парасимпатического отдела ВНС от гуморальной регуляции при различных формах острого нарушения мозгового кровообращения.

Ранее нами было показано, что у лиц с ИМ до 45 лет отмечалось иное состояние вегетативного

статуса в дебюте заболевания [19], с преобладание симпатикотонии, что было сходно с состоянием ВНС в старшей возрастной категории с ИМ, но имело значительное отличие от вегетативного статуса молодых волонтеров [3, 19]. При этом лучшее функциональное восстановление наблюдалось у пациентов с преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС, однако эта ситуация сохранялась только до конца первой недели заболевания [19]. Принимая во внимание лучший потенциал восстановления лиц с ИМ молодого возраста, представляется важным установление взаимоотношений отдельных звеньев вегетативной регуляции в данной группе пациентов (рисунок 5).



**Рисунок 5** — Соотношение параметров симпатического ( $Mo$ ) и парасимпатического отдела ВНС ( $\Delta X$ ) от гуморального компонента регуляции деятельности ВНС ( $Mo$ ) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга до 45 лет на 1–2-е сутки

Ввиду незначительного процента среди пациентов с ТИК лиц молодого возраста данные по ним на рисунке 5 не приводятся. В отношении лиц с ИМ до 45 лет аналогично когортам с восстановимым неврологическим дефицитом старшей возрастной категории (ЛИ, ТИА и ЦГК, рисунок 1) имела место отрицательная зависимость тонуса симпатического отдела ВНС (АМо) от показателя гуморальной регуляции функции (Мо): ЛИ –  $R = -0,26$ ;  $p = 0,033$ ; БИ –  $R = -0,36$ ;  $p = 0,039$ . Учитывая более значимые саногенетические резервы у пациентов с ИМ молодого возраста, выявленные соотношения могут расцениваться как

позитивные. Однако в тех же группах пациентов также наблюдалась положительная зависимость между  $\Delta X$  и Мо (ЛИ:  $R = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ; БИ:  $R = 0,49$ ;  $p = 0,021$ ), которая выше была выявлена в категории обоих вариантов ИМ у лиц старше 45 лет. Для волонтеров контрольной группы результирующая прямая обоих типов зависимостей располагалась практически горизонтально и достоверного угла наклона не имела.

После проведенного курса лечения ИМ обоих вариантов у лиц до 45 лет достоверные углы наклонов для соотношения АМо/Мо не определялись (рисунок 6).

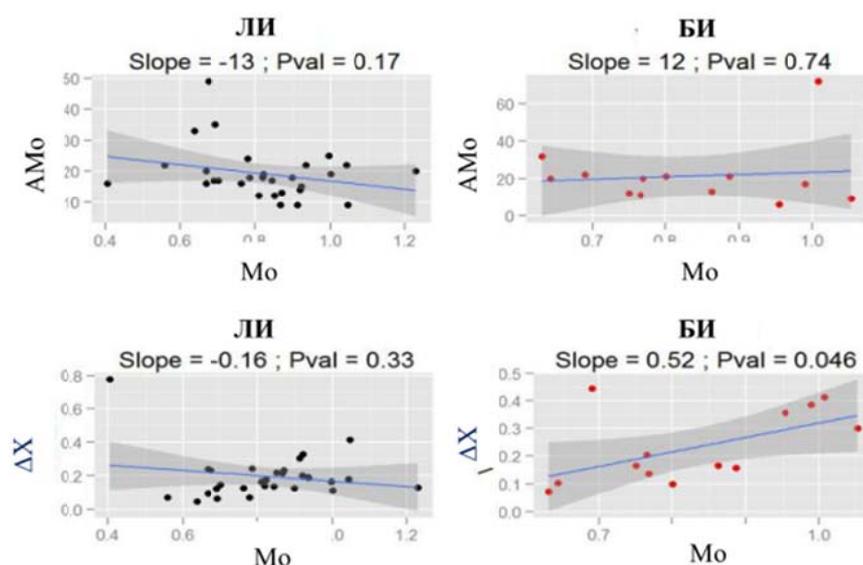


Рисунок 6 — Соотношение параметров симпатического (Мо) и парасимпатического отдела ВНС ( $\Delta X$ ) от гуморального компонента регуляции деятельности ВНС (Мо) у пациентов с различными формами ишемии головного мозга до 45 лет на 10–12-е сутки

Для результирующей  $\Delta X/\text{Мо}$  на 10-12-е сутки сохранялась достоверная положительная зависимость ( $R=0,52$ ;  $p=0,046$ ) только в группе с ИМ размером более 15 мм. Учитывая полученные нами ранее данные о неблагоприятной положительной зависимости между активностью парасимпатического отдела ВНС и гуморальным компонентом деятельности ВНС в покое, выявленная депрессия парасимпатического отдела ВНС у лиц с БИ молодого возраста подтверждает выдвинутое ранее предположение. У пациентов с ПНМК при этом имела место склонность вегетативного статуса ВНС к симпатикотонии в покое, обусловленная отсутствием нарастания парасимпатикотонии при увеличении гормонального влияния. Более низкий исходный тонус парасимпатического отдела, в свою очередь, позволял сохранить достаточную реактивность ВСР в ответ на нагрузку.

Таким образом, оценка соотношений отдельных параметров вегетативного статуса в группах с острыми нарушениями кровоснабжения головного мозга позволила определить пре-

обладание активности симпатического отдела ВНС в группах с ПНМК. После выполнения ортостатической пробы в категории ПНМК увеличивалось влияние парасимпатического отдела ВНС, что расценено нами как саногенетический компонент, в то время как у пациентов с БИ, напротив, появлялась выраженная симпатикотония [3]. У лиц с ЦГК также наблюдалось преобладание влияния симпатического отдела ВНС с одновременным снижением парасимпатического.

Полученные данные объясняют результаты представленного выше корреляционного анализа клинико-вегетативных соотношений у лиц с ПНМК, выявившая прямую связь симпатикотонии с наличием и тяжестью неврологического дефицита при ТИА и отрицательную — между характеристиками парасимпатического отдела ВНС после ортостатической пробы.

Прогноз риска повторного ИМ после перенесенного ПНМК от исходной выраженности параметров ВНС зависимости не имел.

Применение нелинейного логистического регрессионного анализа для выявления дискри-

минационного влияния параметров ВНС на формирование той или иной формы ишемии головного мозга (ЛИ или ТИА) выявило влияние парасимпатического параметра  $\Delta X$ , определенного после нагрузочного тестирования ( $p = 0,012$ ) со следующим уравнением регрессии (формула 5):

$$y = \exp(-0,98308 + (2,98454) \cdot x) / (1 + \exp(-0,98308 + (2,98454) \cdot x)) \quad (5)$$

где:  $x$  — значение  $\Delta X$  после нагрузочного тестирования;

$y$  — риск формирования ЛИ.

Прогностической значимости линейных параметров ВСР на возникновение повторных сосудистых событий в группе лиц с ПНМК нами выявлено не было.

#### Заключение

Таким образом, выполнение линейного регрессионного анализа выявило существенные особенности патогенеза ПНМК при сравнении с группами ИМ. Выявленные специфические черты находились в отрицательной зависимости между активностью симпатического отдела ВНС и гуморальной регуляцией деятельностью ВНС в случае быстро восстановимого неврологического дефицита. В то же время имело место нарастание активности парасимпатического отдела ВНС, обусловленное усилением гуморального влияния, характерное для групп пациентов с ИМ, что подтверждалось данными нелинейного регрессионного анализа, применимого в отношении реализации той или иной формы ишемии головного мозга.

Оценка variability сердечного ритма при всех формах ишемии является легко воспроизводимым обследованием в условиях как стационарного звена, так и в амбулаторной практике, может помочь в диагностическом аспекте и позволит оптимизировать назначение патогенетически обоснованной терапии таким пациентам.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — Т. 13, № 1–2. — С. 3–10.

2. *Вейн, А. М.* Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. — М.: Медицина, 2005. — 580 с.

3. *Галиновская, Н. В.* Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков; Гомел. гос. мед. ун-т. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 228 с.

4. *Cygankiewicz, I.* Heart rate variability / I. Cygankiewicz, W. Zareba // Handbook of Clinical Neurology. — 2013. — Vol. 117. — P. 379–393.

5. *Астраков, С. В.* Нейрореанимационный этап лечения ишемических инсультов / С. В. Астраков // Мастер-класс по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии: лекции, Санкт-Петербург, 28–29 апр. 2009 г. / Межрегион. ассоц. обществ. объедин. анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада [и др.]. — СПб., 2009. — С. 38–85.

6. *Гончар, И. А.* Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар // Дальневост. мед. журн. — 2011. — № 2. — С. 12–15.

7. *Самохвалова, Е. В.* Ишемический инсульт и variability сердечного ритма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13; 14.00.06 / Е. В. Самохвалова; Науч. центр неврологии РАМН. — М., 2008. — 26 с.

8. *Лихачёв, С. А.* Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.

9. *Парфенов, В. А.* Транзиторные ишемические атаки / В. А. Парфенов // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 5–12.

10. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack / J. D. Easton [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2276–2293.

11. *Sato, S.* Transient ischemic attack: past, present, and future / S. Sato, K. Minematsu // Brain Nerve. — 2013. — Vol. 65. — P. 729–738.

12. *Стаховская, Л. В.* Транзиторные ишемические атаки / под ред. Л. В. Стаховской. — М.: ГЭШТАР-Медиа, 2016. — 224 с.

13. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы // Здравоохранение. — 2009. — № 4. — С. 62–74.

14. *Жемайтите, Д. И.* Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Л. Телькнис. — Вильнюс: Моклас, 1992. — 130 с.

15. *Баевский, Р. М.* Анализ variability сердечного ритма в космической медицине / Р. М. Баевский // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 70–82.

16. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М., МедиаСфера, 2002. — 312.

17. *Гусев, Е. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

18. Thyroid hormone status in stroke and transient Ischemic attack patients / N. V. Halinouskaya [et al.] // Neurologijos seminarai. — 2015. — Vol. 19, № 65. — P. 207–209.

19. *Усова, Н. Н.* Вегетативный статус у пациентов молодого возраста в остром периоде инфаркта мозга / Н. Н. Усова, Н. В. Галиновская // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та (Гомель, 26–27 февр. 2009 г.): в 4 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т; [редкол.: А. Н. Лызикив и др.]. — Гомель, 2009. — Ч. 4. — С. 92–93.

Поступила 19.02.2018

УДК 616.211-089.844

## НОВЫЕ РЕШЕНИЯ В РЕКОНСТРУКЦИИ КРЫЛА НОСА

С. А. Иванов

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Приведено описание техники и результатов способа одномоментной реконструкции крыла носа на основе модифицированного пазл-лоскута.

Разработанный способ применен для реконструкции крыла носа у 10 пациентов после удаления злокачественных опухолей. Исследован анатомический и функциональный результат с использованием опросника NAFEQ и визуальной аналоговой шкалы.

Восстановление наружной кожи, внутренней выстилки носа и хрящевого каркаса крыла носа было выполнено одномоментно во всех наблюдениях. Естественный вид формы и очертаний неокрыла был достиг-

нут при минимальных изменениях в донорской зоне. Парциальный некроз лоскута отмечен в 1 наблюдении. Анатомический результат реконструкции был оценен как полностью удовлетворительный или удовлетворительный в 9 наблюдениях из 10 (90 %) по NAFEQ. Средняя оценка результата реконструкции по визуальной аналоговой шкале составила  $81,0 \pm 6,8$  балла из 100, минимальное значение — 70, максимальное — 95. Функция наружного носа не была нарушена ни в одном наблюдении.

Предлагаемый способ реконструкции крыла носа позволяет добиться приемлемых функциональных и анатомических результатов в один этап.

**Ключевые слова:** реконструкция крыла носа, тотальный дефект крыла носа, пазл-лоскут, хрящевой аллографт.

## NEW SOLUTIONS IN NASAL ALA RECONSTRUCTION

*S. A. Ivanov*

**Gomel State Medical University,  
Gomel, Republic of Belarus**

The article describes the technique and results of the method of single-stage nasal ala reconstruction based on a modified puzzle-flap. The developed method has been applied for nasal ala reconstruction in 10 patients after malignant tumor excision. The anatomical and functional outcomes of the reconstruction were evaluated with the use of NAFEQ questioning and visual analogue scale. The external skin, internal nasal lining, and cartilage support of nasal ala were restored in a single-stage procedure in all the cases. The natural appearance and contour of neoala were achieved with a minimal correction in the donor area. Partial necrosis of a flap was observed in one case. The anatomical outcome of the reconstruction was evaluated as completely satisfactory or satisfactory in 9 out of 10 patients (90 %) according to NAFEQ. The average evaluation of the results of the reconstruction by the VAS scale was  $81.0 \pm 6.8$  (100-point scale), the minimal value — 70 points, the maximal one — 95 points. Nasal function was not disturbed in any case.

The proposed method of nasal ala reconstruction allows to achieve acceptable functional and anatomical results in a single-stage procedure.

**Key words:** nasal ala reconstruction, total defect of nasal ala, puzzle-flap, allogenic cartilage graft.

### **Введение**

Крыло носа (КН) является парной субъединицей выпуклой формы, включающей наружную кожу, внутреннюю эпителиальную выстилку, большой крыльный хрящ и малые крыльные хрящи, которые не образуют сплошной структуры. Сзади КН ограничено нососщечной бороздой, снизу — свободным краем носового отверстия. Внешний вид этой субъединицы в значительной степени определяет внешнее восприятие человеческого лица и его индивидуальность. Устранение сквозных дефектов КН является сложной задачей реконструктивной хирургии. Необходимо не только восстановить целостность наружной кожи, но и сформировать внутренний эпителиальный покров, добиться симметрии нижней трети носа [1-4]. Несмотря на отсутствие хрящевого слоя на большей площади субъединицы, многие авторы рекомендуют выполнять так называемую «неанатомическую» трансплантацию хряща в структуру неокрыла, чтобы придать естественную выпуклую форму, избежать пролапса и ретракции [1, 2, 5]. Для полноценного косметического эффекта необходимо восстановить естественный вид нососщечной борозды и верхней границы КН [5]. Следует учитывать, что выполнение реконструкции в несколько этапов существенно снижает периоперативное качество жизни и нежелательно у пожилых пациентов [2, 4, 6].

Существуют разные способы реконструкции КН, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. Трансплантация композитного графта из ушной раковины [1-5] позволяет сразу получить полнослойный пластический материал изогнутой формы, уже имеющий свободный край. Формирование нососщечной борозды осуществляется за счет размещения графта под нужным углом и не представляет трудности. Этот метод позволяет устранять дефекты не более 1 см в наименьшем измерении, сложно подобрать кривизну, соответствующую естественной форме [4]. Способ неприемлем при нарушении микроциркуляции в краях раны после лучевой терапии, ранее проведенных операций, у курильщиков. Комбинация мелолабиального лоскута и хрящевого графта позволяет получить достаточную площадь кожи для восстановления КН [1, 4-7]. Рубец в донорской зоне удачно маскируется в нососщечной борозде. Однако, чтобы создать естественный вид границ субъединицы, как правило, требуется двухэтапное вмешательство. Кожа носогубной области у мужчин имеет волосяной покров, что может ограничивать возможности метода. Хрящевой трансплантат получают из ушной раковины пациента. Как правило, удается сформировать графт нужного размера, но это сопровождается дополнительной травмой. Внутренняя выстил-

ка КН может быть восстановлена за чет перегибания дистальной части мелолабиального лоскута в виде дубликатуры [6] или лоскутом из слизистой оболочки носа [1]. В первом варианте неокрыло имеет избыточную толщину. Получение пластического материала из слизистой оболочки носа увеличивает операционную травму. Лобный лоскут редко применяется для устранения изолированного дефекта КН. Этот способ более травматичен, чем описанные. Реконструкция выполняется в два или три этапа [1, 8]. Качество жизни пациента между операциями существенно ограничено: необходимо носить повязку, сложно носить очки, управлять автомобилем и т. п. Таким образом, ни один из описанных способов не позволяет добиться одномоментного восстановления КН с удовлетворительным косметическим эффектом, минимальным риском раневых осложнений и минимальными изменениями в донорской зоне.

Нами разработан и применен способ реконструкции КН, позволяющий выполнить вмешательство одномоментно, добиться приемлемого косметического эффекта и уменьшить операционную травму [9].

#### **Цель публикации**

Описать хирургическую технику и результаты одномоментной реконструкции КН.

#### **Материал и методы**

Выполнено 10 реконструкций КН по разработанной методике. Пациенты — 4 мужчин и 6 женщин в возрасте от 60 до 85 лет, средний возраст  $71,1 \pm 6,1$  года. Показания к реконструкции: изолированный тотальный сквозной дефект КН после хирургического лечения рака кожи  $T_{1-3}N_0M_0$ . Вмешательства выполнены под

местной инфильтрационной анестезией у 8 пациентов, под общей анестезией — у 2 пациентов. На первом этапе удаляли КН с опухолью. Непосредственно после резекции замещали образовавшийся дефект. В раннем послеоперационном периоде проводилось клиническое наблюдение. Регистрировали срок эпителизации рубца и местные послеоперационные осложнения. Через 3 месяца после реконструкции оценивали косметический и функциональный эффект путем внешнего осмотра, анкетирования по опроснику Nasal Appearance and Function Evaluation Questionnaire (NAFEQ) [10] и анкетирования по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка по NAFEQ предполагает характеристику 7 показателей функции носа и 7 показателей внешнего вида носа по 5-балльной системе. Трактовка значений: 5 баллов — параметр полностью удовлетворяет, 4 балла — удовлетворяет, 3 балла — отчасти удовлетворяет, 2 балла — не удовлетворяет, 1 балл — полностью не удовлетворяет. Оценка по ВАШ проводилась с использованием 100-балльной шкалы, результат 65 и более баллов считается оптимальным, результат 50–64 балла — субоптимальным [11].

#### **Результаты и обсуждение**

Замещение дефекта крыла носа выполнено разнородными тканями. Основа пластического материала — модифицированный пазл-лоскут. Дизайн пазл-лоскута («jigsaw puzzle» advancement flap) описан в 2005 г. [12], но эта техника не предусматривает замещение сквозного дефекта. В медиальной части щеки выкраивали кожно-подкожный лоскут в виде кожного выступа округлой формы (рисунок 1).

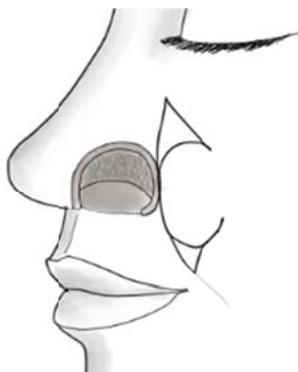


Рисунок 1 — Дизайн кожно-подкожного лоскута в форме «пазла»

Форму и размер кожной площадки формировали с учетом утраченного эпителиального покрова наружной и внутренней поверхности КН. Маркировка разреза производилась с использованием пластиковых шаблонов и с учетом формы и размера контралатеральной субъединицы. Кожно-подкожный лоскут отсепаарывали до 3–4 см в латеральном направлении.

Лоскут перемещали в область изъяна путем сдвижения. Перечисленные мероприятия соответствуют классическому дизайну пазл-лоскута. Дальнейшие манипуляции разработаны с целью замещения сквозного дефекта КН. Внутреннюю выстилку формировали путем перегибания нижней части лоскута в виде дубликатуры (рисунок 2).



Рисунок 2 — Формирование дубликатуры лоскута

Подкожный слой удаляли со всей площади выступающего фрагмента, чтобы добиться максимально естественной толщины неокрыла. В основании лоскута сохраняли полосу жирового слоя шириной 0,5 см. Широкое основание лоскута, сохраненный подкожный слой в основании и перемещение методом сдвижения в прямом направлении позволяет обеспечить

адекватное кровообращение в донорской ткани. Лоскут сгибали соответственно углу между крылом носа и щекой. Для создания более выраженной носощечной борозды мы выполняли иссечение полоски кожи на границе выступающей и основной части лоскута (рисунок 3), ширина полоски — 0,2 см, глубина — эпидермис и около трети дермального слоя.

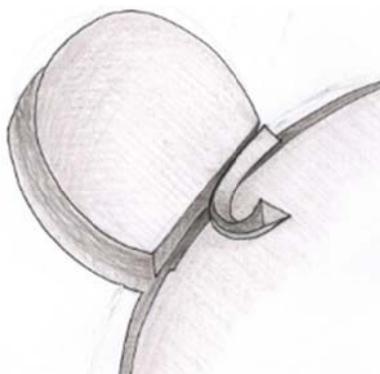


Рисунок 3 — Формирование углубления на границе лоскута

Формирование каркаса неокрыла выполнено путем трансплантации хрящевого аллграфта из ребра трупного донора. Использование аллогенного материала вместо собственного хряща пациента позволяет избежать дополнительной травмы, сократить время операции, моделировать графт любой величины и формы. При этом не выявлено негативного влияния аллохряща на заживление раны [13]. Толщина трансплантата составляла 0,2 см, ширина — 0,4–0,5 см, длина подбиралась индивидуально с учетом параметров дефекта. Фрагмент хряща размещали в проекции свободного края носового отверстия, концевые отделы трансплантата погружали в заготовленные «карманы» в краях раны и фиксировали швами. Нижнюю часть кожной площадки лоскута перегибали через хрящевой трансплантат внутрь, моделируя таким образом свободный край носового отверстия (рисунок 2). Во всех наблюдениях образовывался излишек донорской кожи в верхней ча-

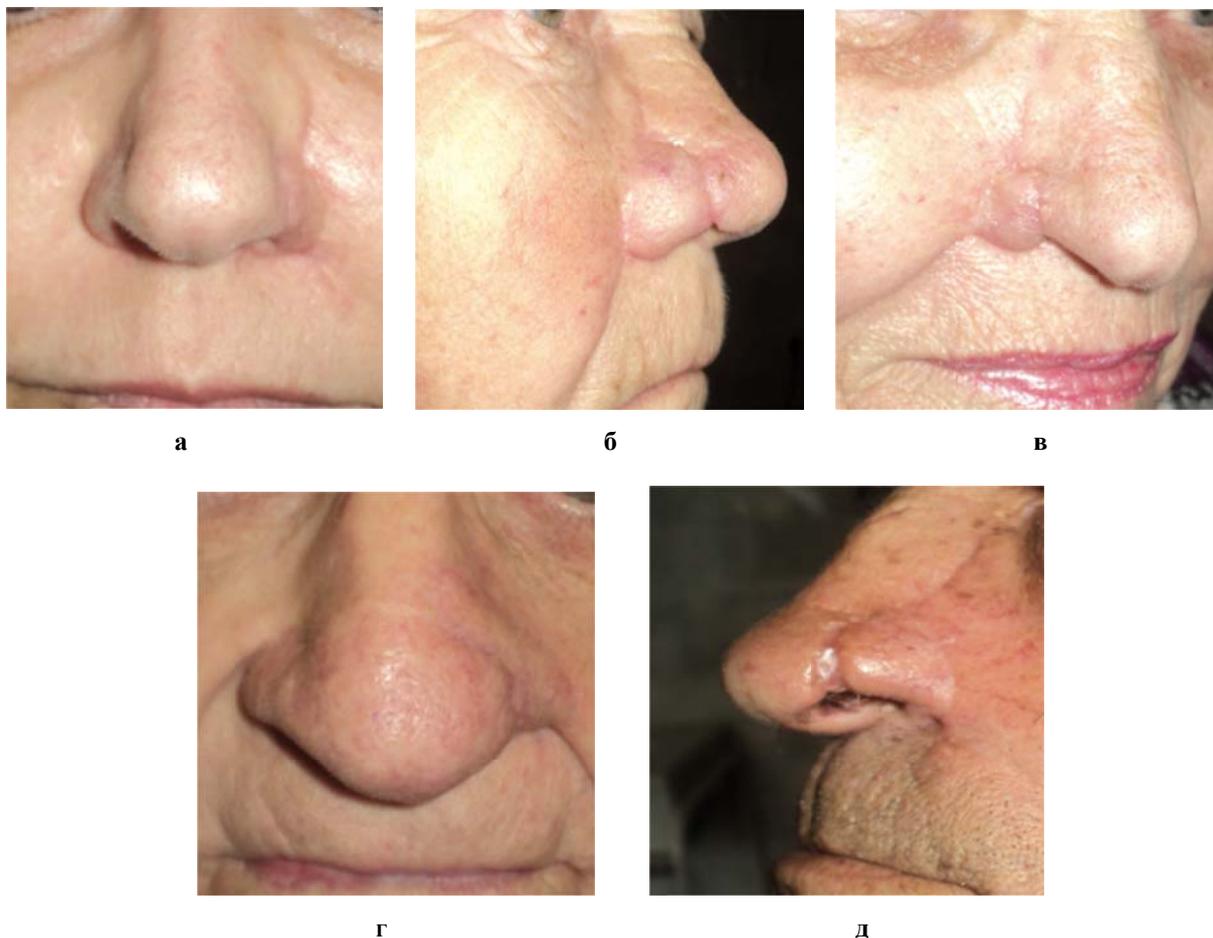
сти лоскута, который удаляли. На края ран накладывали узловые швы.

У всех пациентов удалось добиться замещения всей площади утраченной наружной кожи и внутренней выстилки КН за счет выступающей части пазл-лоскута. У 1 пациента с недостаточностью кровообращения 2Б степени и неконтролируемой артериальной гипертензией развилась ишемия дистальной части кожного лоскута на 3-и сутки после операции. Это привело к некрозу участка кожи шириной 0,4–0,5 см и заживлению части раны вторичным натяжением. Эпителизация рубца в этом наблюдении завершилась к 24-м суткам. У остальных 9 (90 %) пациентов раны зажили первичным натяжением, эпителизация рубца завершилась к 8–9-м суткам после реконструкции. Инфекционных осложнений со стороны раны не было отмечено ни в одном наблюдении.

Через 3 месяца после операции был выполнен осмотр пациентов, анкетирование с

помощью опросника NAFEQ, проведена субъективная оценка по ВАШ. При осмотре оценивали положение, форму, цвет и толщину неокрыла носа, глубину носощечной борозды, размер носового отверстия, вид рубца в донор-

ской зоне. Положение крыла носа в 9 наблюдениях соответствовало естественному (рисунки 4а, б, г), у 1 пациентки (10 %) отмечено умеренное отклонение в краниальном направлении (рисунок 4в).



**Рисунок 4** — Вид неокрыла носа: а — пациентка 1; б — пациентка 2; в — пациентка 3, г — пациент 4, д — пациент 5

Существенная деформация неокрыла носа выявлено у 2 пациентов (20 %): не удалось восстановить выпуклую форму и достаточную длину субъединицы. В одном из этих наблюдений образование рубца при вторичном заживлении раны привело к укорочению крыла и боковой девиации кончика носа (рисунок 4д). У остальных пациентов форма неокрыла соответствовала интактной субъединице (рисунок 4а-г). Цвет и текстура кожи восстановленного крыла носа имели естественный вид во всех наблюдениях (100 %) (рисунок 4а-д). Толщина субъединицы существенно (в 1,5–2 раза) превышала естественную у 2 пациентов (20 %) (рисунок 4б). Естественная глубина носощечной борозды была сформирована у 9 пациентов (90 %) (рисунок 4а-в, д). В 1 наблюдении (10 %) дорсальная граница субъединицы имела сглаженный вид (рисунок 4г). От предложенной коррекции пациент отказался. Размер но-

сового отверстия на стороне реконструкции соответствовал норме у 9 пациентов (90 %). В 1 наблюдении (10 %) размер уменьшился вдвое после заживления раны вторичным натяжением. Рубец в донорском месте у всех пациентов (100 %) имел нормотрофичный вид. Основная его часть была замаскирована в носощечной борозде, верхний участок длиной 1,0–1,5 см располагался в углублении на границе ската носа и щеки (рисунок 4а-д). Ни в одном наблюдении не было отмечено изменений на выпуклой поверхности щеки и искажения носогубной складки.

Предлагаемый способ позволил выполнить реконструкцию КН в один этап во всех 10 наблюдениях. Изменения в донорской зоне были минимальными. У 9 пациентов из 10 удалось сформировать носощечную борозду естественной глубины.

Анкетирование с использованием опросника NAFEQ отражает функциональный и ана-

томический результат реконструкции наружного носа. Показатели функции включают носовое дыхание, храп, ощущение неприятных запахов, образование корок в носовых ходах, выделение крови из носа, звукообразование, общую удовлетворенность состоянием функции носа. Степень нарушения каждого параметра оценивается по 5-балльной шкале самим пациентом, максимальный балл соответствует

полной удовлетворенности. Все показатели функции оценены на 5 баллов во всех наблюдениях. Анатомические показатели характеризуют состояние каждой из субъединиц после реконструкции: кончик, крыло, спинка, размер носовых отверстий, цвет кожи, положение носа, общий вид носа. Распределение оценок в исследуемой группе пациентов по каждому из параметров приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Оценка реконструкции наружного носа по анатомическим показателям опросника NAFEQ

Показатель	Распределение оценок, число пациентов				Средняя оценка, баллов
	5 баллов	4 балла	3 балла	1–2 балла	
Вид кончика носа	10	—	—	—	5,0
Вид крыла носа	5	3	2	—	4,3
Вид спинки носа	10	—	—	—	5,0
Размер носовых отверстий	9	1	—	—	4,9
Цвет кожи носа	9	1	—	—	4,9
Положение наружного носа	8	2	—	—	4,8
Общий вид наружного носа	7	3	—	—	4,7

Суммарная средняя оценка анатомических показателей составила  $33,5 \pm 1,3$  балла, минимальное значение — 28, максимальное — 35. Полное удовлетворение всеми параметрами отмечено у 5 пациентов (50 %). Вид кончика и спинки носа полностью удовлетворял всех пациентов: эти субъединицы не были вовлечены в дефект и не были использованы в качестве донорских зон при реконструкции. У 1 пациента отмечена незначительная гипопигментация кожи лоскута в области неокрыла. Умеренное сужение носового отверстия у 1 пациента не препятствовало носовому дыханию, но привело к снижению оценки до 4 баллов. Вид неокрыла носа получил наименьшую среднюю оценку по сравнению с остальными показателями. Это закономерно, так как именно эта субъединица была эпицентром хирургических манипуляций. При этом 5 пациентов (50 %) были полностью удовлетворены видом неокрыла. 4-балльные оценки были обусловлены незначительной дислокацией или неестественной толщиной крыла носа. Более заметная деформация крыла носа (рисунок 4д) после заживления раны вторичным натяжением была трактована как отчасти удовлетворительный результат реконструкции.

Анкетирование по ВАШ отражает интегральную субъективную оценку состояния наружного носа после устранения дефекта. Средняя оценка результата реконструкции в исследуемой группе составила  $81,0 \pm 6,8$  балла, минимальное значение — 70, максимальное — 95. В диапазоне оптимальных значений находятся все 10 оценок по ВАШ (100 %), а также средний показатель. Пациенты, трактовавшие

вид КН как отчасти удовлетворительный (3 балла по NAFEQ), оценили реконструкцию на 78 и 70 баллов. Следует отметить, что пациенты со злокачественными опухолями склонны трактовать результат восстановительной операции не только как достижение максимально естественного вида неокрыла носа, но и как устранение патологического очага с грубыми внешними проявлениями. Этим можно объяснить более высокое значение данных, полученных при анкетировании по ВАШ, чем по NAFEQ.

#### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о достижении приемлемых (оптимальных/субоптимальных) анатомических результатов реконструкции у всех пациентов. Функция наружного носа не была нарушена ни в одном наблюдении. Удалось добиться минимальных изменений в донорской зоне. Послеоперационное осложнение (парциальный некроз лоскута) отмечено в 1 случае (10 %) на фоне общих факторов риска. Предлагаемый способ реконструкции крыла носа должен с осторожностью применяться у пациентов с нарушениями микроциркуляции.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Austin, G. K. Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches / G. K. Austin, W. W. Shockley // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2016. — Vol. 24. — P. 453–460.
2. Thornton, J. F. Nasal Reconstruction: An Overview and Nuances / J. F. Thornton, J. R. Griffin, F. C. Constantine // *Semin Plast Surg.* — 2008. — Vol. 22. — P. 257–268.
3. Michelotti, B. Nasal reconstruction / B. Michelotti, D. Mackay // *Clin Anat.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 86–98.
4. Shah, A. R. Aesthetic Repair of Small to Medium-Sized Nasal Defects / A. R. Shah, R. Zoumalan, M. S. Constantinides // *Facial Plast Surg.* — 2008. — Vol. 24. — P. 105–119.
5. Singh, D. J. Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects / D. J. Singh, S. P. Bartlett // *Facial Plastic Surgery.* — 2003. — Vol. 19, № 1. — P. 19–27.

6. Ключихин, А. Л. Реконструктивные операции при раке кожи носа / А. Л. Ключихин, А. Л. Чистяков, Р. А. Ахвердиев // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 1. — С. 52–55.

7. Cerci, F. B. Nasolabial interpolation flap for alar reconstruction after Mohs micrographic surgery / F. B. Cerci, T. H. Nguyen // Surg Cosmet Dermatol. — 2014. — Vol. 6, № 2. — P. 113–120.

8. Рак кожи носа. Возможности пластического замещения дефектов при хирургическом лечении / М. А. Кропотов [и др.] // Опухоли головы и шеи. — 2014. — № 1. — С. 4–10.

9. Иванов, С. А. Реконструкция крыла носа пластическим материалом на основе модифицированного пазл-лоскута / С. А. Иванов, Ю. Н. Савенко // Российская ринология. — 2017. — Т. 25, № 4. — С. 30–34.

10. Moolenburgh, S. E. Psychological, Functional and Aesthetic Outcome after Nasal Reconstruction / S. E. Moolenburgh. — Rotterdam: Ipskamp Drukkers BV, 2009. — 159 p.

11. Quinn, J. V. An Assessment of Clinical Wound Evaluation Scales / J. V. Quinn, G. A. Wells // Academic Emergency Medicine. — 1998. — Vol. 5, № 6. — P. 583–586.

12. Goldberg, L. H. «Jigsaw puzzle» advancement flap for repair of a surgical defect involving the lateral nasal ala / L. H. Goldberg, A. Kimyai-Asadi, S. Silapunt // Dermatol Surg. — 2005. — Vol. 31. — P. 569–571.

13. Иванов, С. А. Реконструкция наружного носа аутологичными тканями и пластическим материалом с включением аллогенного хряща / С. А. Иванов, И. В. Залуцкий // Докл. НАН Беларуси. — 2016. — Т. 60, № 6. — С. 103–110.

Поступила 30.01.2018

УДК 616.831-005.4+616.12-008.313]:616.839

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

*Н. В. Галиновская*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** провести сравнительный анализ параметров вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с ишемическими повреждениями головного мозга, возникшими на фоне фибрилляции предсердий.

**Методы.** Обследовано 19 пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 9 — с лакунарным инфарктом мозга (ЛИ), 10 волонтеров. Всем обследуемым кроме тестов, предусмотренных действующими протоколами лечения, были определены параметры variability сердечного ритма (ВСР), включавшего среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), мода интервалов RR (Mo), амплитуда моды (AMo), на основании которых вычислялись индекс напряжения, коэффициент реактивности. Между отдельными показателями ВСР проведен корреляционный, линейный и регрессионный анализ. Влияние на форму ишемию головного мозга определено посредством нелинейного регрессионного анализа.

**Результаты.** Были выявлены отличия функционирования ВНС у пациентов с ТИА, возникшей на фоне нарушения сердечного ритма в виде существенного повышения variability сердечного ритма (SDNN<sub>1</sub> (p = 0,05), сохраняющегося после нагрузочной пробы (SDNN<sub>2</sub>, p = 0,036), обусловленного повышением влияния парасимпатического отдела ВНС (ΔX<sub>2</sub>, p < 0,001). Влияние автономного отдела у лиц с ТИА превышало таковое в группе ЛИ: в покое (pNN50<sub>1</sub>, p = 0,046) и после ортостаза (pNN50<sub>2</sub>, p = 0,008). ИН у пациентов с ТИА был наиболее низким и имел тенденцию к отличию от контроля (ИН<sub>1</sub>, p = 0,082). Было определено неблагоприятное влияние SDNN (r = 0,57; p = 0,02), pNN50 (r = 0,6; p = 0,02) и ΔX (r = 0,59; p = 0,021) на выраженность асимметрии лица при поступлении у пациентов с ТИА и симпатического индекса напряжения (ИН, r = -0,59; p = 0,021). Для группы ТИА в сочетании с фибрилляцией предсердий достоверной зависимости AMo/Mo выявлено не было, но определялась саногенетическая особенность в виде отрицательного влияния Mo на активность парасимпатического звена ВНС (ΔX/Mo, p = 0,015). Для лиц с ЛИ достоверных взаимоотношений AMo/Mo и ΔX/Mo не определено. Фактором, влияющим на возникновение преходящей формы нарушения мозгового кровообращения или ЛИ являлся ΔX<sub>2</sub> после ортостатической пробы (OR = 131,6; χ<sup>2</sup> = 4,7, p = 0,031).

**Заключение.** У пациентов с ТИА, возникшем на фоне фибрилляции предсердий в отличие от общей группы выявлено преобладание активности парасимпатического отдела ВНС с сохранением саногенетического резерва в виде отрицательной зависимости парасимпатикотонии от нарастания гуморального влияния. Последний факт обуславливал нарастание активности автономного отдела ВНС в ответ на нагрузку и определял дилемму формирования очага некроза головного мозга.

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, инфаркт мозга, вегетативная нервная система, фибрилляция предсердий.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE VEGETATIVE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF ACUTE ISCHEMIC BRAIN DAMAGE ASSOCIATED WITH CARDIAC FIBRILLATION

*N. V. Galinovskaya*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to perform the comparative analysis of the parameters of the autonomic nervous system (ANS) in patients with ischemic forms of brain damage that are associated with atrial fibrillation.

**Methods.** 19 patients with transient ischemic attack (TIA), 9 with lacunar stroke (LI), and 10 volunteers were examined. In addition to the tests stipulated by the existing treatment protocols, all the patients were done testing of the parameters of heart rate variability (HRV) including the standard deviation of consecutive RR intervals (SDNN), percentage of the number of pairs of consecutive RR-intervals differing by more than 50 ms during the recording period (pNN50), mode of intervals RR (Mo), amplitude of the mode (AMo), on the basis of which the stress index (IN), the reactivity coefficient were calculated. Correlation, linear, and regression analyses were performed among some HRV parameters. The effect on the form of cerebral ischemia was determined by means of nonlinear regression analysis.

**Results.** The patients with TIA revealed differences in the ANS functioning which are associated with cardiac rhythm disturbances in the form of a significant increase in heart rate variability (SDNN<sub>1</sub> (p = 0.05) preserved after the stress test (SDNN<sub>2</sub>, p = 0.036) due to the increased influence of the parasympathetic part of the ANS activity ( $\Delta X_2$ , p < 0.001). The influence of the autonomic part of the ANS in the TIA patients exceeded that of the LI group: at rest (pNN50<sub>1</sub>, p = 0.046) and after orthostasis (pNN50<sub>2</sub>, p = 0.008). The stress index in the TIA patients was the lowest and tended to differ from the control one (IN<sub>1</sub>, p = 0.082). SDNN (r = 0.57, p = 0.02), pNN50 (r = 0.6, p = 0.02), and  $\Delta X$  (r = 0.59, p = 0.021) were found to cause a negative effect on the severity of face asymmetry in the TIA patients and on the sympathetic stress index (IN, r = -0.59, p = 0.021). The group of the patients with TIA in combination with atrial fibrillation revealed no significant AMO/Mo dependence, but a sanogenetic feature was determined in the form of a negative influence of Mo on the activity of the parasympathetic part of the ANS ( $\Delta X/\text{Mo}$ , p = 0.015). There is no reliable relation between AMO/Mo and  $\Delta X/\text{Mo}$  for the LI patients. The factor causing a transient form of cerebral circulation or LI was  $\Delta X_2$  after an orthostatic test (OR = 131.6,  $\chi^2 = 4.7$ , p = 0.031).

**Conclusion.** The patients with TIA associated with atrial fibrillation in contrast to the general TIA group revealed prevalence of the activity of the parasympathetic part of the ANS with the preservation of the sanogenetic reserve in the form of a negative dependence of parasympatheticotony on the growth of humoral influence. The latter fact caused an increase in the activity of the autonomous part of the ANS in response to the stress and determined the dilemma of the formation of a brain necrosis focus.

**Key words:** transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, stroke, autonomic nervous system, atrial fibrillation.

### Введение

Ежегодно острые нарушения мозгового кровообращения возникают у 15 миллионов человек. Летальность среди этой категории пациентов достигает в остром периоде 32–42 %, к концу раннего восстановительного периода — 48–63 %. Среди подтипов мозгового инсульта преобладает инфаркт мозга (ИМ), составляя от 73 до 80 %. Из переживших мозговую катастрофу мене 20 % восстанавливаются полностью. Тяжесть инвалидности после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения определяется не только двигательным и речевым дефицитом у самого пациента, но и трудопотерями, связанными с необходимостью ухода за инвалидами в течение длительного времени [1, 2, 3].

Несмотря на достижения современного здравоохранения, лечение ИМ на сегодняшний день по-прежнему представляет собой определенную проблему. Это связано, в первую очередь, со скоротечностью развития патологического процесса на фоне остро возникшей ишемии головного мозга [2, 3, 4], а также отсутствием в большинстве случаев болевого синдрома, что формирует у пациента ложное ощущение безопасности и обуславливает позднее обращение за медицинской помощью [2, 3, 4]. Остается нерешенным вопрос первичной и вторичной нейропротекции после ИМ [2, 3].

В связи с этим более перспективным на сегодняшний день является профилактическое направление исследований. Фокус-группой, которая может указать на специфические саногенетические черты восстановимой ишемии головного мозга, является группа преходящих

нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) — кратковременный эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальной церебральной или ретинальной ишемией с клинической симптоматикой длительностью не более суток, без очевидных признаков острого ИМ по данным нейровизуализации [5, 6]. К этой когорте пациентов относят три клинические категории: с транзиторной ишемической атакой (ТИА), церебральным гипертоническим кризом (ЦГК) и транзиторной глобальной амнезией [5, 6]. Последняя категория дискутабельна в отношении этиологии, не увеличивает риск последующих ишемических событий и в наших дальнейших результатах не рассматривается.

Изучение ПНМК с позиции нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции выявило определенные особенности реализации каждого этапа ответа организма на острую ишемию головного мозга, различающего между собой группы ЦГК, ТИА и ИМ [7, 8, 9]. Основной отличительной чертой первого этапа стресс-реализующей системы [10] у пациентов с ПНМК являлось преобладание исходного симпатического тонуса ВНС [7, 11]. Подобная ситуация объяснялась нами сохранностью функционального резерва ВНС, обусловленного отсутствием зависимости активности парасимпатического отдела ВНС от нарастающего гуморального влияния в группах ПНМК, что, в свою очередь, являлось кардинальным отличием патогенеза ИМ любого размера от протекания патологического процесса при ПНМК.

Одним из механизмов реализации церебрального ишемического повреждения является

ся расстройство автономной регуляции [11, 12]. Вегетативная нервная система (ВНС) в организме человека выполняет значимую роль поддержания параметров деятельности всех систем в границах гомеостаза, а также обеспечивает реализацию психической и физической деятельности, осуществляет самый ранний этап адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды и внутреннего состояния [10, 13]. Выделяют два отдела ВНС: сегментарный и надсегментарный. Функционирование сегментарного отдела обеспечивает существование организма в состоянии покоя, а в условиях адаптации к постоянно меняющейся внешней среде регуляция осуществляется надсегментарными образованиями, использующими для приспособления эффекторный аппарат сегментарной ВНС. Ведущим звеном надсегментарной регуляции является лимбико-ретикулярный комплекс. Раздражение и разрушение надсегментарных структур не приводит к строго специфическим реакциям, а вызывает сочетанные психические, соматические и вегетативные сдвиги, что определило деление надсегментарного аппарата по функциональному принципу на эрготропные и трофотропные системы. Сегментарный отдел ВНС состоит из симпатического и парасимпатического звеньев [11, 13]. Эффекты активации симпатического отдела ВНС носят диффузный, мобилизующий характер, парасимпатического — чаще локальны, направлены на поддержание гомеостатических констант организма [11, 13]. Усиление функционирования одного отдела ВНС в норме приводит к компенсаторному напряжению в звеньях другого отдела. Ввиду значительной скорости распространения импульса по нервным волокнам ВНС первой включается в стрессорный ответ на любое внутреннее или внешнее воздействие [10, 13]. Ее мобилизация составляет несколько секунд, а реализуемые эффекты определяют активность и эффективность включения последующих звеньев нейроиммунноэндокринной стресс-реализующей системы [10, 13]. В то же время само направление первичного ответа ВНС на возникновение отклонения гомеостатических констант должно зависеть от базового состояния параметров, которое, в свою очередь, определяется наличием сопутствующей патологии или заболеваний, ассоциированных с повышением риска ИМ [14].

Распространенность вегетативных нарушений в популяции составляет от 25 до 80 % [11, 13]. В подавляющем большинстве случаев вегетативная дисрегуляция сопровождается практически любой патологической и физиологической процесс, но в качестве самостоятельного заболевания встречается относительно редко. Это обстоятельство активно дискутируется в

последнее время и не имеет четких диагностических определений.

Большинство патологических состояний, являющихся факторами риска ИМ, приводят к активации симпатического звена ВНС и централизации механизмов регуляции [14]. В литературных источниках найдено большое количество работ, в которых описаны изменения ВСР при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. К симпатикотонии и снижению активности парасимпатического звена ВНС приводят такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца [15], сахарный диабет второго типа [16], хроническая болезнь почек [17], атеросклероз крупных артерий [18]. Снижение вагусного влияния является независимым предиктором высокой смертности при различных формах ишемической болезни сердца [15]. В то же время изолированная артериальная гипертензия характеризуется абсолютной парасимпатикотонией [19].

Проводимыми ранее исследованиями было также выявлено влияние локализации очага некроза в головном мозге и его размеров на параметры функционирования ВНС с преобладанием симпатического тонуса в случае полушарной ишемии [11, 12] и преобладающей парасимпатикотонией в случае ишемии вертебробазилярного бассейна. Неоднозначно также оценено влияние исходного статуса ВНС на исход ИМ [11]. В большинстве представленных работ, показано, что повышение активности симпатического отдела ВНС является паттерном прогрессирующего атеротромботического ИМ, провоцирует развитие фатальных аритмий [11, 12]. По другим данным увеличение влияния парасимпатического звена сочетается с активацией аутоиммунного асептического воспалительного процесса, что увеличивает объем повреждения головного мозга [11, 12].

Таким образом, на функционирование первого этапа стресс-реализующей системы, представленного ВНС, оказывают влияние многочисленные факторы, а дальнейшие изменения параметров этой системы зависят от характеристик самого патологического процесса.

Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как результирующей функции деятельности ВНС [13, 20] предполагает исключение из анализа пациентов с нарушением ритма сердца, а также принимающих лекарственные средства, оказывающие влияние на ВСР [13, 20]. Между тем среди пациентов с ИМ и ПНМК достаточно большую группу составляют лица с аритмиями. Исследование прогностических параметров ВСР, влияющих на исход острого нарушения мозгового кровообращения при сопутствующей мерцательной аритмии в данной группе проводилось ранее

только у лиц с ИМ [21]. Было показано, что для таких пациентов маркером неблагоприятного исхода является минимальная длительность интервала RR, медианы и моды [21].

Учитывая выявленные нами ранее закономерности распределения параметров вегетативного статуса у пациентов с различными формами острой ишемии головного мозга без сопутствующих нарушений сердечного ритма [7, 11], представляется важным вопрос: имеют ли место подобные закономерности при наличии сердечных аритмий в группах ПНМК и ИМ?

#### **Цель работы**

Провести сравнительный анализ параметров ВНС у пациентов с ишемическими повреждениями головного мозга, возникшем на фоне фибрилляции предсердий.

#### **Материалы и методы**

Исследование было проведено на базе I неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в период 2013–2017 гг. Дизайн исследования — проспективное, когортное. В программу включено 28 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения: 19 — с ТИА (31 женщина и 20 мужчин, средний возраст 72 (62,5; 78) года, 9 — с ЛИ (5 женщин и 4 мужчин; средний возраст 62 (56; 73) года). В контрольную группу определено 10 волонтеров (6 женщин и 4 мужчин в возрасте  $56,5 \pm 5,4$  года). Пациенты с ТИА и ЛИ во время пребывания в неврологическом стационаре проходили стандартизированное клиническое обследование в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения неврологических заболеваний Республики Беларусь [22]. Исследование одобрено Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» и поддержано грантом Президента Республики Беларусь в науке за 2017 г. От всех участников было получено информированное согласие.

Тяжесть клинических проявлений инсульта у лиц с ЛИ оценивалась с помощью шкалы Американских национальных институтов здоровья (USA) (NIHSS). Согласно ей выраженность очаговых проявлений в 1-е сутки ЛИ составляла 5 (2,5; 6,5) баллов; на 10–12-е сутки — 0 (0; 1) баллов. Сопутствующие заболевания в данной группе были представлены артериальной гипертензией (6 человек), ишемической болезнью сердца в сочетании с нарушениями ритма сердца (9 человек).

Пациенты с проходящим неврологическим дефицитом, возникшим на фоне фибрилляции предсердий (ТИА), предъявляли следующие жалобы: на нарушение движений в конечностях (53 %, 10 человек), онемение в них (53 %, 10 человек), нарушение речи (47 %, 9 человек), головную боль (37 %, 7 человек), головокружение (26 %, 5 человек). При проведении первичного

неврологического осмотра объективно определялись: право- или левосторонний гемипарез (100 %, 19 человек), анизорефлексия (89 %, 17 человек), наличие одностороннего симптома Бабинского (74 %, 14 человек), изменения речи (26 %, 5 человек), стато-кинетические нарушения (63 %, 12 человек), снижение чувствительности в одной половине тела (26 %, 5 человек). Прогноз повторного острого нарушения мозгового кровообращения у лиц с ТИА объективизировали посредством определения балла по шкале 90-дневного риска ИМ (ABCD<sup>2</sup>). Общая оценка в группе ТИА в сочетании с фибрилляцией предсердий составила 5 (5; 6) баллов и соответствовала высокой вероятности повторного ишемического события, что отдалось от определенной ранее медианы по группе ТИА без нарушения сердечного ритма — 4 (3; 6) балла,  $p = 0,017$ . Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ТИА наиболее часто встречались артериальная гипертензия (74 %, 14 человек), ишемическая болезнь сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий (100 %, 19 человек).

У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Для оценки параметров ВНС поступившим в инсультное отделение пациентам в 1–2-е сутки от начала острого нарушения мозгового кровообращения выполнялся анализ параметров ВСР с помощью проведения 5-минутной длительности электрокардиографического исследования на программно-аппаратном электрокардиографическом комплексе «FUCUDA Kardio-MAX-7202» с функцией оценки показателей RR-тренда и полуавтоматической обработкой результатов. Исследование выполнялось в положении пациента «лежа на спине», в состоянии бодрствования, спустя 1,5–2 часа после приема пищи или натошак [11, 20, 23]. Во время процедуры осуществлялась запись кардиоциклов во втором стандартном отведении в течение 5 минут [11, 20, 23]. Артефакты, обусловленные движением пациентов, и единичные экстрасистолы исключались автоматически. Вегетативная обеспеченность стрессовых ситуаций оценивалась путем выполнения пассивной ортостатической пробы, проводимой путем подъема кушетки или изголовья функциональной койки на 60° [11, 20], после чего повторно осуществлялась 5-минутная регистрация RR-тренда.

Повторное исследование ВСР пациентам с ЛИ и ТИА выполнялось спустя 10–12 суток, на момент выписки из неврологического стационара. Волонтерам контрольной группы оценка показателей ВСР проводилась однократно, при тех же условиях, в кабинете электрокардиографического исследования.

На базе 5-минутного электрокардиографического мониторинга определялись линейные параметры ВСР [11, 20, 23]:

— среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции, оценивает тонус ВНС в целом и определяет суммарное влияние на пейсмекер сердечного ритма центральных и периферических звеньев ВНС. Снижение SDNN указывает на рост влияния симпатического отдела ВНС и подавление активности парасимпатического;

— процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % — представляет степень превышения деятельности парасимпатического отдела ВНС над симпатическим;

— мода длительности RR-интервалов (Mo), мс — наиболее часто встречающееся значение длительности RR-интервалов, отражающее уровень гуморальных влияний на функцию ВНС;

— амплитуда моды (AMo), % — доля RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды. Представляет собой показатель выраженности деятельности симпатического отдела ВНС. Повышение значения AMo свидетельствует о нарастании ригидности сердечного ритма и расценивается как неблагоприятная ситуация;

— вариационный размах ( $\Delta X$ ), мс — разность между максимальной и минимальной длительностью RR-интервала.  $\Delta X$  отражает активность парасимпатического звена ВНС.

На основании определенных параметров вычислялся индекс напряжения (ИН) по формуле:

$$ИН = AMo / 2 \Delta X \times Mo, \quad (1)$$

где: ИН — индекс напряжения;

AMo — амплитуда моды;

$\Delta X$  — вариационный размах;

Mo — мода.

ИН характеризует степень напряжения регуляторных систем и указывает на централизацию управления сердечным ритмом. Увеличение ИН указывает на преобладание активности симпатического звена ВНС над парасимпатическим звеном [20].

Вегетативная реактивность в ответ на проведение ортостатической пробы оценивалась с помощью вычисления коэффициента реактивности (kR) согласно формуле 2:

$$kR = ИН_2 / ИН_1, \quad (2)$$

где: ИН<sub>2</sub> — индекс напряжения, определенный после проведения нагрузочного тестирования;

ИН<sub>1</sub> — индекс напряжения в покое.

Качественная характеристика вегетативного статуса и вегетативной реактивности определялась исходя из значений ИН, определенного в покое, и kR согласно таблице 1 [23].

Таблица 1 — Вегетативный тонус и вегетативная реактивность

Исходный ИН	Вегетативная реактивность		
	нормальная	гиперсимпатикотоническая	асимпатикотоническая
ИН <sub>1</sub> < 30 (ваготония)	1,1–3,0	> 3,0	< 1,1
ИН <sub>1</sub> — 30–60 (эйтония)	1,0–2,5	> 2,5	< 1,0
ИН <sub>1</sub> — 60–90 (эйтония)	0,9–1,8	> 1,8	< 0,9
ИН <sub>1</sub> — 90–160 (симпатикотония)	0,7–1,5	> 1,5	< 0,7
ИН <sub>1</sub> > 160 (гиперсимпатикотония)	0,5–1,2	> 1,2	< 0,5

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ «Statistica», 7.0. Данные ВСР представлены в виде медианы и верхней-нижней квартилей: Me (LQ; UQ). Различия в значении количественных признаков в трех независимых группах определялись с использованием непараметрического многомерного критерия Крускал-Уоллиса. Для уточнения взаимоотношения параметров ВСР дополнительно применялся линейный регрессионный анализ с использованием пакета Фридман ANOVA. Корреляционный анализ проводили с применением непараметрического критерия Спирмена. Наличие прогностической значимости уточняли методом логистического нелинейного регрессионного анализа. Изображения построены с помощью встроенного графического модуля программы «Statistica», 7.0.

### Результаты и обсуждение

Сформированные группы пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, возникшим на фоне нарушения сердечного ритма, имели особенности вегетативного статуса при сравнении с контрольной группой, состоящие в четверо большей выраженности (SDNN<sub>1</sub>, p = 0,05) при ТИА, что указывало на преобладание вклада в деятельность ВНС парасимпатического отдела [20] (таблица 2).

Выявленная особенность сохранялась и после проведения ортостатической пробы (SDNN<sub>2</sub>, p = 0,036). В то же время у пациентов с ЛИ имела место только тенденция к некоторому превышению контрольных цифр SDNN<sub>1</sub> (p = 0,08). Повышение активности парасимпатического звена ВНС отражалась и в больших значениях парасимпатического индекса  $\Delta X_2$

( $p < 0,001$ ), определенного после нагрузочного тестирования. Более значимым оказалось влияние парасимпатического звена ВНС и при

сравнении группы ТИА с когортой пациентов с ЛИ, определяемое в покое ( $pNN50_1$ ,  $p = 0,046$ ) и после ортостаза ( $pNN50_2$ ,  $p = 0,008$ ).

Таблица 2 — Параметры ВСР у пациентов с ТИА в различных бассейнах

Показатель	Группа		
	ТИА	ЛИ	Контроль
	Med (LQ; UQ)	Med (LQ; UQ)	Med (LQ; UQ)
SDNN <sub>1</sub> , мс	112 (40,5; 159)*	36 (13,5; 63,5)**	33 (31; 36)
SDNN <sub>2</sub> , мс	119 (82; 122)*	47 (36; 58)	34,5 (29; 55,5)
pNN50 <sub>1</sub> , %	18,7 (4,4; 21,7) <sup>+</sup>	3,4 (1,6; 8,4)	4 (3,3; 5,1)
pNN50 <sub>2</sub> , %	19,1 (7,9; 37,5) <sup>+</sup>	7 (4,3; 9,6)	5,3 (3,5; 7,4)
Mo <sub>1</sub> , мс	0,79 (0,62; 1)	0,82 (0,68; 1)	0,91 (0,82; 0,91)
Mo <sub>2</sub> , мс	0,65 (0,63; 0,66) <sup>+</sup>	0,72 (0,6; 0,84)	0,81 (0,8; 0,84)
AMo <sub>1</sub> , %	10,8 (7,5; 16,3)	18,5 (12,5; 28,3)	15,1 (13,7; 18,5)
AMo <sub>2</sub> , %	10,5 (7,5; 12,5)	17,5 (12; 23)	17,1 (12,5; 18,5)
ΔX <sub>1</sub> , мс	0,53 (0,3; 0,83)	0,17 (0,07; 0,54)	0,17 (0,17; 0,24)
ΔX <sub>2</sub> , мс	0,54 (0,41; 0,66)*	0,6 (0,62; 0,64)	0,19 (0,16; 0,19)
ИН <sub>1</sub>	19 (7,9; 37,5)**	104,6 (28,1; 245,1)	50,7 (28,9; 112,7)
ИН <sub>2</sub>	22,3 (10,5; 23,3)	23,3 (22; 28,7)	70 (37,7; 70,9)
kR	1 (0,93; 1,04)	0,12 (0,11; 0,21)	1,12 (0,65; 1,22)

\* —  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; <sup>+</sup> —  $p < 0,05$  по отношению к группе ЛИ.

Кроме того, еще одним различием между группами с преходящей ишемией головного мозга и ЛИ являлось большее влияние гуморального компонента регуляции функционирования ВНС (Mo<sub>2</sub>,  $p = 0,04$ ) у последних при проведении стресс-теста. Среди пациентов с ТИА преобладали лица с ваготоническим типом вегетативного тонуса (58 %, 11 человек) и асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности (63 %, 12 человек). Такое распределение могло быть связано с хаотичностью распределения RR-интервалов при электрокардиографическом мониторинговании, однако, учитывая выявленные ранее закономерности, могло указывать на особенности патогенеза и определять более неблагоприятный прогноз последующих ишемических событий. Подобные исследования проводились ранее у пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием фибрилляции предсердий [16]. При этом выраженная ригидность сердечного ритма с преобладанием симпатикотонии оказывало негативное влияние на прогноз последующих острых нарушений мозгового кровообращения [15, 16]. Что касается группы ТИА с нарушением сердечного ритма, то здесь, напротив, было зарегистрировано существенное снижение вариабельности сердечного ритма (таблица 2), чего в случае ЛИ уже не наблюдалось. Вероятно, выявленный феномен может иметь саногенетическое значение для пациентов с ТИА, возникшей на фоне фибрилляции предсердий.

Вегетативный тонус в группе лиц с ЛИ на фоне нарушений сердечного ритма распре-

лился равномерно: по 3 человека с ваготонией, эйтоническим тонусом ВНС в покое и симпатикотонией. В отношении реактивности ВНС на проведение ортостатической пробы преобладали пациенты с асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности (7 человек).

ИН у пациентов с ТИА в покое, в противовес описанной нами ранее симпатикотонии в группе лиц с ПНМК, не имевших нарушений сердечного ритма [11], был наиболее низким из всех сравниваемых групп и имел тенденцию к отличию от контрольных значений (ИН<sub>1</sub>,  $p = 0,082$ ).

Подводя итог выявленным изменениям, можно отметить преобладание парасимпатического отдела ВНС у пациентов с ТИА, возникшей на фоне фибрилляции предсердий. Это отличие имело место не только в отношении практически здоровых лиц, но и определяло специфические черты патогенеза преходящей ишемии головного мозга при сравнении с группой ИМ. Сама группа ЛИ различий с контролем не имела.

При проведении корреляционного анализа клинических проявлений ТИА и параметров ВСР в 1–2-е сутки после перенесенного ПНМК выявлена положительная зависимость между общим уровнем функционирования ВНС (SDNN<sub>1</sub>) и асимметрией оискала ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,02$ ), а также парасимпатическим индексом ( $pNN50_1$ ) и тем же симптомом ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$ ). Напротив, повышение ИН сочеталось с менее выраженной асимметрией лица (ИН<sub>1</sub>,  $r = -0,59$ ;  $p = 0,021$ ). В свою очередь парасимпатический параметр ΔX<sub>1</sub> в покое отрицательно коррелировал с нарушениями чувствительности при поступлении ( $r = -0,76$ ;

$p = 0,03$ ) и выраженностью вестибуло-атактического синдрома ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,032$ ), однако имел положительное влияние на появление асимметрии лица при поступлении пациентов в стационар ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,021$ ). Таким образом, выявленные корреляционные связи могли трактоваться как неоднозначные и указывали не позитивную роль повышения активности симпатического отдела ВНС в группе ТИА.

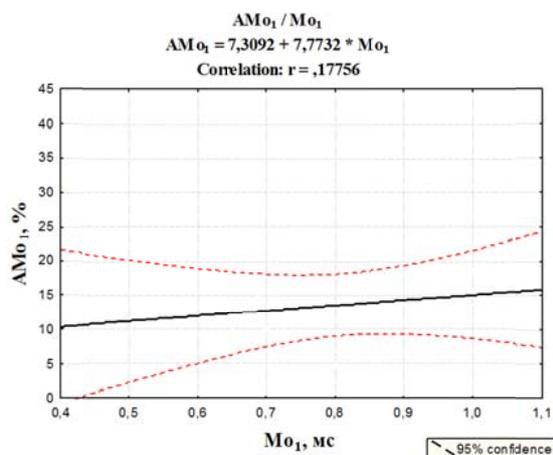
Выявление закономерностей в клинико-вегетативных соотношениях у пациентов с ЛИ в сочетании с фибрилляцией предсердий выявило несколько иные закономерности. Так, была отмечена тенденция к отрицательному влиянию на выраженность неврологического дефицита (NIHSS<sub>1</sub>) при поступлении оценки общего функционирования ВНС (SDNN<sub>1</sub>  $r = 0,74$ ;  $p = 0,09$ ) и выраженности активности парасимпатического звена ВНС (pNN50<sub>1</sub>,  $r = 0,75$ ;  $p = 0,08$ ), что указывало на неблагоприятное влияние повышения вклада парасимпатикотонии в процесс регуляции ишемии головного мозга. При этом также благоприятное влияние на выраженность анизорефлексии глубоких рефлексов при поступлении оказывал показатель влияния гуморальной регуляции деятельности ВНС, для которого определена высокая отрицательная связь с клиническими проявлениями (Mo<sub>1</sub>,  $r = -0,8$ ;  $p = 0,034$ ). Данное обстоятельство может быть обусловлено определенным нами ра-

нее повышением активности тиреоидных гормонов [8]. Под их влиянием повышается активность симпатического отдела ВНС и уменьшается выраженность аутоиммунного компонента воспалительного процесса [10], что могло и объяснять выявленные закономерности.

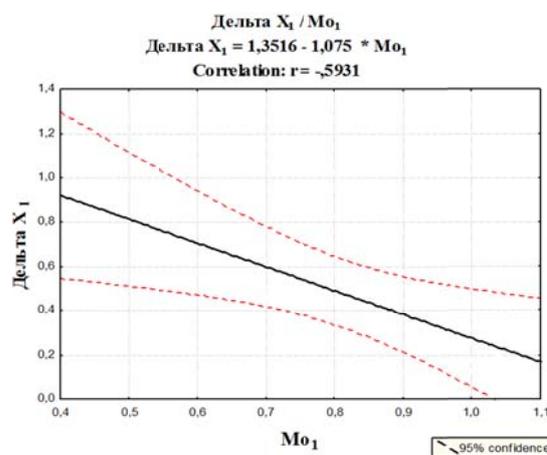
Учитывая ранее выявленные саногенетические черты ПНМК при определении соотношения симпатического и парасимпатического отделов [11], далее нами был проведен линейный регрессионный анализ зависимостей прямого симпатического индекса (AMo) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo) и парасимпатического показателя ( $\Delta X$ ) от Mo (рисунки 1, 2).

Как указывалось нами ранее, отличительной особенностью вегетативного статуса у пациентов с быстрой редуцией неврологического дефицита является отрицательная зависимость параметров симпатического отдела ВНС от Mo [24].

На приведенной диаграмме (рисунок 2) результирующая соотношения имеет практически горизонтальный ход с некоторым недостоверным наклоном влево. Диаграмма влияния гуморального компонента деятельности ВНС на парасимпатический отдел, напротив, имела сходное с общей группой ТИА [24] направление.



**Рисунок 1** — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (AMo<sub>1</sub>) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo<sub>1</sub>) у пациентов с ТИА на 1–2-е сутки



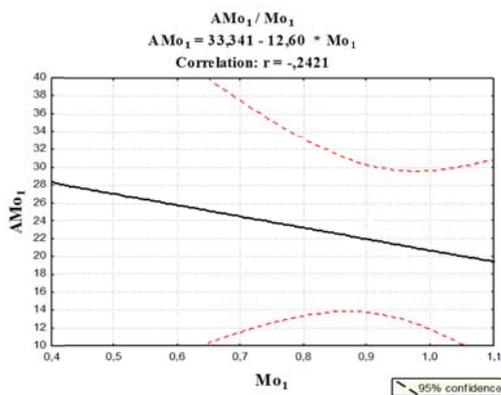
**Рисунок 2** — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС ( $\Delta X_1$ ) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo<sub>1</sub>) у пациентов с ТИА на 1–2-е сутки

Как видно на представленной диаграмме, несмотря на преобладание у пациентов с ТИА, произошедшей на фоне фибрилляции предсердий, активности парасимпатического звена в покое, зависимость этого параметра от гуморальных влияний имела выраженный наклон результирующей прямой вправо ( $p = 0,015$ ). Подобное расположение линейной зависимости указывало на сохранность саногенетического резерва деятельности ВНС, состоящего в

возможности нарастания его влияния при возникновении стрессовой ситуации, также у пациентов с нарушением сердечного ритма. Отсутствие же отрицательного влияния на симпатический отдел ВНС повышенного гуморального фона [8] при ТИА, вероятно, и определяло более неблагоприятный прогноз возникновения ИМ в краткосрочном прогнозе согласно рассчитанному на основании существующих факторов риска и длительности

существования неврологического дефицита баллу шкалы ABCD<sup>2</sup>.

В группе пациентов с ЛИ, возникшим на фоне мерцательной аритмии, все вышеупомянутые закономерности в виде отрицательной зависимости симпатического отдела ВНС от гуморальной регуляции деятельности ВНС терялись ( $p > 0,05$ ) (рисунки 3, 4).



**Рисунок 3** — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС ( $AMo_1$ ) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС ( $Mo_1$ ) у пациентов с ЛИ на 1–2-е сутки

Также достоверных закономерностей влияния гормонального компонента на функционирование ВНС определено не было.

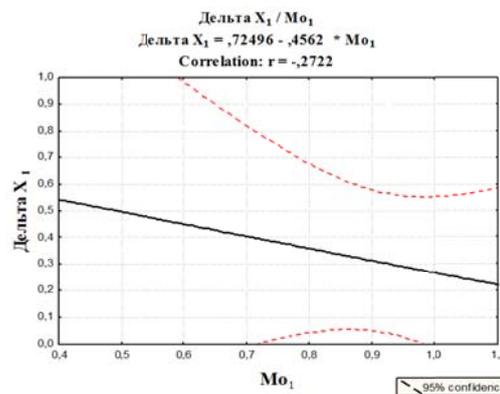
После проведения ортостатической пробы все вышеуказанные закономерности в обеих группах пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения нивелировались.

С прогнозом последующего возникновения повторного острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших ТИА на фоне нарушения сердечного ритма, ни один из вышеуказанных параметров ВСП связан не был. Как указывалось нами ранее, этот факт может объясняться подвижностью состояния ВНС и максимальной важностью его включения на первом этапе ишемии головного мозга. Корреляционная зависимость тяжести течения атеротромботического варианта ИМ от нарастания активности симпатического звена ВНС, описанная в литературных источниках [21], могла объясняться, по нашему мнению, нарастанием вторичного воспалительного процесса, развивающегося вследствие большого объема ишемизированной ткани. Однако в данном случае прогноз строился в отношении единичного текущего события и его возможных исходов, а не повторения сосудистой мозговой катастрофы после окончания клинического эпизода.

Построение логистической регрессии влияния отдельных показателей ВСП на реализацию той или иной формы ишемии головного мозга (ТИА или ЛИ) на фоне сопутствующих нарушений сердечного ритма выявило влияние

Угол наклона результирующей, определяющий влияние на симпатический отдел ВНС нарастания значений  $Mo$ , был незначительно открыт влево, однако достоверных взаимоотношений определено не было.

Подобным же образом расположилась результирующая для гуморального влияния на парасимпатический отдел ВНС (рисунки 4).



**Рисунок 4** — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС ( $\Delta X_1$ ) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС ( $Mo_1$ ) у пациентов с ЛИ на 1–2-е сутки

на этот процесс парасимпатических параметров:  $pNN50_2$ , определенного после выполнения ортостатической пробы ( $OR = 1,09$ ;  $\chi^2 = 2,7$ ,  $p = 0,09$ )  $p = 0,046$ ) и  $\Delta X_2$  ( $OR = 131,6$ ;  $\chi^2 = 4,7$ ,  $p = 0,031$ ), зафиксированного при тех же условиях. Как и в случае групп лиц с ТИА, ЦГК и ЛИ без нарушений ритма сердца [24], у этих пациентов повышение активности парасимпатического звена ВНС после нагрузочной пробы являлось показателем более благоприятного течения ишемии головного мозга и было протективно в отношении формирования очага некротических изменений.

#### Заключение

Таким образом, в результате проведенного анализа состояния вегетативного статуса у пациентов, перенесших ТИА или ЛИ на фоне фибрилляции предсердий, были выявлены важные особенности патогенеза, объясняющие более неблагоприятный прогноз в отношении повторного ИМ у таких пациентов.

Так, в группе пациентов с ТИА имело место существенное повышение активности парасимпатического звена ВНС при сравнении с контрольной группой и группой лиц с ЛИ, что отличало эту категорию пациентов от лиц с ПНМК без сопутствующей фибрилляции предсердий. Повышение ИН в группе ТИА с нарушением сердечного ритма коррелировало с меньшей выраженностью клинических проявлений. Полученные данные соотносились с выявленными ранее саногенетическими особенностями групп ПНМК, состоящими в преобладании активности симпатического отдела ВНС на 1–2-е сутки возникновения ишемии головного мозга.

Также были продемонстрированы определенные черты реагирования параметров ВНС у лиц с ТИА с сопутствующей фибрилляцией предсердия в ответ на стрессовую ситуацию, состоящие в отрицательной зависимости активности парасимпатического отдела ВНС от гуморального компонента деятельности ВНС. Подобные изменения в группе ПНМК с синусовым ритмом трактовались нами как саногенетический компонент [24] и обуславливали, по нашему мнению, смещение индекса вегетативного равновесия в сторону преобладания симпатикотонии. Несмотря на преобладающий парасимпатикотонический тонус в статусе ВНС в группе ПНМК, возникшего на фоне мерцательной аритмии, сохранность отрицательной зависимости автономного контура ВНС от гуморального влияния была сохранена в этой группе и определяла отсутствие очага некроза в головном мозге.

Полученные данные подтверждались результатами нелинейного регрессионного анализа, согласно которому повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС влияло на более благоприятный исход острой ишемии головного мозга сосудистого генеза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 // S. Koton [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 312, № 3. — P. 259–268.
2. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, Iss. 3. — P. 870–947.
3. Guidelines for the early management of stroke patients / C. Edward [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, № 3. — P. 870–947.
4. Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute inpatient stroke care guidelines, update 2015 / L. K. Casaubon [et al.] // Int J Stroke. — 2016. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 239–252.
5. Стаховская, Л. В. Транзиторные ишемические атаки / Л. В. Стаховская; под ред. Л. В. Стаховской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 224 с.
6. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
7. Зависимость вегетативного статуса от тяжести ишемического поражения головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Пробл. здоровья и экологии. — 2012. — № 1 (31). — С. 92–97.
8. Thyroid hormone status in stroke and transient ischemic attack patients / N. V. Halinowskaya [et al.] // Neurologijos seminarai. — 2015. — Vol. 19, № 65. — P. 207–209.
9. Parameters of systemic inflammatory response in patients with passing infringements of brain blood circulation / N. V. Halinowskaya [et al.] // British J. Med. and Med. Research. — 2016. — Vol. 15, № 1. — P. 1–10.
10. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // Арх. клин. и эксперим. медицины. — 2004. — Т. 13, № 1/2. — С. 3–10.
11. Галиновская, Н. В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков; Гомел. гос. мед. ун-т. — Гомель: Изд-во ГомГМУ, 2015. — 228 с.
12. Самохвалова, Е. В. Вариабельность ритма сердца в динамике острого периода ишемического инсульта и характер церебрального поражения / Е. В. Самохвалова, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскина // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2004. — № 4 (4). — С. 338.
13. Вейн, А. М. Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. — М.: Мед-на, 2005. — 580 с.
14. Bolis, L. Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease / L. Bolis, J. Licinio, S. Govoni. — New York: Dekker, 2003. — 667 с.
15. Заремба-Федчишин, О. В. Вариабельність серцевого ритму та окисно-відновний метаболізм у хворих на стабільну стенокардію, поздану з гормональним дисбалансом, і методи їх корекції: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / О. В. Заремба-Федчишин; Івано-Франк. держ. мед. ун-т. — Івано-Франк., 2006. — 19 с.
16. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 3. — P. 499–511.
17. Kurata, C. Improvement of cardiac sympathetic innervation by renal transplantation / C. Kurata, A. Uehara, A. Ishikawa // J. of Nuclear Med. — 2004. — Vol. 45, № 7. — P. 1114–1120.
18. Autonomic dysfunction assessed by EZSCAN and subclinical atherosclerosis / J. Sun [et al.] // J. Diabetes. — 2014. — Vol. 6, № 5. — P. 409–416.
19. Взаимосвязь вариабельности артериального давления, синусового ритма сердца и структурно-функциональных характеристик миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В. П. Носов [и др.] // Клин. медицина. — 2004. — № 9. — С. 20–24.
20. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р. М. Баевский // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 70–82.
21. Энтропия сердечного ритма — предиктор функционального исхода парциального инфаркта мозга в бассейне сонных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий / И. А. Гончар [и др.] // Мед. новости. — 2015. — № 1. — С. 41–46.
22. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы // Здравоохранение. — 2009. — № 4. — С. 62–74.
23. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Л. Телькнис. — Вильнюс, 1992. — 130 с.
24. Галиновская, Н. В. Преходящие нарушения мозгового кровообращения: клиничко-патогенетические особенности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.11 / Н. В. Галиновская. — УО «Гомельск. гос. мед. ун-т». — Минск, 2017. — 49 с.

Поступила 21.02.2018

УДК 616.23-002.193:575.113

### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MDR1, ADRB2 И IL-13 С РАЗВИТИЕМ РЕЗИСТЕНТНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е. В. Воронаев<sup>1</sup>, Д. Ю. Рузанов<sup>1</sup>, О. В. Осипкина<sup>1</sup>,  
В. А. Штанзе<sup>1</sup>, Т. В. Переволоцкая<sup>2</sup>, А. Н. Переволоцкий<sup>2</sup>, А. С. Шафорост<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»,  
г. Обнинск, Российская Федерация

**Цель:** оценка вклада генетических детерминант в формирование патогенетических и клинических фенотипов бронхиальной астмы, а также их ассоциация с ответом на терапию.

**Материалы и методы.** Полимеразная цепная реакция, рестрикторный анализ, электрофоретическая детекция, анализ анамнеза и клинических данных, статистический метод.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между контрольной группой и группой пациентов с резистентной астмой по частоте встречаемости генотипа CC и TT (ген MDR1 rs1045642). Не выявлены значимые различия по частотам встречаемости всех генотипов генов ADRB2 (rs1042713) и IL-13 (rs20541) между контрольной группой и группой пациентов с контролируемой астмой, а также между группами пациентов с резистентной и контролируемой астмой.

**Заключение.** Показана ассоциация генотипа CC rs1045642 гена MDR1 с потребностью в высоких дозах только ингаляционных глюкокортикостероидов или в их сочетании с системными глюкокортикостероидами.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетические маркеры, полиморфизм гена.

## ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF MDR1, ADRB2 AND IL-13 GENES WITH DEVELOPMENT OF THERAPY-RESISTANT BRONCHIAL ASTHMA

*E. V. Voropaev<sup>1</sup>, D. Yu. Ruzanov<sup>1</sup>, O. V. Osipkina<sup>1</sup>,  
V. A. Shtanze<sup>1</sup>, T. V. Perevolotskaya<sup>2</sup>, A. N. Perevolotskiy<sup>2</sup>, A. S. Shafarost<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>All-Russia Research Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk,  
Russian Federation

**Objective:** assessment of the contribution of genetic determinants to the formation of pathogenetic and clinical phenotypes of bronchial asthma as well as their association with the response to the therapy.

**Material and methods.** Polymerase chain reaction, restriction analysis, electrophoretic detection, analysis of anamnesis and clinical data, statistical method.

**Results.** Statistically significant ( $p < 0.05$ ) differences have been found between the control group and the group of patients with therapy-resistant asthma in the incidence rate of genotype CC and TT (MDR1 gene rs1045642). No significant differences have been revealed in the incidence of all the genotypes of the genes ADRB2 (rs1042713) and IL-13 (rs20541) between the control group and the group of patients with controlled asthma, and between the groups of patients with therapy-resistant and controlled asthma.

**Conclusion.** The association of the genotype CC rs1045642 of the MDR1 gene has been shown with the necessity for higher doses of inhaled glucocorticosteroids alone or in combination with systemic glucocorticosteroids.

**Key words:** bronchial asthma, genetic markers, gene polymorphism.

### Введение

Бронхиальная астма (БА, J45 МКБ10) — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, ущерб от которого связан с затратами на лечение и с потерей трудоспособности. Около 300 миллионов человек в разных странах страдают от астмы и около 250 000 человек умирают ежегодно [1, 2]. При выборе терапии необходимо учитывать ожидаемую эффективность (хороший уровень контроля над симптомами и снижение риска обострений) и безопасность. Более дешевая, но недостаточная терапия приводит к повышению расходов за счет увеличения числа обострений и госпитализаций больных.

«Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA) создана для взаимодействия врачей, лечебных учреждений с целью распространения информации о подходах к лечению пациентов с БА. Доклад GINA «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» обновляется ежегодно, начиная с 2002 г. Тем не менее уровень контроля БА является недостаточным во многих странах. Понятие «уровень контроля БА» впервые начало обсуждаться около 15 лет назад в Американском и Европей-

ском респираторных обществах, оно характеризует выраженность симптомов, а также определяет риск неблагоприятных исходов в будущем [3]. Стратегия терапии БА — именно достижение контроля, а не просто гипотетическое улучшение состояния. За последние десять лет доля пациентов с контролируемой астмой в странах Западной Европы увеличилась с 4–9 до 42–55 % [4]. В Республике Беларусь стандартизированные исследования, изучающие уровень контроля над БА, не были проведены, а имеющиеся немногочисленные работы свидетельствуют, что доля пациентов с полным контролем остается невысокой [5]. Поиск причин отсутствия контроля над астмой является актуальной задачей. Наиболее перспективными являются генетические исследования, которые направлены на выявление генов, связанных с развитием болезни и ответом на терапию. Разнообразие ответов на медикаментозное воздействие может быть обусловлено тяжестью и типом астмы, сочетанием фармакологических препаратов, условиями среды, возрастом пациента и др.

За прошедшее время были выявлены гены, ассоциированные с астмой и/или атопией, однако, согласно многочисленным исследованиям, ни один из них в отдельности не отвечает

за развитие определенного фенотипа, а значит, каждый из множества генов вносит определенный вклад в общую предрасположенность к заболеванию. Гены, ассоциированные с астмой, можно классифицировать по выполняемой ими функции: связанные с воспалением, первичным иммунным ответом, ответом Th-2 лимфоцитов, чувствительностью к факторам внешней среды, ремоделированием дыхательных путей, бронхоконстрикцией, дисфункцией эпителиального барьера [6].

Для лечения бронхиальной астмы используются воздействующие на механизм заболевания препараты базисной терапии (например, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и влияющие на гладкую мускулатуру бронхиального дерева, снимающие приступ симптоматические препараты (бронходилататоры —  $\beta$ 2-агонисты, М-холиноблокаторы).  $\beta$ 2-агонисты — вещества, вызывающие стимуляцию  $\beta$ -адренергических рецепторов и оказывающие значительное влияние на основные функции организма, часто используются в фармакологии для лечения БА, их применение позволяет снизить дозу ИГКС, а также помогает эффективно купировать симптомы бронхиальной обструкции.

В гене  $\beta$ 2-адренорецептора ADRB2 выявлены мутации, ассоциированные с ответом на  $\beta$ 2-агонисты [8].  $\beta$ 2-адренорецептор — ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень родства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа. В результате единичной замены (SNP — Single nucleotide polymorphism) G46A (rs1042713 по классификации NCBI — National Center for Biotechnology Information) в аминокислотной последовательности белка ADRB2 в позиции 16 аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly). В ряде исследований было показано, что генотип AA ассоциирован с риском развития ночной формы БА [9].

Ген ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member1) кодирует белок множественной лекарственной резистентности MDR1 (multidrug resistance protein или гликопротеин P1), функция которого — перенос лекарственных средств и других соединений из клетки в межклеточное пространство. Замена 3435CT (rs1045642) ассоциирована с экспрессией гена MDR1 и функционированием Р-гликопротеина [10]. Выявлена ассоциация генотипа 3435CC с потребностью в больших дозах системных глюкокортикостероидов у пациентов с БА, однако в целом результаты изучения влияния полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику противоречивы.

При анализе причин терапевтической резистентности необходимо определить вклад аллельных вариантов генов цитокинов Th2,

ассоциированных с иммунным ответом: интерлейкина 4 (IL-4) и интерлейкина 13 (IL-13). Противовоспалительный цитокин IL-13 продуцируется активированными CD4+ и CD8+ Т-клетками, стимулирует секрецию IgE и IgG4. Показано, что замена гуанина на аденин G2044A, Arg130Gln (rs20541), приводящая к замене аргинина на глутамин в белке, увеличивает риск развития атопий, показана его взаимосвязь с риском развития БА [11].

Результаты многочисленных генетических исследований противоречивы: трудновоспроизводимы в последующих работах, характеризуются выраженными межэтническими различиями. Необходимо дальнейшее изучение генов, ассоциированных с БА, с учетом этнической принадлежности, так как подобные исследования в белорусской популяции отсутствуют. Новые знания в области генетики БА позволят выявить молекулярные предикторы астмы, определить группы риска для осуществления профилактических мероприятий, обосновать выбор терапии.

#### **Цель работы**

Оценка вклада генетических маркеров в формирование патогенетических и клинических фенотипов БА, а также их ассоциация с ответом на терапию.

#### **Материалы и методы**

Для проведения исследований были сформированы следующие группы пациентов: «Резистентная астма» (с неконтролируемым течением БА); «Контролируемая астма» (с контролируемым течением БА); «Группа-контроль» (здоровые добровольцы).

Все участники исследования были информированы о его целях и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Участники исследования являются жителями Гомеля или Гомельской области.

#### **Группа пациентов «Резистентная астма»**

В эту группу были включены 37 пациентов учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»: 18 мужчин (48,6 %) и 19 женщин (51,4 %) в возрасте от 37 до 81 года. Средний возраст составил  $60,1 \pm 10,5$  года. У большинства пациентов — 27 (73 %) — выявлена неаллергическая форма БА (смешанная — у 9 (24,3 %), аллергическая — у 1 (2,7 %)). Количество пациентов, имевших тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания — 33 (89,2 %) и 4 (10,8 %) соответственно. Треть пациентов имела группу инвалидности: 10 (27 %) — по общему заболеванию и 4 (5,4 %) — по БА.

Большинство пациентов в течение последних 3 месяцев использовали бронхолитики короткого действия очень часто: 1–2 раза в сутки и реже — 7 человек (18,9 %), 3–5 раз в сутки —

15 человек (40,5 %), 6–10 раз в сутки — 10 человек (27 %), больше 10 раз в сутки — 5 человек (13,5 %). В качестве базисной терапии в течение последних 3 месяцев подавляющее большинство пациентов использовали комбинированные препараты (бронхолитики длительного действия и высокие дозы ИГКС) — 30 человек (81,1 %), лишь некоторые из них получали другие схемы лечения: комбинированные препараты (бронхолитик длительного действия и средние дозы ИГКС) — 2 человека (5,4 %), ИГКС в высоких дозах — 1 человек (2,7 %). Однако часть пациентов вообще не использовали регулярно базисную терапию — 4 человека (10,8 %). Дополнительные препараты для лечения заболеваний органов дыхания принимали 24 пациента (64,9 %), в том числе в сочетаниях: муколитики — 5, инъекционные ГКС — 6, интраназальные ГКС — 1, пероральные ГКС — 3, метилксантины — 18, бронхолитики через небулайзер — 16, формотерол — 1, монтелукаст — 1. Не использовали другие лекарственные средства 13 пациентов (35,1 %).

Вариабельность показателя ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха) составила от 15 до 75 %. Умеренная обструкция (ОФВ<sub>1</sub> от 60 до 80 %) отмечалась у 10 пациентов (27 %), выраженная (ОФВ<sub>1</sub> от 40 до 59 %) — у 12 пациентов (32,4 %), резкая (ОФВ<sub>1</sub> от 20 до 39 %) — у 14 пациентов (37,8 %). Наиболее низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> (< 20 %) был зарегистрирован у 1 пациента (2,7 %). У большинства пациентов отмечался отрицательный бронходилатационный тест — 23 человека (62,2 %). Лишь у 14 пациентов (37,8 %) была положительная проба с салбутамолом.

Количество амбулаторных обращений за последние 3 месяца варьировало от 1 до 8, в среднем — 3,3. Не обращались по месту жительства за медицинской помощью по поводу БА 5 человек (13,5 %). Отмечалось большое число вызовов бригады скорой медицинской помощи за последние 3 месяца: 1–3 вызова — 19 пациентов (51,5 %), 4–5 раз — 2 пациента (5,4 %), 10–12 раз — 3 пациента (8,1 %). Не вызывали бригаду скорой медицинской помощи 13 пациентов (35,1 %). Длительность госпитализаций за последние 3 месяца варьировала от 7 до 48 дней и составила в среднем  $20 \pm 10,4$  дня. В течение 3 последних месяцев не были госпитализированы 10 пациентов (27 %). Общий срок временной нетрудоспособности за год составил от 8 до 160 дней, в среднем —  $45,3 \pm 31,1$  дня. Не было госпитализаций в течение года лишь у 1 пациента. Аллергоанамнез отягощен у большинства пациентов — 20 человек (54,1 %). БА, аллергический ринит у

кровных родственников отмечали около половины пациентов — 16 (43,2 %).

#### Группа пациентов «Контролируемая астма»

В эту группу были включены 20 пациентов учреждения «Гомельская областная клиническая поликлиника»: 14 женщин (70 %), 6 мужчин (30 %). Средний возраст составил  $48,2 \pm 16$  лет.

Преимущественно пациенты страдали смешанной формой БА — 17 человек (85 %). Реже регистрировались неаллергическая и аллергическая формы — у 2 (10 %) и у 1 (5 %) пациента соответственно. Лишь 2 (10 %) имели группу инвалидности: 2-ю и 3-ю по общему заболеванию.

В качестве базисной терапии в течение последних 3 месяцев 3 пациента (15 %) использовали комбинированные препараты (бронхолитик длительного действия и высокие дозы ИГКС), 3 (15 %) — ИГКС в средних дозах, 1 (5 %) — ИГКС в низких дозах. Однако большинство пациентов (13 человек — 65 %) вообще не использовали регулярно базисную терапию. Дополнительные препараты для лечения заболеваний органов дыхания принимали 5 пациентов, интраназальные ГКС — 1, монтелукаст — 1, антигистаминные препараты — 2. Вариабельность показателя ОФВ<sub>1</sub> составила от 52 до 115 %. У большинства пациентов (15 человек — 75 %) был нормальный показатель ОФВ<sub>1</sub>. Лишь у 4 (20 %) — отмечались признаки бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> от 52 до 70 %) с положительным бронходилатационным тестом.

Количество амбулаторных обращений за последние 3 месяца варьировало от 0 до 3, в среднем — 1,8. Не обращались по месту жительства за медицинской помощью по поводу БА подавляющее большинство — 15 человек (75 %). Пациентов, которые практически не обращались в службу скорой медицинской помощи, было 18 человек (90 %). Лишь 2 человека (10 %) вызывали бригаду неотложной помощи 2 раза за 3 месяца. Пациенты редко госпитализировались — только 2 человека (10 %) по 14 дней пребывания в стационаре. Общий срок временной нетрудоспособности за год был от 9 до 28 дней, в среднем — 18 дней. Аллергоанамнез у большинства пациентов (18 человек — 90 %) не отягощен. БА, аллергический ринит у родственников отмечены у 4 пациентов (20 %).

#### «Группа-контроль»

Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие хронической бронхолегочной патологии, в том числе аутоиммунной и аллергической этиологии; отсутствие аллергических заболеваний в анамнезе; неотягощенная наследственность в отношении БА. Критерии исключения из контрольной группы: тяжелые острые и хронические соматические

или психические заболевания; злокачественные новообразования; психическая или юридическая недееспособность пациентов, пребывание в специальных учреждениях по решению соответствующих органов или суда. В контрольную группу были включены здоровые добровольцы (доноры станции переливания крови), 105 человек (56 (53,3 %) женщин, 49 (46,7 %) мужчин) в возрасте от 19 до 68 лет, средний возраст —  $38,6 \pm 11,59$  года.

В качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов крови пациентов, с применением коммерческих реагентов для выделения ДНК из клинического материала.

Для изучения влияния молекулярно-генетических факторов на патогенез различных форм БА выбраны следующие маркеры: ген ADRB2 (rs1042713); ген ABCB1 (MDR1) (rs1045642); ген IL-13 (rs20541).

Выявление изучаемых SNP проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с

последующим рестрикционным анализом. Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили, используя амплификатор «PalmCycler» фирмы «CorbettResearch» (Австралия). Структура праймеров («Прайм-тех», Беларусь) приведена в таблице 1. Программа амплификации: денатурация 1 цикл —  $95\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 мин; 35 циклов ( $95\text{ }^\circ\text{C}$  — 20 с,  $65\text{ }^\circ\text{C}$  — 20 с,  $72\text{ }^\circ\text{C}$  — 20 с); финальная элонгация 1 цикл  $72\text{ }^\circ\text{C}$  — 2 мин.

Рестрикционный анализ проводили с применением коммерческих рестриктаз согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов ПЦР и рестрикционных фрагментов проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза в агарозном геле с последующим окрашиванием раствором бромистого этидия. Для визуализации полученных результатов использовали видеосистему фирмы «Bio-Rad» (США) GelDocXR.

Таблица 1 — Структура праймеров, используемых для выявления изучаемых SNP, размер амплифицируемой зоны, рестриктаза

Изучаемый полиморфизм	Нуклеотидная последовательность праймеров	Амплифицируемая зона, пар нуклеотидов	Рестриктаза
rs1045642 MDR1	5'-tgtatgftggcctccttggctg-3'	89	MboI
	5'-agcattgctgagaacattgccta-3'		
rs1042713, ADRB2	5'-gccttcttgctggcaccat-3'	168	NcoI
	5'-cagacgctcgaactggccat-3'		
rs20541 IL-13	5'-ccagttgttaaaggacctgct-3'	75	AluI

Таким образом был определен генотип пациентов, включенных в группы исследования, по генам ADRB2 (rs1042713), MDR1 (rs1045642), IL-13 (rs20541). Статистическую обработку частоты появления генотипов в группах пациентов и контрольной группе проводили методом описательной статистики качественных признаков [12, 13]. Рассчитывали частоту каждого генотипа по исследуемым генам в группе и ее достоверность. Различия между частотами соответствующих генов в исследуемых группах рассчитаны с помощью t-критерия Стьюдента. Частоты всех генотипов в «Группе-контроль» (здоровые добровольцы) достоверна, что подтверждается t-критерием Стьюдента (от 2,55 до 9,6 при уровне значимости  $p < 0,01$ ). Уровень значимости рассчитанного t-критерия Стьюдента определяли по таблицам вероятности при нормальном распределении. Проанализированы доли и их ошибки для всех генотипов исследованных генов.

#### Результаты и обсуждение

Среди объединенной группы пациентов («Резистентная астма» и «Контролируемая

астма») независимо от установленного диагноза недостоверно определена только частота генотипа ТТ гена IL-13 (rs20541) (t-критерий Стьюдента составил 1,78 при уровне значимости 0,075). Частота остальных аллелей достигает 0,5 при уровне значимости  $p < 0,001$ .

Статистическую значимость различий между частотами генотипов проводили для «Группы-контроль» (здоровые добровольцы) и объединенной группы пациентов («Резистентная астма» и «Контролируемая астма»), а также «Группы-контроль» и каждой группы пациентов отдельно. Результаты оценки статистической значимости различий частот встречаемости генотипов по исследуемым генам MDR1 (rs1045642), ADRB2 (rs1042713) и IL-13 (rs20541) в контрольной группе и объединенной группе пациентов («Резистентная астма» и «Контролируемая астма») представлены в таблице 2.

В результате проведенных молекулярно-генетических исследований и последующей статистической обработки полученных данных при уровне значимости  $p < 0,05$  выявлены отличия по частоте встречаемости генотипов СС и ТТ (ген MDR1 (rs1045642)) между контрольной группой

и объединенной группой пациентов («Резистентная астма» и «Контролируемая астма»). Частота встречаемости генотипа СС ниже в контрольной

группе (0,219), чем в группе пациентов (0,386), а частота генотипа ТТ выше в контрольной группе (0,390), чем в группе пациентов (0,228).

Таблица 2 — Оценка статистической значимости различий частот встречаемости генотипов по изучаемым генам в контрольной группе и объединенной группе пациентов («Резистентная астма» и «Контролируемая астма»)

Ген	Генотип	Частота встречаемости генотипов и ошибка		t-критерий, Стьюдента	Уровень значимости, p
		«Группа-контроль» (здоровые)	объединенная группа пациентов		
MDR1	СС	0,219 ± 0,040	0,386 ± 0,064	2,265	0,024
	СТ	0,390 ± 0,048	0,386 ± 0,064	0,056	0,95
	ТТ	0,390 ± 0,048	0,228 ± 0,056	2,094	0,041
ADRB2	АА	0,162 ± 0,036	0,175 ± 0,050	0,221	0,83
	GA	0,467 ± 0,049	0,421 ± 0,065	0,557	0,57
	GG	0,371 ± 0,047	0,404 ± 0,065	0,401	0,69
IL-13	СС	0,467 ± 0,049	0,509 ± 0,066	0,512	0,61
	СТ	0,476 ± 0,049	0,439 ± 0,066	0,458	0,64
	ТТ	0,057 ± 0,023	0,053 ± 0,030	0,120	0,81

Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между контрольной группой и группой пациентов с резистентной астмой по частоте встречаемости генотипа СС (ген MDR1 (rs1045642) — 0,219 и 0,459 соответственно, а также по частоте встречаемости генотипа ТТ — 0,390 и 0,243 соответственно. В группу «Резистентная астма» были включены пациенты с неконтролируемым течением астмы, следовательно, можно предположить, что выявлена ассоциация генотипа СС rs1045642 гена MDR1 с потребностью в больших дозах системных глюкокортикостероидов, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [8]. При сравнении частот встречаемости генотипов по изучаемым генам MDR1 (rs1045642), ADRB2 (rs1042713) и IL-13 (rs20541) в контрольной группе и у пациентов с контролируемой астмой отмечено отсутствие статистически значимых отличий, t-критерий Стьюдента не превысил 1,627 при уровне значимости  $p > 0,1$ .

Несмотря на то что некоторыми авторами описана ассоциация генотипа АА гена ADRB2 (rs1042713) с повышенным риском развития более тяжелой формы бронхиальной астмы, а также ее ночной формы по сравнению с гомозиготами по аллелю G, в нашем исследовании не установлено статистически значимых различий по частотам встречаемости всех генотипов гена ADRB2 (rs1042713) между контрольной группой и группой пациентов с контролируемой астмой, а также между группой пациентов с резистентной и контролируемой астмой.

Также не установлено статистически значимых различий по частотам встречаемости

всех генотипов гена IL-13 (rs20541) между контрольной группой и группой пациентов с контролируемой астмой, а также между группой пациентов с резистентной и контролируемой астмой. Этот результат подтверждает информацию о том, что SNP в гене IL-13, особенно те, которые охватывают промотор/кодирующую область IL-13, могут влиять на развитие атопии и, в меньшей степени, на тяжесть астмы [14].

Таким образом, дальнейшими направлениями работы являются увеличение групп пациентов с резистентной и контролируемой астмой, а также выбор других генов для изучения их вклада в развитие БА и определения молекулярно-генетических особенностей различных форм БА.

#### Заключение

1. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между контрольной группой и группой пациентов с резистентной астмой по частоте встречаемости генотипа СС (ген MDR1 (rs1045642)) — 0,219 и 0,459 соответственно, а также по частоте встречаемости генотипа ТТ — 0,390 и 0,243 соответственно, что свидетельствует об ассоциации генотипа СС rs1045642 гена MDR1 с потребностью в высоких дозах только ингаляционных глюкокортикостероидов или в их сочетании с системными глюкокортикостероидами.

2. Не выявлены статистически значимые различия по частотам встречаемости всех генотипов генов ADRB2 (rs1042713) и IL-13 (rs20541) между контрольной группой и группой пациентов с контролируемой астмой, а также между группой пациентов с резистентной и контролируемой астмой.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Teaching slide set 2017 update / Mode of access: <http://ginasthma.org/>. — Data of access: 10.02.2018.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014) / под ред. А. С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с.
3. International ERS/ATS Guidelines on Definition Evaluation and Treatment of Severe Asthma / K. F. Chang [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — № 43. — P. 343–373.
4. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk / E. D. Bateman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — № 125 (3). — P. 600–608.
5. Комплексная динамическая оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой / Д. Ю. Рузанов [и др.] // Медицинская панорама. — 2014. — № 7 (151). — С. 84–86.
6. March, M. E. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma / M. E. March, P. M. Sleiman, H. Nakonaron // Int. J. Gen. Med. — 2013 Apr. — Vol. 6. — P. 253–265.
7. Хайтович, М. В. Фармакогенетика бронхіальної астми / М. В. Хайтович // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 3 (44). — С. 17–27.
8. Мутация С3435Т в гене множественной лекарственной устойчивости MDR1 — фармакогенетический маркер тяжелого течения бронхиальной астмы / Ж. А. Миронова [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2012. — № 2. — С. 9–12.
9. Adrenergic beta (2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol / K. Basu [et al.] // J Allergy Clin Immunol. — 2009. — Dec; 124(6). — P. 1188–1194.
10. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1045642 [Electronic resource] / Mode of access: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1045642](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1045642). — Data of access: 31.05.2016.
11. Association of IL-13 gene polymorphisms with airway hyper-responsiveness in a Japanese adult asthmatic population / Yu Utsumi [et al.] // Respiratory Investigation. — 2013. — 51(3). — P. 147–152.
12. Рокіцкі, П. Ф. Биологическая статистика / П. Ф. Рокіцкі. — Минск: Выш. шк., 1967. — 327 с.
13. Лакин, Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
14. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / B. Béghe [et al.] // Allergy. — 2010. — № 65. — P. 474–481.

Поступила 21.02.2018

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 579.842.16:615.281

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРЕПАРАТАМ БАКТЕРИОФАГОВ  
КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Д. В. Тапальский, А. И. Козлова

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** оценить чувствительность клинических изолятов *K. pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности к коммерческим препаратам бактериофагов.

**Материал и методы.** Выполнена реидентификация и определена чувствительность к антибиотикам и препаратам бактериофагов 109 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от госпитализированных пациентов в лечебных учреждениях трех регионов Беларуси. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определено наличие генов карбапенемазы.

**Результаты.** Показано широкое распространение экстремальной антибиотикорезистентности среди *K. pneumoniae*, связанное с продукцией карбапенемазы NDM и OXA-48. Установлена недостаточная литическая активность препаратов бактериофагов в отношении штаммов *K. pneumoniae*. Наиболее широким спектром активности обладал препарат «Секстаф», который лизировал с высокой активностью 28,4 % изолятов клебсиелл.

**Заключение.** Препараты бактериофагов можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам для лечения инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными изолятами *K. pneumoniae*. Необходимо дополнить состав выпускаемых препаратов фаговыми штаммами, активными в отношении изолятов клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы.

**Ключевые слова:** клебсиеллы, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, бактериофаги.

SENSITIVITY OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CLINICAL ISOLATES  
WITH VARIOUS LEVELS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE  
TO BACTERIOPHAGE PREPARATIONS

D. V. Tapalsky, A. I. Kozlova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to assess sensitivity of *K. pneumoniae* clinical isolates with different levels of antibiotic resistance to commercial bacteriophage preparations.

**Material and methods.** We have performed re-identification and determination of the sensitivity to antibiotics and bacteriophage preparations of 109 *K. pneumoniae* clinical isolates isolated from patients hospitalized in medical institutions of three regions of Belarus. The presence of carbapenemase genes has been detected by real-time PCR.

**Results.** The study has shown a widespread prevalence of extreme antibiotic resistance among *K. pneumoniae* associated with the production of NDM and OXA-48 carbapenemases and has found an insufficient lytic activity of bacteriophage preparations against *K. pneumoniae* strains. The preparation «Sextafag», which lysed with a high activity of 28.4 % of *Klebsiella* isolates possessed the widest spectrum of activity.

**Conclusion.** Bacteriophage preparations can be considered as a possible alternative to antibiotics in the treatment of infections caused by extremely antibiotic-resistant *K. pneumoniae* isolates. It is necessary to supplement the composition of commercial preparations with phage strains that are active against *Klebsiella* isolates producing carbapenemases.

**Key words:** klebsiellae, antibiotic resistance, carbapenemases, bacteriophages.

### Введение

В настоящее время грамотрицательные бактерии с множественной антибиотикорезистентностью (MDR — multiple drug resistance: резистентность к трем или более классам антибиотиков) и экстремальной антибиотикорезистентностью (XDR — extensively drug resistance: резистентность ко всем, кроме одного или двух классов антибиотиков) представляют собой серьезную угрозу для госпитализированных пациентов и могут способствовать возникновению как единичных случаев инфекций, так и трудно ликвидируемых внутрибольничных вспышек.

Одним из «проблемных» возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, считается *Klebsiella pneumoniae* — грамотрицательная, неподвижная, факультативно-анаэробная палочка из семейства Enterobacteriaceae, обладающая способностью к интенсивному капсулообразованию. Большинство XDR-штаммов *K. pneumoniae*, выделяемых от госпитализированных пациентов, являются продуцентами β-лактамаз расширенного спектра и/или карбапенемаз и обладают ассоциированной устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам [1]. Особую тревогу вызывают поступающие из различных регионов мира сообщения о нарастающей резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам — препаратам выбора при тяжелых нозокомиальных инфекциях, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами [2]. Показано широкое распространение генов карбапенемаз среди экстремально-антибиотикорезистентных госпитальных изолятов энтеробактерий, выделенных в различных регионах Беларуси [3]. Продукция карбапенемаз (сериновых OXA-карбапенемаз, метало-β-лактамаз, в том числе метало-β-лактамазы NDM-1 и др.) является важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* и других грамотрицательных бактерий, поскольку в большинстве случаев она ассоциирована с устойчивостью ко многим не-β-лактамам [4, 5]. В результате мутационной изменчивости или горизонтальной трансмиссии генов (в составе плазмид, транспозонов и трансдуцирующих фагов) формируются определенные эпи-

демиологически значимые клоны, способные быстро распространяться на обширных территориях (например, ST15, ST101 и ST395 для OXA-48-содержащих изолятов *K. pneumoniae*) [6].

Эксперты придают особое значение проблеме карбапенем-резистентных возбудителей в связи с практически полным отсутствием на сегодняшний день альтернативных антибиотиков для этиотропной терапии пациентов. Особый интерес в качестве потенциальных антибактериальных агентов для лечения полирезистентных инфекций, вызываемых *K. pneumoniae*, представляют литические лечебные бактериофаги — вирусы бактерий, способные инфицировать и эффективно лизировать клетки своего бактериального хозяина [7]. В качестве противомикробных средств бактериофаги стали применять вскоре после открытия, начиная с 1920-х гг., однако появившиеся в последующие десятилетия антибиотики быстро вытеснили фагопрепараты из арсенала этиотропной терапии бактериальных инфекций [8]. Как правило, бактериофаги обладают высокоспецифичным действием, направленным против определенных видов или даже штаммов целевых микроорганизмов, в том числе резистентных [9]. В Российской Федерации выявлен достаточно высокий уровень фагочувствительности MDR-штаммов *K. pneumoniae* к очищенному фагу клебсиелл пневмонии производства НПО «Микроген», составляющий около 50 % [10]. В условиях быстрого распространения экстремальной антибиотикорезистентности среди бактерий использование бактериофагов может стать альтернативой антибиотикотерапии. Фаготерапия может проводиться как монотерапия для лечения инфекций, вызванных панрезистентными возбудителями. Бактериофаги могут также использоваться в сочетании с антибиотиками в комбинированной терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями [11, 12].

Существенной проблемой является устойчивость бактерий к фагам, которая может быть первичной и вторичной (приобретенной), что способно существенно снизить эффективность фаготерапии. Вторичная устойчивость часто наблюдается даже в случае достаточной литической активности фагопрепарата *in vitro*, что

выражается в появлении отдельных бактериальных колоний в зоне негативных фаговых колоний [13]. Механизмы бактериальной резистентности к фагам включают в себя нарушение процессов адсорбции в результате потери специфических рецепторов на поверхности бактериальной клетки или их блокировки капсульными экзополисахаридами, нарушение «инъекции» фагового генома, устойчивость бактерий к суперинфекции аналогичными фагами. Также одним из наиболее интересных результатов последних лет стало выявление и описание CRISPR/cas-системы — своего рода иммунной системы у прокариот, с помощью которой бактерия в состоянии «запоминать» историю своей прежней встречи с фагом и разрушать его генетический материал [14, 15].

#### Цель исследования

Оценить чувствительность клинических изолятов *K. pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности к коммерческим препаратам бактериофагов.

#### Материалы и методы

В исследование включены 109 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в 2012–2015 гг. от госпитализированных пациентов в лечебных учреждениях трех регионов Беларуси (г. Гомель — 72 изолята, г. Минск — 24 изолята, г. Могилев — 13 изолятов). Все изоляты были

выделены из различных видов клинического материала: мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи — в диагностически значимых количествах. Клинический материал отбирался у пациентов только в случае наличия у них клинически и лабораторно подтвержденного инфекционного процесса соответствующей локализации. Повторные штаммы, выделенные от одного пациента, исключались. Первичная идентификация изолятов выполнена в локальных микробиологических лабораториях с использованием ручных коммерческих тест-систем API 20E (энтеробактерии) и API 20NE (грамотрицательные неферментирующие бактерии), произведенных компанией «bioMérieux», Франция, а также с использованием автоматических микробиологических анализаторов VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK 2 GN («bioMérieux», Франция). Реидентификация изолятов выполнена методом матричной лазерной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI — TOF) на анализаторе VITEK MS («bioMérieux», Франция).

В исследование включены фаговые препараты производства НПО «Микроген», Российская Федерация, с заявленной активностью против клебсиелл. Информация о фагопрепаратах представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Препараты бактериофагов и спектр их активности

№ п/п	Название препарата	Форма выпуска	Серия и дата изготовления	Производственная площадка	Спектр активности
1.	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	флаконы 20 мл	Серия У15 (01/2014)	г. Уфа	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i>
2.	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	флаконы 20 мл	Серия У33 (04/2014)	г. Уфа	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> (ЭПКП)
3.	Секстафаг	флаконы 500 мл	Серия 688 (02/04/2014)	г. Пермь	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> (ЭПКП), <i>Klebsiella oxytoca</i>

Чувствительность клебсиелл к семи антибактериальным препаратам (амоксцициллину-клавуланату, азтреонаму, цефотаксиму, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, амикацину) определяли диско-диффузионным ме-

тодом на агаре Мюллера-Хинтона («Becton Dickinson», США). Использовали стандартные картонные диски для определения чувствительности (BD Sensi-Disc Susceptibility Test Discs, «Becton Dickinson», США). Качество

исследований контролировали штаммами *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. При выполнении исследований, учете и интерпретации результатов руководствовались стандартами EUCAST [16].

Для изолятов *K. pneumoniae* с выявленной диско-диффузионным методом нечувствительностью (устойчивостью или умеренной устойчивостью) хотя бы к одному из карбапенемов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени осуществлялась детекция генов карбапенемаз KPC, OXA-48 (диагностический набор «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) и MBL групп VIM, IMP, NDM (диагностический набор «АмплиСенс MDR MBL-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация). Экстракцию ДНК бактериальных культур, амплификацию с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «RotorGene 3000» («Corbett Research», Австралия), анализ и интерпретацию полученных результатов выполняли в соответствии с инструкциями производителя диагностических наборов.

Определение диапазона действия бактериофагов в отношении клинических изолятов

микроорганизмов проводилось капельным методом [17]. Для приготовления инокулюма использовали чистые суточные бактериальные культуры, выращенные на скошенном мясопептонном агаре. В центрифужную пробирку с 5 мл изотонического раствора хлорида натрия стерильным хлопковым тампоном вносили необходимое количество бактериальной культуры до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра), соответствующей  $1,5 \times 10^8$  микробных клеток/мл. Инокуляцию проводили хлопковым тампоном. Инокулюм наносили на поверхность среды частыми штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°. После инокуляции чашки подсушивали в течение 30–60 мин при комнатной температуре, накрыв их стерильными бумажными фильтрами. На подсушенную поверхность пипеткой по шаблону наносились препараты бактериофагов в объеме 20 мкл. Чашки повторно подсушивали 15–30 мин, закрывали, переворачивали и инкубировали 18–20 ч при температуре 37 °С.

Учет степени лизиса выполняли по четырехкрестной системе (рисунок 1). Результаты от 3+ до 4+ учитывали как положительные реакции. Исследование проводили в трех повторах.

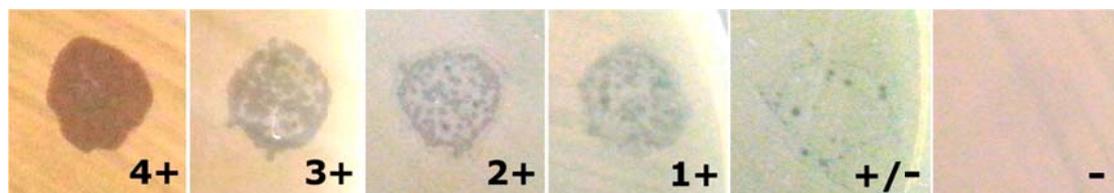


Рисунок 1 — Учет степени лизиса бактериальных изолятов препаратами бактериофагов:

4+ — сливной (полный) лизис; 3+ — полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса;

2+ — наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятна лизиса);

1+ — наличие в месте нанесения капли фага от 20 до 50 колоний фага;

+/- — наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага; - — полное отсутствие лизиса

### Результаты и обсуждение

Результаты определения антибиотикочувствительности изолятов *K. pneumoniae* представлены на рисунке 2. Наибольшей активностью обладали карбапенемы (73,4 % изолятов, чувствительных к

имипенему, и 69,7 % изолятов, чувствительных к меропенему). Чувствительность к амикацину сохраняли 48,6 % изолятов. Уровни чувствительности к другим антибактериальным препаратам были значительно ниже и не превышали 25 %.

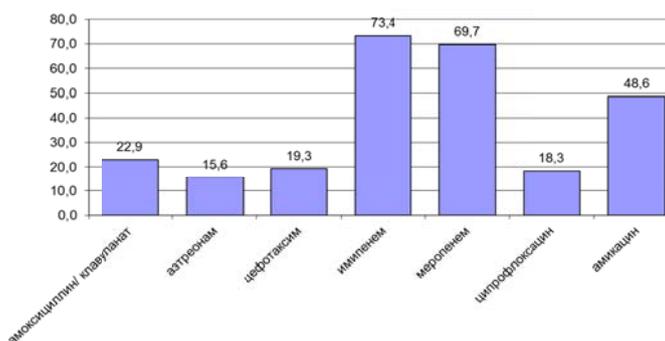


Рисунок 2 — Антибиотикочувствительность клинических изолятов *K. pneumoniae* (процент чувствительных изолятов)

Выявлено 24 (22,0 %) экстремально-антибиотикорезистентных изолята *K. pneumoniae*, нечувствительных ко всем тестируемым антибиотикам. Преобладающими профилями антибиотикорезистентности являлись профили АМС АТМ СТХ СР (нечувствительность к амоксициллин/клавуланату, азтреонаму, цефотаксиму и ципрофлоксацину — 22,9 % изолятов), АМС АТМ СТХ СР АН (нечувствительность к амоксициллин/клавуланату, азтреонаму, цефотаксиму, ципрофлоксацину и амикацину — 19,3 % изолятов) и АМС АТМ СТХ ІМР МЕМ СР АН (нечувствительность ко всем тестируемым препаратам — 22,0 % изолятов).

Для 17 карбапенеморезистентных изолятов *K. pneumoniae* (15,6 %) методом ПЦР выявлено наличие blaNDM-генов. Все продуценты NDM-карбапенемазы имели устойчивость ко всем включенным в исследование антибиотикам.

Наличие генов blaOXA-48 подтверждено для 10 изолятов (9,2 %), 8 из них имели полную устойчивость к антибиотикам, 2 — сохраняли чувствительность к амикацину или ципрофлоксацину. Таким образом, показано, что экстремальная антибиотикорезистентность *K. pneumoniae* ассоциирована с продукцией карбапенемаз.

Наиболее широким спектром активности в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* обладал препарат «Секстафаг» (г. Пермь), который лизировал с активностью «3+» или «4+» 28,4 % изолятов клебсиелл. Препарат «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» обладал несколько меньшей активностью (22,0 % чувствительных изолятов), минимальная активность (16,5 % чувствительных изолятов) выявлена для препарата «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (таблица 2).

Таблица 2 — Спектр литической активности препаратов бактериофагов в отношении *K. pneumoniae*

Активность	Бактериофаг клебсиелл (г. Уфа)		Пиобактериофаг (г. Уфа)		Секстафаг (г. Пермь)	
	n	%	n	%	n	%
«4+»	9	10,7	10	11,9	19	22,6
«3+»	15	17,9	8	9,5	12	14,3
«2+»	12	14,3	5	6,0	7	8,3
«1+»	8	9,5	7	8,3	3	3,6
«+/-»	22	26,2	25	29,8	8	9,5
«-»	43	51,2	54	64,3	60	71,4
Всего чувствительных	24	22,0	18	16,5	31	28,4
Всего устойчивых	85	78,0	91	83,5	78	71,6

В целом отмечена недостаточная активность коммерческих препаратов бактериофагов, что не позволяет рекомендовать их использование для эмпирической терапии клебсиеллезных инфекций. Фаготерапия могла бы стать возможной альтернативой для лечения инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными штаммами клебсиелл. В этой связи проведен сравнительный анализ чувствительности к препаратам бактериофагов для антибиотикочувствительных изолятов *K. pneumoniae* (имеющих чувствительность к 4 или более из 7 протестированных антибактериальных препара-

тов) и экстремально-антибиотикорезистентных изолятов – продуцентов карбапенемаз. Результаты представлены на рисунке 3. Препаратом «Секстафаг» с высокой интенсивностью (3+ или 4+) лизировались 8 из 17 продуцентов карбапенемазы NDM (47,1 %) и 2 из 10 продуцентов карбапенемазы OXA-48 (20,0 %). Препаратами «Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» и «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» лизировались с высокой интенсивностью только 2 экстремально-антибиотикорезистентных изолята (оба — продуценты карбапенемазы OXA-48).

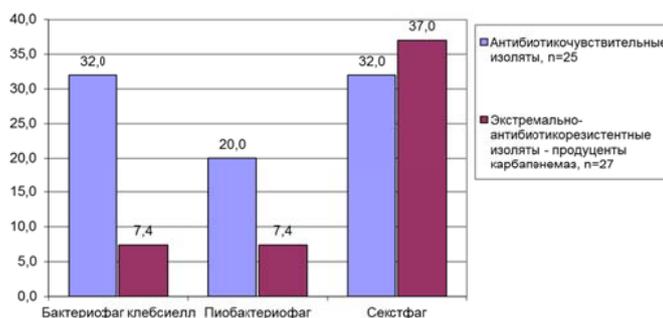


Рисунок 3 — Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *K. pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности (процент фагочувствительных изолятов с активностью лизиса «3+» или «4+»)

Для «Бактериофага клебсиелл поливалентного очищенного» и «Пиобактериофага поливалентного очищенного» выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия в способности лизировать антибиотикочувствительные изоляты *K. pneumoniae* и экстремально-антибиотикорезистентные изоляты — продуценты карбапенемаз NDM и OXA-48. Учитывая очевидно недостаточную активность исследуемых фаговых препаратов в отношении XDR-изолятов, следует акцентировать внимание на гораздо более высокой литической активности «Секстафага» (37,0 % чувствительных изолятов) по сравнению с двумя другими включенными в исследование препаратами.

Важным условием эффективности фаготерапии необходимо считать оценку фагочувствительности (фаголизабельности) выделенной из клинического материала пациента чистой культуры с целью индивидуального подбора препарата для эффективной элиминации предполагаемого возбудителя. Также следует учитывать позитивное воздействие ряда факторов иммунной системы на исход фаготерапии и, соответственно, большую литическую активность бактериофагов *in vivo*, что подтверждается в исследованиях Roach D. R. и соавт. о роли «фагово-нейтрофильного синергизма» в благоприятных исходах пневмонии на мышинных моделях [18]. В ряде стационаров у исследованных штаммов *Klebsiella spp.* были обнаружены многочисленные фагоопосредованные гены вирулентности и было продемонстрировано, что штаммы с наличием данных генов характеризуются высокой устойчивостью к антибиотикам [19]. Не исключено, что некоторые тестируемые нами клинические изоляты также были лизогенизированы и, соответственно, устойчивы к фаговой суперинфекции.

### Заключение

Показано широкое распространение множественной и экстремальной антибиотикорезистентности среди клинических изолятов *K. pneumoniae*. Экстремальная антибиотикорезистентность ассоциирована с продукцией карбапенем-гидролизующих ферментов NDM и OXA-48. Показано, что спектр литической активности «Бактериофага клебсиелл поливалентного очищенного» и «Пиобактериофага поливалентного очищенного» существенно ниже в отношении экстремально антибиотикорезистентных изолятов по сравнению с антибиотикочувствительными бактериями.

Препараты бактериофагов можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам для лечения местных форм инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными изолятами *K. pneumoniae*, однако обязательным условием эффективной фаготерапии явля-

ется предварительное определение фагочувствительности возбудителя. Необходимо дополнить состав выпускаемых препаратов фаговыми штаммами, активными в отношении изолятов клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы. При проведении микробиологического исследования следует выполнять одновременное тестирование нескольких потенциально эффективных в отношении конкретного микроорганизма коммерческих препаратов бактериофагов, что обусловлено существенными различиями в их качественном и количественном составе.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 / М. В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — № 1. — С. 49–56.
2. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами в Санкт-Петербурге / Е. П. Баранцевич, Н. Е. Баранцевич, Е. В. Шляхто // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — № 3. — С. 196–199.
3. Металло-бета-лактамазы и карбапенемазы экстремально-антибиотикорезистентных энтеробактерий: распространение в Беларуси / Д. В. Тапальский [и др.] // Здоровоохранение. — 2017. — № 3. — С. 40–47.
4. Тапальский, Д. В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 10–15.
5. Woodford, N. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance / N. Woodford, J. F. Turton, D. M. Livermore // FEMS Microbiology Reviews. — 2011. — Vol. 35. — P. 736–755.
6. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups / S. Bialek-Davenet [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 20. — P. 1812–1820.
7. Эффективность бактериофага KpV289 при лечении острой пневмонии и инфекции бедра, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у мышей / А. И. Борзилов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — № 3. — С. 48–58.
8. Черненко, Т. В. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) / Т. В. Черненко, М. А. Гудков. // Неотложная медицинская помощь. — 2015. — № 3. — С. 30–35.
9. Experimental phage therapy in treating *Klebsiella pneumoniae*-mediated liver abscesses and bacteremia in mice / C. H. Hung [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55(4). — P. 1358–1365.
10. Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники / Н. И. Габриэлян [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2011. — № 3. — С. 26–32.
11. Phage therapy: a potential alternative in the treatment of multidrug-resistant bacterial infections / O. S. Adebayo [et al.] // Journal of microbiology and Experimentation. — 2017. — Vol. 5. — P. 1–4.
12. Loc-Carrillo, C. Pros and cons of phage therapy / C. Loc-Carrillo, S. T. Abedon // Bacteriophage. — 2011. — Vol. 1. — P. 111–114.
13. Тапальский, Д. В. Препараты бактериофагов и комбинаций антибиотиков: *in vitro* активность в отношении изолятов *Pseudomonas aeruginosa* ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью / Д. В. Тапальский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — № 4. — С. 242–248.
14. Hyman, P. Bacteriophage host range and bacterial resistance / P. Hyman, S. T. Abedon // Adv. Appl. Microbiol. — 2010. — Vol. 70. — P. 217–248.
15. Зурабов, А. Ю. Снова о фаготерапии: что не так, а что так? / А. Ю. Зурабов, Е. Л. Жиленков, В. М. Попова // Медицинский совет. — 2016. — № 16. — С. 44–50.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diam-

eters. Version 7.1. — 2017. — Режим доступа: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

17. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 39 с.

18. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute

Respiratory Pathogen / D. R. Roach [et al.] // Cell Host Microbe. — 2017. — Vol. 22. — P. 38–47.

19. Эпидемиологические особенности формирования патогенных свойств *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas spp.* в урологическом стационаре / Б. И. Асланов [et al.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — № 3(44). — С. 50–54.

Поступила 12.02.2018

УДК 616.36-004

## ТОКСИКО-АЛИМЕНТАРНАЯ МОДЕЛЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС

Б. Б. Осипов, А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** разработать экспериментальную модель цирроза печени у крыс и сравнить ее с тетрахлорметановой моделью поражения печени.

**Материалы и методы.** В качестве объекта для моделирования цирроза печени использовались белые крысы-самцы линии Wistar ( $n = 30$ ). Моделирование проводили по разработанной токсико-алиментарной методике (экспериментальная группа,  $n = 15$ ) и путем введения тетрахлорметана (контрольная группа,  $n = 15$ ). Животных выводили в разные сроки (через 8, 12 недель от начала моделирования и через 3 месяца после прекращения моделирования) и изучали морфологическую морфометрическую картину печени.

**Результаты.** Разработанная токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени через 8 недель от начала моделирования (воспроизводимость — 93,3 %). При использовании тетрахлорметановой модели воспроизводимость цирроза печени через 8 недель составляет 26,7 %, что подтверждается статистически меньшей толщиной соединительнотканых септ в контрольной группе по сравнению с экспериментальной ( $p = 0,016$ , критерий Манна-Уитни). Разработанная модель обеспечивает сокращение времени моделирования (с 12 недель в контрольной группе до 8 недель в экспериментальной) цирроза печени, а также меньшую обратимость признаков цирроза печени через 3 месяца по сравнению с тетрахлорметановой моделью цирроза печени.

**Заключение.** Разработанная токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени через 8 недель от начала моделирования. Разработанная модель обеспечивает сокращение времени моделирования цирроза печени, повышение воспроизводимости, а также меньшую обратимость признаков цирроза печени через 3 месяца по сравнению с тетрахлорметановой моделью цирроза печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, экспериментальная модель, тетрахлорметан, соединительнотканые септы, морфометрия.

## TOXIC-ALIMENTARY MODEL OF LIVER CIRRHOSIS IN RATS

B. B. Osipov, A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to design an experimental model of liver cirrhosis in rats and to compare it with the carbon tetrachloride model of liver injury.

**Material and methods.** White Wistar rats ( $n = 30$ ) were used as objects for modeling of toxic liver injury. The modeling was performed by the designed toxic-alimentary method (experimental group,  $n = 15$ ) and by means of the carbon tetrachloride injection (control group,  $n = 15$ ). The animals were sacrificed at different terms (8, 12 weeks after start of the modeling and 3 months after termination of the modeling), and the morphological and morphometric state of the liver was studied.

**Results.** The designed toxic-alimentary model of liver injury leads to liver cirrhosis 8 weeks after start of the modeling (reproducibility — 93.3 %). The reproducibility of liver cirrhosis in case of using the carbon tetrachloride model 8 weeks after start of the modeling is 26.7 %, which is proved by statistically lower thickness of connective-tissue septa in the liver in the control group in comparison with the experimental group ( $p = 0.016$ , Mann Whitney U test). The designed toxic-alimentary method ensures shorter timing of the modeling of liver cirrhosis (from 12 weeks in the control group to 8 weeks in the experimental group) and also lower reversibility of liver fibrosis signs 3 months after termination of the modeling in comparison with the carbon tetrachloride model of liver injury.

**Conclusions.** The designed toxic-alimentary model of liver injury leads to liver cirrhosis 8 weeks after start of the modeling. The developed model ensures shorter timing of the modeling of liver cirrhosis, increased reproducibility as well as lower reversibility of liver fibrosis signs 3 months after termination of the modeling in comparison with the carbon tetrachloride model of liver injury.

**Key words:** liver cirrhosis, experimental model, carbon tetrachloride, connective-tissue septa, morphometry.

### **Введение**

Цирроз печени и его осложнения является актуальной и серьезной проблемой современной медицины и хирургии в частности, что подтверждается высокими показателями заболеваемости и смертности от данного заболевания в развитых странах. По данным статистики, только в США более 5 миллионов человек страдают терминальными стадиями заболеваний печени, а цирроз печени в этой стране находится на 9-м месте по причинам смерти (35 тыс. смертей каждый год, или 1,2 % всех летальных случаев в стране) [1]. В Великобритании в 2011 году число пациентов с циррозом было порядка 30 тыс. человек, при этом 7 тыс. новых случаев диагностировалось каждый год [2]. В Республике Беларусь 1,5 тыс. человек ежегодно заболевают циррозом печени, смертность составляет около 35 случаев на 100 тыс. населения и не имеет тенденции к снижению. Единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени остается ортотопическая трансплантация печени. Однако ряд нерешенных проблем трансплантологии (дефицит органов, высокие экономические затраты и др.) приводит к необходимости поиска альтернативных методов лечения цирроза печени в поздних стадиях. Разработка и оценка эффективности новых методик лечения цирроза печени должны начинаться с экспериментальных исследований на лабораторных животных. Исходя из этого разработка оптимальной модели цирроза печени, которая отвечала бы всем требованиям экспериментальных исследований, является актуальной проблемой.

Существующие модели цирроза печени можно разделить на следующие группы: хирургические [3], фармакологические (токсические) [4], иммунологические [5, 6], трансгенные, вирусные [7]. Наиболее часто в экспериментальных исследованиях, направленных на изучение патогенеза, разработку новых методов лечения цирроза печени, используют токсическую модель поражения печени тетрахлорметаном [8, 9–13]. Тетрахлорметан ( $CCl_4$ ) является гепатотоксином, который вызывает грубые центролобулярные некрозы в печени. Однако, несмотря на то, что длительное его введение приводит к формированию цирроза печени, данная модель имеет свои недостатки. Для развития цирроза печени требуется длительное время: 10–12 недель при внутрибрюшинном способе введения тетрахлорметана и 18–20 недель — при подкожном способе. Кроме того, развившиеся изменения в печени крыс после отмены тетрахлорметана носят обратимый характер, что делает данную модель менее объективной.

Таким образом, есть необходимость разработки оптимальной токсической модели цирроза печени, которая обеспечивает сокращение сроков моделирования цирроза печени, достижение более стойкого результата с меньшей обратимостью патологических изменений и повышение воспроизводимости цирроза печени.

### **Цель работы**

Разработать экспериментальную модель цирроза печени у крыс и сравнить ее с тетрахлорметановой моделью поражения печени.

### **Материал и методы**

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

В качестве объекта для моделирования использовались белые крысы-самцы линии Wistar ( $n = 30$ ). До начала эксперимента всех животных случайным образом разделили на 2 группы: контрольную и экспериментальную. В контрольную группу вошли крысы ( $n = 15$ ), которым проводили моделирование цирроза печени тетрахлорметаном путем его внутрибрюшинного введения в виде 50% раствора на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. Экспериментальную группу составили животные ( $n = 15$ ), которым проводили моделирование цирроза печени по разработанному способу. Суть предложенной модели состоит во внутрибрюшинном введении двух гепатотропных ядов (50 % раствора тетрахлорметана из расчета 0,5 мл на кг массы тела два раза в неделю и раствора тиоацетамида из расчета 100 мг/кг один раз в неделю), а также в добавлении в рацион питания тугоплавких жиров (5 г топленого свиного сала в сутки) и 5 % раствора этилового спирта для питья. В данной модели используются 2 гепатотоксина (тетрахлорметан и тиоацетамид), которые имеют разные механизмы действия и точки приложения в печеночной дольке. Хотя тиоацетамид не является гепатотоксичным, его активные метаболиты ковалентно связываются с белками и липидами, вызывая оксидативный стресс и центролобулярные некрозы в печени.

В сравнении с тетрахлорметаном введение тиоацетамида ведет к большей перипортальной инфильтрации и более выраженной протоковой пролиферации. Все животные содержались в одинаковых условиях в виварии.

Моделирование поражения печени в обеих группах начинали в один день и продолжали вплоть до развития у лабораторных животных признаков цирроза печени. Затем моделирование прекращали и изучали естественный патоморфоз заболевания и обратимость развившихся в печени патологических изменений. Морфологию печени животных оценивали через 8 и 12 недель от начала моделирования и через 3 месяца после прекращения моделирования. В указанные сроки всем животным под масочным наркозом проводили эксплоративную лапаротомию, оценивали макроскопическую структуру печени, а также проводили инцизионную биопсию печени для гистологического исследования. После выведения животных из эксперимента оценивали общую морфологическую и морфометрическую структуру печени. Полученные срезы ткани печени окрашивали гематоксилином-эозином. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «Nikon eclipse 50i», с использованием пакета морфометрических программ «ImageJ» (NIH, USA) в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Оценивались толщина соединительнотканых септ, выраженность дистрофи-

ческих изменений гепатоцитов, наличие и количество двухъядерных клеток. Толщина соединительнотканых септ измерялась десятикратно в одном поле зрения. Дистрофические изменения оценивали по 4 категориям: отсутствие дистрофии, слабо выраженная, умеренная и выраженная ее степень. Количество двухъядерных клеток оценивали в 5 полях зрения, при этом учитывали максимальное их количество в поле зрения.

Анализ и обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 8 (Statsoft, USA). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывались с помощью медианы, 25 % и 75 % процентилей. В случае сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

Характеристика токсико-алиментарной модели цирроза печени у крыс через 8 недель. Разработанная модель поражения печени привела к развитию цирроза печени у 14 из 15 крыс (93,3%) экспериментальной группы через 8 недель после начала эксперимента, что подтверждается морфологическими и морфометрическими методами.

Макроскопически печень увеличена, мелкобугристая, уплотнена, край закруглен (рисунок 1а).



а

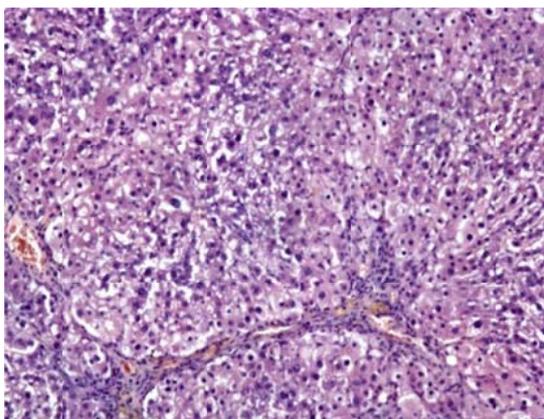


б

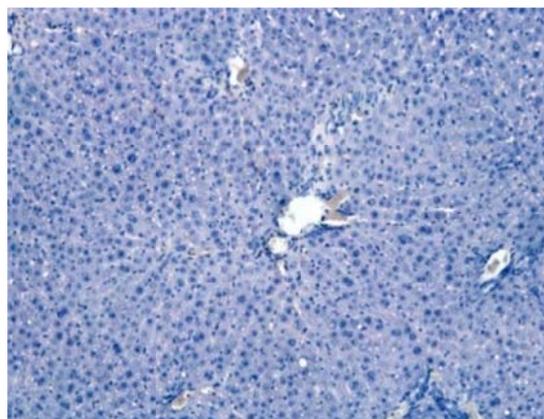
**Рисунок 1 — Печень крысы через 8 недель моделирования цирроза печени: а — экспериментальная группа; б — контрольная группа**

У большинства крыс экспериментальной группы на данном сроке определялась схожая патогистологическая картина. Наблюдались диффузный мелкоочаговый некроз гепатоцитов с дисконкомплексацией пластинчатого строения долек, а также выраженный серозный отек и скопления пигмента липофусцина преимуще-

ственно вокруг сосудов. На всех участках срезов в гепатоцитах отмечались выраженные дистрофические изменения. Наблюдалось разрастание соединительной ткани септ с формированием ложных долек, отмечалось большое количество диффузно расположенных двухъядерных клеток (рисунок 2а).



а



б

Рисунок 2 — Ткань печени крысы через 8 недель моделирования цирроза печени. Увеличение:  $\times 100$ .  
Окраска: гематоксилин-эозин: а — экспериментальная группа; б — контрольная группа

Медиана толщины соединительнотканых септ в экспериментальной группе на данном сроке составила 35,32 (32,76–36,44) мкм.

Поскольку патогистологическая картина у большинства крыс экспериментальной группы соответствовала циррозу печени, моделирование было прекращено с целью дальнейшей оценки естественного патоморфоза заболевания и обратимости патологических изменений.

Характеристика тетрахлорметановой модели цирроза печени у крыс через 8 недель. Введение тетрахлорметана крысам контрольной группы привело к токсическому поражению печени. Однако через 8 недель после начала моделирования макроскопическая и патогистологическая картина цирроза печени были выявлены только у 4 из 15 крыс (26,7%), а у остальных животных определялись признаки хронического гепатита с умеренным фиброзом печени (рисунок 1б). Отмечались явления резко выраженной венозной гиперемии значительного количества кровеносных сосудов, в отдельных крупных сосудах — с лизисом эритроцитов. Дистрофические изменения в гепатоцитах определялись, но носили преимущественно умеренный характер. Количество двухъядерных клеток среди гепатоцитов было умеренным. Наблюдалось разрастание соединительной ткани септ преимущественно в перипортальной зоне с формированием единичных ложных долек (рисунок 2б). Медиана толщины соединительнотканых септ в контрольной группе через 8 недель от начала моделирования составила 27,44 (26,75–27,61) мкм. Таким образом, толщина септ в экспериментальной группе статистически выше, чем в контрольной через 8 недель моделирования ( $p = 0,016$ ), что говорит о большей выраженности фиброза печени у крыс экспериментальной группы.

Так как в контрольной группе патогистологическая картина у большинства крыс не

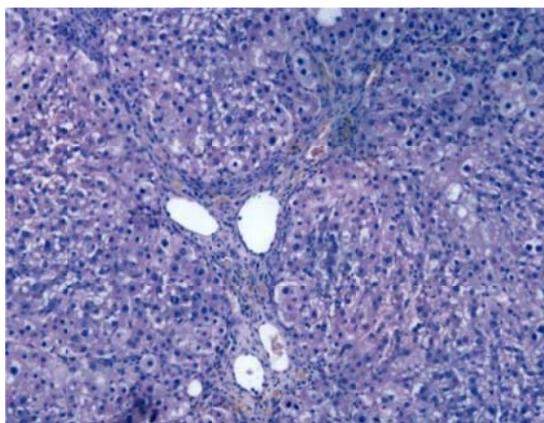
соответствовала циррозу печени, введение тетрахлорметана продолжили.

Характеристика тетрахлорметановой модели цирроза печени у крыс через 12 недель. Патогистологическая картина цирроза печени в контрольной группе была достигнута через 12 недель после начала введения тетрахлорметана у 13 из 15 крыс (86,7%).

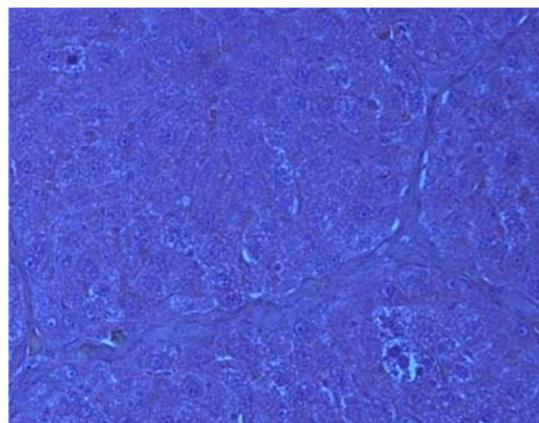
Морфологических различий между крысами разных групп на данном этапе эксперимента не было выявлено. Медиана толщины соединительнотканых септ в контрольной группе через 12 недель эксперимента составила 34,79 (33,99–34,98) мкм. Таким образом, статистических различий между толщиной септ в экспериментальной группе через 8 недель и контрольной группе через 12 недель не было выявлено ( $p = 0,75$ ). Учитывая наличие признаков цирроза печени у большинства крыс контрольной группы, моделирование было прекращено с целью дальнейшей оценки естественного патоморфоза заболевания и обратимости патологических изменений.

Характеристика экспериментального цирроза печени через 3 месяца после прекращения моделирования. В экспериментальной группе при микроскопии наблюдалось сохранение патогистологической картины цирроза печени. Отмечалась выраженная дистрофия гепатоцитов, сохранялся выраженный фиброз стромы, наблюдалось диффузное расположение большого количества двухъядерных клеток (рисунок 3а).

Медиана толщины соединительнотканых септ в экспериментальной группе на данном сроке составила 31,57 (30,7–32,92) мкм. Статистической разницы в толщине септ в день отмены моделирования и через 3 месяца после прекращения моделирования в экспериментальной группе не было выявлено ( $p = 0,25$ ).



а



б

**Рисунок 3 — Патоморфологическая картина печени крысы через 3 месяца после окончания моделирования. Увеличение:  $\times 100$ . Окраска: гематоксилин-эозин: а — экспериментальная группа; б — контрольная группа**

В контрольной группе при патоморфологическом исследовании наблюдались уменьшение толщины фиброзных септ, умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов с сохранением умеренного фиброза стромы, единичные ложные дольки и большое количество двухъядерных клеток (рисунок 3б). Медиана толщины соединительнотканых септ в контрольной группе на данном сроке составила 26,44 (25,75–26,61) мкм. Толщина септ в контрольной группе через 3 месяца после отмены моделирования статистически ниже, чем в день отмены моделирования ( $p = 0,009$ ). Также выявлена статистическая разница в толщине септ в контрольной и экспериментальной группе через 3 месяца после прекращения моделирования ( $p = 0,009$ ).

Таким образом, можно говорить о частичном обратном развитии признаков цирроза печени у крыс контрольной группы через 3 месяца после отмены тетрахлорметана. У крыс экспериментальной группы через 3 месяца в целом сохранялись признаки цирроза печени с незначительным истончением септ, не имеющим статистической достоверности ( $p = 0,25$ ). Это говорит о стойкости и меньшей обратимости патологических изменений в печени при использовании разработанной нами модели цирроза печени по сравнению с тетрахлорметановой моделью.

#### **Заключение**

Разработанная токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени через 8 недель от начала моделирования. Воспроизводимость данной модели в указанные сроки составляет 93,3 %. При использовании тетрахлорметановой модели воспроизводимость цирроза печени через 8 недель составляет 26,7 %, что подтверждается статистически меньшей толщиной соединительнотканых септ в контрольной группе по сравнению с экспериментальной ( $p = 0,016$ , критерий Манна-Уитни).

Разработанная модель обеспечивает сокращение времени моделирования (с 12 недель в контрольной группе до 8 недель в экспериментальной) цирроза печени, а также меньшую обратимость признаков цирроза печени через 3 месяца по сравнению с тетрахлорметановой моделью цирроза печени.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study / S. Scaglione [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* — 2015 — № 49(8). — P. 690–696.
2. Dunbar, J. K. The rising tide of liver Cirrhosis mortality in the UK: can its halt be predicted? / J. K. Dunbar, I. K. Crombie // *Alcohol Alcohol.* — 2011 — № 46(4). — P. 459–463.
3. Partial bile duct ligation in mice: a novel model of acute cholestasis / S. Heinrich [et al.] // *Surgery.* — 2010. — № 149. — P. 445–451.
4. Hayashi, H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models / H. Hayashi, T. Sakai // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — № 5. — P. 729–738.
5. Response of sinusoidal liver cells in CDE-diet / E. Ueberham [et al.] // *Comp. Hepatol.* — 2010. — № 13. — P. 8–9.
6. T cell-derived lymphotoxin regulates liver regeneration / A. V. Tumanov [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136. — P. 694–704.
7. Häussinger, D. Liver regeneration / edited by Dieter Häussinger. — Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston. — 2011. — 232 p.
8. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis / P. C. Tsai [et al.] // *Liver Transpl.* — 2009. — № 5(15). — P. 484–495.
9. Anti-fibrotic effect of chorionic platederived mesenchymal stem cells isolated from human placenta in a rat model of CCl<sub>4</sub>-injured liver: potential application to the treatment of hepatic diseases / M. J. Lee [et al.] // *J. Cell. Biochem.* — 2010. — № 6 (111) — P. 1453–1463.
10. Модель токсического поражения печени у кроликов / А. Н. Лызинов [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2015. — № 2. — С. 45–50.
11. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells on nanofibers and their transplantation into a carbon tetrachloride-induced liver fibrosis model / A. Piryaei [et al.] // *Stem Cell Rev.* — 2011. — № 1(7). — P. 103–118.
12. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis / W. Zhao [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — № 10(18). — P. 1048–1058.
13. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени / А. Г. Скуратов [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2011. — № 4 (30). — С. 27–33.

Поступила 26.02.2018

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА**

УДК 616-002.5-053.2(476.2)

**ДЕТСКИЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ****И. В. Буйневич<sup>1</sup>, Ж. Е. Сверж<sup>1</sup>, В. А. Горбачева<sup>2</sup>, С. В. Бутько<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** проанализировать случаи детского туберкулеза в Гомельской области за последние 12 лет.**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование случаев заболевания туберкулезом детей в возрасте 1–14 лет в период с 2006 по 2017 гг.**Результаты.** Доля детского туберкулеза составила 0,7 % (0,5–0,8) среди всех новых случаев заболевания. Отмечается высокий уровень микробиологического подтверждения туберкулеза (26,7 %; 16,0–39,6). Наличие контакта с больным туберкулезом установлено в 53,3 % (40–66,3) случаев. При диагностике туберкулеза у детей сохраняет свою актуальность проба Манту (размер папулы  $12,3 \pm 4,8$  мм). Более трети больных детей находились в социально опасном положении. ВИЧ-ассоциированный туберкулез у детей составил 18,3 %. Большинство этих детей проживали в условиях семейных контактов с больными туберкулезом.**Заключение.** В области регистрируется низкий уровень детского туберкулеза. Высокий показатель заболеваемости детей, состоящих в контакте с больными туберкулезом, свидетельствует о низком качестве мероприятий в очагах туберкулезной инфекции. Актуальной проблемой является профилактика заболевания и выявление туберкулеза среди ВИЧ-позитивных детей.**Ключевые слова:** туберкулез, дети, расследование контактов, ВИЧ-инфекция.**CHILDHOOD TUBERCULOSIS IN GOMEL REGION****I. V. Buinevich<sup>1</sup>, Zh. E. Sverzh<sup>1</sup>, V. A. Gorbacheva<sup>2</sup>, S. V. Butko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital,  
Gomel, Republic of Belarus**Objective:** to analyze cases of childhood tuberculosis in Gomel region over the last 12 years.**Material and methods.** We have conducted a retrospective study of tuberculosis cases in children aged 1–14 over the period 2006–2017.**Results.** The ratio of childhood tuberculosis was 0.7% (0.5–0.8) among all new cases of the disease. A high level of microbiological confirmation of tuberculosis (26.7%, 16.0–39.6) was observed. Contact with a tuberculosis patients was found in 53.3 % (40–66.3). The Mantoux test remains relevant in the diagnosis of childhood tuberculosis (the size of the papule is  $12.3 \pm 4.8$  mm). More than a third of the sick children were in a socially dangerous situation. HIV-associated tuberculosis in the children was 18.3 %. Most of those children lived in families being in contact with tuberculosis patients.**Conclusion.** A low rate of childhood tuberculosis has been recorded in the region. A high incidence rate of tuberculosis in children in contact with tuberculosis patients indicates a low grade of measures against the exposure to tuberculosis infection. The prevention and detection of tuberculosis among HIV-positive children are a topical issue.**Key words:** tuberculosis, children, contact investigation, HIV infection.**Введение**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения в мире в 2016 году зарегистрировано 10,4 млн. новых случаев туберкулеза. Из них 6,9 % пришлось на долю детей в возрасте до 15 лет [1]. По данным Ben J. Marais et al., детский туберкулез в Европе составляет около 4 % всех случаев (диапазон 0–11 %) [2].

Регистрируемая заболеваемость туберкулезом в значительной мере субъективна и за-

висит от интенсивности эпидемии, возрастной структуры населения, имеющихся диагностических методик, качества и эффективности работы с контактами.

Истинные масштабы детского туберкулеза и вовсе неизвестны, так как имеет место гиподиагностика, недостаток диагностических методов и средств [3, 4]. Согласно математической модели, предложенной Peter J. Dodd et al., в 2010 году в мире выявлено всего 35 % случа-

ев туберкулеза у детей [5]. При этом прогнозируемая доля детского туберкулеза колеблется от 4 до 21 % среди всех впервые выявленных пациентов. Большинство случаев детского туберкулеза в мире регистрируется в 22 странах с высоким бременем туберкулеза.

Диагноз туберкулеза у детей является сложной задачей, особенно у детей до 5 лет, которые наиболее подвержены риску заболевания и развитию неблагоприятных исходов. У детей наблюдается широкий спектр проявлений болезни, известный отечественным фтизиатрам как «маски туберкулеза». Методы лабораторной диагностики не всегда работают в направлении детского туберкулеза. У детей туберкулез органов дыхания, как правило, представлен первичными формами, при которых микобактерии туберкулеза (МБТ) почти никогда не выделяются в связи с особенностями патогенеза. Согласно исследованию, проведенному в Нидерландах, микобактерии туберкулеза смогли обнаружить только у 16,9 % больных детей [6]. Кроме того, достаточно сложно получить материал для лабораторного исследования. Диагностический алгоритм, применяемый среди взрослых, детям не подходит [4].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в разных регионах постоянно меняется в результате сложной взаимосвязи между движением населения, числом и распределением бактериовыделителей, доступностью медицинской помощи, социально-экономическим и культурным уровнем населения. В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Беларусь характеризуется как стабильная и контролируемая. Но при этом сохраняется высокий уровень распространенности туберкулеза, наблюдается рост количества случаев мультирезистентного (МЛУ-ТБ) и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. На протяжении многих лет самые плохие показатели регистрируются в Гомельской области. Неблагополучие по туберкулезу в регионе способствует высокому уровню заболевания детей.

#### **Цель исследования**

Проанализировать случаи детского туберкулеза в Гомельской области за последние 12 лет.

#### **Материалы и методы**

Проведено ретроспективное исследование всех зарегистрированных случаев заболевания туберкулезом детей за 12 лет — в период с 2006 по 2017 гг.

Всего выявлено 60 заболевших детей в возрасте от 1 до 14 лет. Средний возраст составил  $8,8 \pm 4,2$  года. Детей младше 5 лет было 14 (23 %; 13–26). Мы не включили в исследование подростков 15–18 лет, так как у них преобладающими являются вторичные формы туберкулеза легких, которые легко диагностируются с ис-

пользованием рентгенологических и лабораторных методов.

Для подтверждения диагноза туберкулеза у детей использованы все современные методы диагностики: изучение анамнеза (наличие контакта с больным туберкулезом, качество противотуберкулезной вакцинации и т. д.), общеклиническое обследование, рентгенография и компьютерная томография, иммунодиагностика (проба Манту и диаскинтест), лабораторная диагностика (бактериоскопия мазка мокроты, посевы биологического материала на плотные и жидкие среды с применением автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT-960, молекулярно-генетическая диагностика Xpert MTB/RIF), гистологическое исследование биопсийного материала.

Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в Гомельской области в течение 2006–2017 гг. проведена с использованием данных государственного регистра «Туберкулез».

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica», 12.5 с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера-Пирсона. Абсолютные величины представлены в виде  $M \pm SD$ . Эпидемиологические показатели проанализированы методами вариационной статистики.

#### **Результаты и обсуждение**

На протяжении многих лет эпидемиологическая обстановка в Гомельской области характеризуется как неблагоприятная по большинству общепринятых показателей. Но в последнее время наблюдается положительная динамика по некоторым параметрам, хотя показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза остаются выше среднереспубликанских значений и Гомельская область сохраняет свое «лидерство» среди других областей республики. Если в 2006 г. первичная заболеваемость туберкулезом составляла 66,1 на 100 тыс. населения, то в 2017 г. этот показатель снизился до 35,9 на 100 тыс. При этом среди новых случаев заболевания доля пациентов с МЛУ-ТБ в 2017 г. составила 32,3 %, а среди пациентов с рецидивами туберкулеза — 56,0 %. Негативное влияние на эпидемиологическую обстановку оказывает ВИЧ-ассоциированный туберкулез [7]. В Гомельской области в 2006 г. таких случаев было 9,4 %, а в 2017 г. — 13,7 % среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом.

Снижение заболеваемости среди детей за исследуемый период времени произошло на 54,5 %, и показатель составил 2,5 на 100 тыс. детского населения в 2017 г. по сравнению с 5,5 — в 2006 г. Но при этом наблюдается неравномерное выявление туберкулеза у детей в

разные годы. Показатель заболеваемости в 2012 г. составил 0,9 на 100 тыс., в 2013 г. — 0,4, а в 2014 — уже 3,0. Резкий скачок уровня заболеваемости до 3,0 на 100 тыс. в 2014 году по сравнению с предыдущими годами, некоторое увеличение — до 3,4 в 2015 г. связаны с внедрением в практику новых методов диагностики, таких как диаскинтест и молекулярно-генетическое исследование Xpert MTB/RIF. Кроме того, в алгоритм диагностики туберкулеза у детей включена компьютерная томография органов грудной клетки, что, несомненно, повышает возможности выявления внутригрудного туберкулеза. Доля случаев детского туберкулеза за 12 лет составила 0,7 % (0,5–0,8) среди всех пациентов с впервые выявленным заболеванием.

Первичные формы туберкулеза (первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) диагностированы у 23 детей (38,3 %; 26–51). В 4 случаях обнаружены МБТ. Различные формы вторичного туберкулеза органов дыхания установлены у 19 детей (31,6 %; 20,3–44,9). Это были дети старше 9 лет, средний возраст  $12,3 \pm 2,2$  года. У 5 из них получены МБТ. Доля внелегочного туберкулеза составила 33,3 %; 21,7–46,7 (20 человек). При этом МБТ обнаружены у 7 пациентов. Всего микробиологическими методами подтвержден диагноз туберкулеза у 16 человек (26,7 %; 16,0–39,6). Для детского туберкулеза это высокий удельный вес верифицированных диагнозов.

Контакт с больным туберкулезом удалось установить только у 32 человек (53,3 %; 40–66,3). При этом 10 пациентов наблюдались как контактные в течение нескольких лет и у всех туберкулез был выявлен по жалобам. В 19 случаях дети находились в контакте с МЛУ-ТБ (31,6 %; 20,3–44,9). У 28 пациентов (46,6 %; 33,7–60,0) туберкулезом болели родственники. Случаи смерти родственников от туберкулеза зарегистрированы у 10 детей (16,6 %; 8,3–28,5). При расследовании контактов выявлен туберкулез у 4 человек (6,6 %; 1,8–16,2), при динамическом наблюдении за контактами — у 14 (23,3 %; 13,4–36,0). Все 14 пациентов находились в тесном семейном контакте, проживали в социально опасных условиях, не были изолированы от больного туберкулезом.

Всего при обращении с характерными для туберкулеза жалобами были выявлены 33 случая заболевания (55 %; 41,6–67,9). С одной стороны, это свидетельствует о хорошей работе педиатров, выявляющих «подозрительных на туберкулез» детей, а с другой — о том, что те же педиатры плохо формируют группы риска для проведения в них иммунодиагностики. С 2012 г. в Республике Беларусь иммунодиа-

гностика (туберкулиновые пробы и диаскинтест) проводится только среди детей из групп риска. По результатам иммунодиагностики выявлено всего 9 пациентов (15 %; 7,0–26,6). Несмотря на поиски в последние годы более специфических методов диагностики туберкулезной инфекции, внутрикожные туберкулиновые пробы сохраняют свою актуальность. У 35 человек (58,3 %; 44,8–70,9) реакция на введение туберкулина оценивалась как высокая нормергическая или гиперергическая (12 мм и более). Средний размер папулы составил  $12,3 \pm 4,8$  мм. С 2011 г. для диагностики туберкулеза у детей применяют внутрикожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест) [8]. Всего обследовано 18 человек. Все пациенты с внутригрудным туберкулезом отреагировали положительно. Средний размер папулы составил  $15,6 \pm 3,0$  мм. Отрицательные результаты диаскинтеста наблюдались у детей с внелегочными формами туберкулеза.

В неполных семьях (только с матерью) проживали 15 детей (25 %; 14,7–37,8). Без родителей, с опекунами из числа близких родственников — 5 человек (8,3 %; 2,7–18,4). У 4 из них родители умерли от туберкулеза, а у 1 — мать, страдающая туберкулезом, лишена родительских прав по причине хронического алкоголизма. В социально опасном положении находились 22 человека (36,7 %; 24,6–50,1).

В последние годы мы столкнулись с проблемой развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей. В Гомельской области наиболее высокий удельный вес ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по сравнению с другими регионами республики. В 2017 г. среди новых случаев заболевания 13,7 % приходилось на ВИЧ-инфицированных пациентов. Случаи туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей в Гомельской области начали регистрировать в 2006 г. За период с 2006 по 2017 гг. мы наблюдали 11 случаев сочетанной инфекции, что составило 18,3 % среди всех заболевших туберкулезом детей. Все рождены от ВИЧ-инфицированных матерей (вертикальный путь передачи инфекции). Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции ни в одном случае не проводилась.

При изучении социального статуса семей, установлено, что 5 детей были круглыми сиротами и жили на попечении родственников (родители умерли от сочетанной патологии «ВИЧ-туберкулез»). Остальные 6 детей жили в неполных семьях (отец отсутствовал).

Достоверно установить наличие контакта с больным туберкулезом удалось у 9 детей. Все случаи относятся к разряду семейных контактов с МЛУ-ТБ. Все дети при рождении были

привиты против туберкулеза и имели поствакцинальный рубчик размером более 4 мм. Туберкулиновые реакции Манту в 3 случаях были отрицательными, у остальных 8 — положительными, в том числе у 2 детей — гиперергическими.

В целом клинические черты туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей и у детей с сохранным иммунитетом похожи, однако у первых заболевание протекает более остро. У 8 детей мы наблюдали развитие туберкулеза органов дыхания (3 случая — первичный туберкулезный комплекс, 2 — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, 1 случай — диссеминированный туберкулез легких, 2 — очаговый туберкулез). У 3 детей диагностировали внелегочные формы туберкулеза (туберкулез периферических лимфатических узлов и мезентериальных лимфатических узлов, туберкулезный менингоэнцефалит). Туберкулез органов дыхания сопровождался двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. Бактериовыделение для детского туберкулеза не характерно. У 2 детей были обнаружены микобактерии методом микроскопии мазка мокроты как свидетельство более тяжелого течения сочетанной патологии. И еще в 2 случаях внелегочного туберкулеза микобактерии выявлены при исследовании ликвора и биопсийного материала методом Xpert MTB/RIF.

#### **Заключение**

Туберкулез продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения в Гомельской области, однако проанализировав эпидемиологические данные, можно проследить тенденцию к снижению распространенности заболевания.

В области регистрируется относительно низкий уровень детского туберкулеза. Внедрение новых методов диагностики позволило верифицировать диагноз туберкулеза у 26,7 % больных детей.

Высокий показатель заболеваемости детей, состоящих в контакте с больными туберкулезом, свидетельствует о низком качестве профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции.

Клинические черты туберкулеза у ВИЧ-позитивных детей не отличаются от туберкулеза у ВИЧ-негативных пациентов. Учитывая рост числа ВИЧ-инфицированных детей, работа по профилактике и выявлению туберкулеза в этой группе требует особого внимания и является актуальной для инфекционистов, фтизиатров и педиатров.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland, 2017.
2. Paediatric tuberculosis in Europe: lessons from Denmark and inclusive strategies to consider / Ben J. Marais [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43 (3). — P. 678–684.
3. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now / A. Sandgren [et al.] // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 40. — P. 294–297.
4. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update / Stephen M. Graham [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 61(3). — P. 179–187.
5. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modeling study / P. J. Dodd [et al.] // Lancet. — 2014. — Vol. 2. — P. 453–459.
6. The epidemiology of childhood tuberculosis in the Netherlands: still room for prevention / C. G. M. Erkens [et al.] // BMC Infect Dis. 2014; 14: 295. 10.1186/1471-2334-14-295
7. Структура СПИД-индикаторных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в Гомельской области / Е. И. Козорез [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 1. — С. 45–51.
8. Белян, Ж. Е. Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции / Ж. Е. Белян, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко // Проблемы здоровья и экологии. — 2017. — № 3. — С. 9–15.

*Поступила 12.02.2018*

УДК 616.155.18-053.2(476)

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

*Е. Ф. Мицура<sup>1</sup>, Л. И. Волкова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** оценить распространенность и структуру гемолитических анемий (ГА) у детей в Республике Беларусь за период с 2005 по 2016 годы.

**Материалы и методы.** По данным официальной статистической отчетности оценивали абсолютные и интенсивные показатели (на 100 тыс. детского населения): количество выявленных случаев ГА у детей в возрасте 0–17 лет, впервые выявленные случаи в текущем году, количество детей с ГА, состоящих на диспансерном учете на конец года. Данные показатели оценивались в Республике Беларусь в целом и отдельно по областям и возрастным группам.

**Результаты.** Средняя заболеваемость ГА в Республике Беларусь с 2005 по 2016 годы составила 12,9 на 100 тыс. детского населения, количество впервые зарегистрированных случаев — 1,8 на 100 тыс. детского населения. С 2005 по 2016 годы наблюдается увеличение заболеваемости детей ГА (среднегодовой темп

прироста +2,4 % в год;  $r_s = +0,825$ ;  $p = 0,001$ ). Наиболее высокой заболеваемость ГА у детей была в Витебской, Минской и Гродненской областях. Рост заболеваемости более всего выражен в городе Минске, Гомельской и Витебской областях. Наибольшие значения впервые выявленных случаев ГА на 100 000 населения отмечены в Гродненской и Витебской областях, наименьшая — в городе Минске. Большинство впервые выявленных случаев ГА было зарегистрировано у детей первого года жизни (38,4 %, заболеваемость — 11,3 на 100 000 населения в данной возрастной группе) и у детей в возрасте от 1 до 4 лет (30,3 %, заболеваемость — 2,3 на 100 000). В структуре впервые выявленных ГА преобладает наследственный сфероцитоз (51,6 %), аутоиммунная ГА (18,8 %) и талассемия (12,5 %). Этиология ГА остается неуточненной в 10,9 % случаев. Распространенность наследственного сфероцитоза значительно ниже ожидаемой, а аутоиммунных ГА — выше, чем в Европейском регионе.

**Заключение.** Рост заболеваемости ГА в детском возрасте и недостаточно полный их учет указывают на необходимость совершенствования средств диагностики гемолитических анемий.

**Ключевые слова:** гемолитические анемии, дети, распространенность, структура.

## PREVALENCE AND STRUCTURE OF HEMOLYTIC ANEMIAS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*E. F. Mitsura<sup>1</sup>, L. I. Volkova<sup>2</sup>*

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

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

**Objective:** to assess the prevalence and structure of hemolytic anemias (HA) in children in the Republic of Belarus over the period 2005–2016.

**Material and methods.** Absolute and intensive indicators (per 100,000 children) were assessed according to the data of official statistical reports: the number of HA cases detected at the age of 0–17, newly diagnosed cases of HA over the current year, the number of children with HA who are on dispensary registration by the end of the year. These indicators were estimated in the Republic of Belarus as a whole and separately by regions and age groups.

**Results.** The average incidence rate of HA in the Republic of Belarus from 2005 to 2016 was 12.9 per 100,000 children, the number of newly registered cases was 1.8 per 100,000 children. From 2005 to 2016 there was an increase in the incidence rate of pediatric HA (average annual growth rate of 2.4 % per year,  $r_s = +0.825$ ,  $p = 0.001$ ). The highest incidence rates of HA in children were in Vitebsk, Minsk, and Grodno regions. The growth of the morbidity was the most pronounced in Minsk, Gomel, and Vitebsk regions. The highest values of newly diagnosed cases of HA per 100,000 people were recorded in Grodno and Vitebsk regions, and the lowest was in the city Minsk. Most newly diagnosed cases of HA were registered in children of the first year of life (38.4% of cases, incidence of 11.3 per 100,000 people in this age group) and in children aged 1–4 (30.3 %, incidence 2.3 per 100,000). In the structure of newly identified cases of HA, hereditary spherocytosis (51.6 %), autoimmune HA (18.8 %) and thalassemia (12.5 %) were predominant. The etiology of HA remains unspecified in 10.9 % of cases. The prevalence of hereditary spherocytosis in Belarus is much lower than the expected one, whereas the prevalence of autoimmune HA is higher than that in the European region.

**Conclusion.** The increase in the incidence rate of HA in children and their inadequate record point to the necessity of improvement of HA diagnostic means.

**Key words:** hemolytic anemias, children, prevalence, structure.

### **Введение**

Среди причин анемий в детском возрасте гемолитические анемии (ГА) по частоте распространения занимают второе место после железодефицитных [1]. Причинами ГА могут быть как приобретенные, так и наследственные состояния. Заболеваемость ГА и их структура значительно различаются в зависимости от региона и генетических особенностей проживающего там населения [2]. В детском возрасте чаще всего регистрируются наследственные ГА. Так, в популяции Северной Европы в структуре наследственных ГА преобладает наследственный сфероцитоз, в странах Средиземноморья — талассемия, в африканских странах — серповидно-клеточная анемия [1, 2]. Распространенность наследственного сфе-

роцитоза наиболее высока у жителей Северной Европы и Соединенных Штатах Америки, где это заболевание встречается с частотой 1 случай на 2 500 населения [3]. В Южной Корее в структуре наследственных ГА мембранопатии встречаются с частотой 68,4 %, гемоглобинопатии — 19,9 %, энзимопатии — 13,3 % [4]. В Африке южнее Сахары регистрируется не менее 60–70 % от всех случаев серповидно-клеточной анемии в мире [5]. Наследственные мембранопатии активно изучаются в последние годы, уже выявлен ряд генетических дефектов и предлагаются новые методы их диагностики [6].

Аутоиммунная ГА ежегодно встречается с частотой 1 случай на 35 000–80 000 населения в Северной Америке и Западной Европе [7]. Однако данный вид ГА редко встречается в

детском возрасте. Так, во Франции заболеваемость детей в возрасте до 18 лет составила 0,81 на 100 тыс. населения [8].

В Республике Беларусь за последние годы не было проведено анализа заболеваемости ГА в детском возрасте, с учетом территориальной и возрастной структуры заболевших.

#### Цель исследования

Оценить распространенность и структуру гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь за период с 2005 по 2016 годы.

#### Материалы и методы

Использованы данные официальной статистической отчетности Республики Беларусь с 2005 по 2016 годы, находящиеся в Секторе методологии и медицинской статистики Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Учитывались следующие показатели: количество выявленных случаев ГА в детском и подростковом возрасте (0–17 лет), впервые выявленные случаи ГА в текущем году, количество детей с ГА, состоящих на диспансерном учете (ДУ) на конец года. Данные показатели оценивались в Республике Беларусь в целом и отдельно по областям и возрастным группам. Для расчета интенсивных показателей (на 100 тыс. детского населения) использованы данные о половозрастной структуре населения Республики Беларусь из статистических бюллетеней Национального статистического комитета Республики Беларусь и сайта [www.belstat.gov.by](http://www.belstat.gov.by).

Структура ГА в детском возрасте изучена по данным медицинской документации ГУ

«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ), проанализированы впервые установленные диагнозы ГА за 2005–2016 годы.

Данные исследований заносились и анализировались в таблицах MS Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Statistica», V.6.1 (Statsoft, США). Оценку достоверности многолетней тенденции проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена  $R_s$  [9]. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ( $\alpha = 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь с 2005 по 2016 годы выявляется от 200 до 271 случаев ГА у детей, причем впервые выявленных случаев регистрируется значительно меньше — от 21 до 43, на конец года состоят на диспансерном учете у гематолога от 167 до 234 детей.

Обращает на себя внимание некоторое нарастание количества случаев ГА и детей, состоящих на ДУ с 2011 года. Были проанализированы интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. детского населения Республики Беларусь за 2005–2016 годы (рисунок 1). Средняя заболеваемость ГА за анализируемый период составила 12,9 на 100 тыс. детского населения, впервые выявленные случаи ГА — 1,8 на 100 тыс. детского населения. Состоят на диспансерном учете по поводу ГА 10,8 на 100 тыс. детского населения, то есть 1 случай ГА приходится на 9,26 тыс. человек.

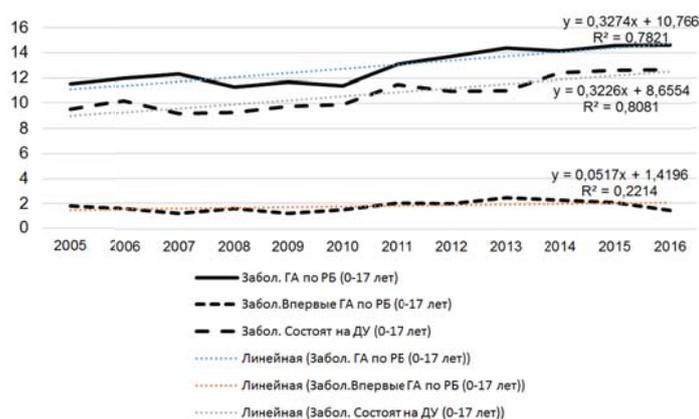


Рисунок 1 — Заболеваемость ГА на 100 тыс. населения у детей в Республике Беларусь за 2005–2016 годы

Проведен статистический анализ динамики заболеваемости с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Выявлено значимое нарастание заболеваемости ГА по годам ( $R_s = +0,825$ ;  $p = 0,001$ ) и лиц, состоящих на ДУ ( $R_s = +0,874$ ;  $p = 0,0002$ ), количество впервые выявленных случаев ГА изменялось не столь существенно ( $R_s = +0,42$ ;  $p = 0,17$ ). Рассчитан среднегодовой темп прироста

заболеваемости ГА за оцениваемый период, он составил +2,4 % в год. Абсолютное значение 1 % прироста составило 0,13 на 100 тыс. населения.

Далее оценивалась динамика общей заболеваемости ГА по областям и регионам Республики Беларусь, для наглядности приведены средние значения 4-летних периодов (2005–2008, 2009–2012, 2013–2016 годы) (таблица 1).

Таблица 1 — Заболеваемость ГА на 100 000 населения в детском возрасте в 2005–2016 годах в различных регионах Республики Беларусь

Регионы	Заболеваемость ГА на 100,000			Rs	p
	2005–2008	2009–2012	2013–2016		
г. Минск	4,6	7,9	11,0	+0,965	< 0,0001
Брестская область	10,8	13,3	13,2	+0,706	0,010
Витебская область	15,3	18,0	20,6	+0,907	< 0,0001
Гомельская область	10,1	12,0	13,0	+0,909	< 0,0001
Гродненская область	18,0	12,6	14,3	-0,517	0,085
Минская область	15,9	13,8	15,7	+0,084	0,795
Могилевская область	10,2	11,6	15,9	+0,783	0,003
Республика Беларусь	11,8	12,5	14,4	+0,823	0,001

Наиболее высокими показатели заболеваемости были в Витебской области (средний показатель за 2005–2016 гг. — 18,0 на 100 тыс. детского населения), Минской (15,1) и Гродненской области (14,9), для сравнения: средний показатель по РБ составил 12,9 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости более всего выражен в городе Минске, Гомельской и Витебской областях ( $R_s > 0,9$ ;  $p < 0,0001$ ), отсутствие роста заболеваемости отмечено в Гродненской и Минской областях ( $p > 0,05$ ).

Проанализирована заболеваемость ГА в различных возрастных группах, которые были выделены согласно их градации в статистической отчетности: до 1 года, 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет и 15–17 лет (рисунок 2).

Отмечено нарастание заболеваемости ГА за анализируемый период в возрастных группах 5–9 лет ( $R_s = +0,839$ ;  $p = 0,006$ ) и 15–17 лет ( $R_s = +0,853$ ;  $p = 0,004$ ), в других возрастных группах статистически значимых изменений не выявлено ( $p > 0,1$ ).

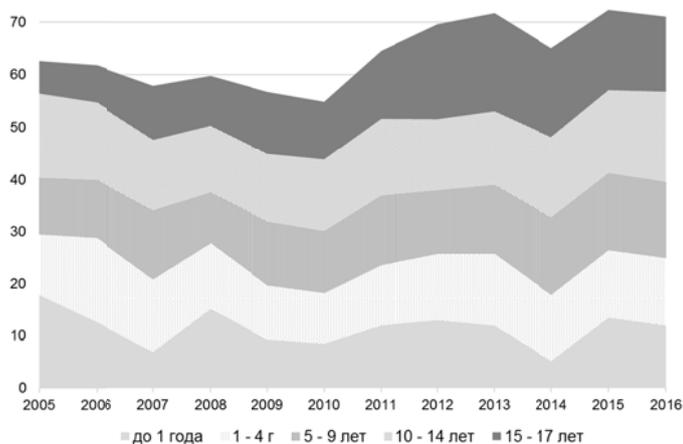


Рисунок 2 — Заболеваемость детей ГА за 2005–2016 годы в различных возрастных группах

Динамика впервые выявленных случаев ГА на 100 000 населения проанализирована по областям и по возрастным группам. Наибольшая заболеваемость отмечена в Гродненской и Витебской областях (2,5 и 2,4 на 100 000 населения соответственно), наименьшая – в городе Минске (1,2 на 100 000 населения) при среднереспубликанском показателе 1,8 на 100 000 населения. Многолетняя динамика впервые выявленных случаев ГА по областям не имела статистически значимого роста или снижения ( $p > 0,2$ ). Большинство впервые выявленных случаев ГА было зарегистрировано у детей первого года жизни (38,4 % случаев, заболеваемость — 11,3 на 100 000 населения в данной возрастной

группе) и в возрасте от 1 до 4 лет (30,3 %; заболеваемость — 2,3 на 100 000). Значительно реже ГА выявлялась в старших возрастных группах. Так, в возрасте 5–9 лет выявлено 14,7 % случаев ГА, заболеваемость — 1,0 на 100 000 населения; в возрасте 10–14 лет — 9,7 % случаев и 0,6 на 100 000 соответственно; у подростков 15–17 лет — 6,8 % и 0,7 на 100 000 соответственно. Многолетняя динамика заболеваемости по возрастным группам не была статистически значимой ( $p > 0,4$ ).

Для анализа структуры ГА были изучены впервые установленные диагнозы ГА у детей в РНПЦ РМ и ЭЧ за период с 2005 по 2016 годы. За этот период зарегистрировано 380 выявлен-

ных впервые случаев ГА в Республике Беларусь, а в РНПЦ РМ и ЭЧ — 64 случая, что составляет

16,8 % от республиканского показателя. Структура ГА у детей представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура впервые выявленных ГА у детей с 2005 по 2016 годы в РНПЦ РМ и ЭЧ

Форма ГА	Абс.	%; 95% ДИ
Наследственный сфероцитоз	33	51,6 % (39,6–63,4)
Наследственный овалоцитоз	1	1,6 % (0–9,1)
Талассемия	8	12,5 % (6,2–23,0)
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	3	4,7 % (1,1–13,4)
Аутоиммунная ГА	12	18,8 % (10,9–30,1)
Неуточненная ГА	7	10,9 % (5,1–21,2)
Всего	64	100 %

В структуре впервые выявленных ГА у детей преобладают наследственные заболевания: наследственный сфероцитоз (51,6 %), талассемия (12,5 %) и дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (4,7 %). Аутоиммунные ГА в детском возрасте выявлялись в 18,8 % случаев. В то же время значительная часть ГА (10,9 %) остается неуточненной.

Чтобы сравнить распространенность («преваленс») ГА в общей популяции в нашей стране и за рубежом, нами проанализированы диагнозы 44 детей, состоящих на диспансерном наблюдении в РНПЦ РМ и ЭЧ на конец 2016 года. Среди причин ГА 63,6 % (95 % ДИ 48,8–76,3) составил НС, 22,7 % (12,7–37,2) — аутоиммунные ГА, 13,6 % — дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, талассемия и наследственный овалоцитоз. Исходя из общего числа состоящих на диспансерном учете по поводу ГА в Республике Беларусь на конец 2016 года — 12,6 на 100 000 населения, можно рассчитать примерную распространенность наследственного сфероцитоза. Она составит в таком случае 8,0 (6,1–9,6) на 100 тыс. населения, или 1 случай на 12,5 тыс. детского населения (в диапазоне от 1/16,4 до 1/10,4 тыс. детского населения). Данный показатель выглядит явно заниженным, так как для европейской популяции распространенность наследственного сфероцитоза должна быть не менее 1 случая на 2500–5000 населения [2, 3]. Скорее всего, это происходит из-за недоучета легких форм болезни. Распространенность аутоиммунной ГА у детей в Беларуси в таком случае составит 2,9 (1,6–4,7) на 100 тыс. населения, что значительно превышает заболеваемость АИГА у детей за рубежом (например, в 3,5 раза выше, чем показано исследователями из Франции [8]).

#### Заключение

Средняя заболеваемость ГА в Республике Беларусь с 2005 по 2016 годы составила 12,9 на 100 тыс. детского населения, количество впервые зарегистрированных случаев — 1,8 на 100 тыс. детского населения. С 2005 по 2016 годы наблюдается увеличение заболеваемости

детей ГА (темп прироста +2,4 % в год;  $rs = +0,825$ ;  $p = 0,001$ ), наиболее значительно эта тенденция была выражена в возрастных группах 5–9 лет и 15–17 лет. Наиболее высокой заболеваемость ГА у детей была в Витебской, Минской и Гродненской областях. Рост заболеваемости более всего выражен в городе Минске, Гомельской и Витебской областях, отсутствие роста заболеваемости отмечено в Гродненской и Минской областях.

Наибольшие значения впервые выявленных случаев ГА на 100 000 населения отмечены в Гродненской и Витебской областях, наименьшая — в городе Минске. Большинство впервые выявленных случаев ГА было зарегистрировано у детей первого года жизни (38,4 % случаев, заболеваемость — 11,3 на 100 000 населения в данной возрастной группе) и у детей в возрасте от 1 до 4 лет (30,3 %; заболеваемость — 2,3 на 100 000).

В структуре впервые выявленных ГА преобладает наследственный сфероцитоз (51,6 %), аутоиммунная ГА (18,8 %) и талассемия (12,5 %). Этиология ГА остается неуточненной в 10,9 % случаев. Распространенность наследственного сфероцитоза в Беларуси значительно ниже ожидаемой, а аутоиммунных ГА — выше, чем в Европейском регионе. Рост заболеваемости ГА в детском возрасте и, возможно, недостаточный учет указывают на необходимость совершенствования средств диагностики гемолитических анемий.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Выш. шк., 2013. — 446 с.
2. Lanzkowski, P. Manual of pediatric hematology and oncology 6th ed. / Ed. P. Lanzkowski, J. Lipton, J. Fish. — Elsevier Inc., 2015. — 788 p.
3. Gallagher, P. G. Abnormalities of the erythrocyte membrane / P. G. Gallagher // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2013. — Vol. 60, № 6. — P. 1349–1362.
4. Jung, H. L. A new paradigm in the diagnosis of hereditary hemolytic anemia / H. L. Jung // *Blood Res.* — 2013. — Vol. 48, № 4. — P. 237–239.
5. Weatherall, D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden / D. Weatherall // *Indian J Med Res.* — 2011. — Vol. 134, № 4. — P. 493–497.

6. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects / I. Andolfo [et al.] // *Haematologica*. — 2016. — Vol. 101, № 11. — P. 1284–1294.

7. Packman, C. H. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia / C. H. Packman // *Transfus. Med. Hemother.* — 2015. — Vol. 42, № 5. — P. 317–324.

8. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children / N. Aladjidi [et al.] // *Haematologica*. — 2011. — Vol. 96, № 5. — P. 655–663.

9. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Е. Д. Савилов [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 112 с.

Поступила 20.02.2018

УДК 347.77+347.78(075.8)

## ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

*Т. И. Халапсина*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** проанализировать информацию об объектах интеллектуальной собственности медицинского назначения, созданных в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» за период 1996–2017 гг.

**Материалы и методы.** Аудит объектов интеллектуальной собственности организации; аналитическая переработка и патентная статистика научно-медицинской информации; визуализация результатов патентного анализа.

**Заключение.** Информация, представленная в статье, является результатом анализа научно-медицинской информации, содержащейся в патентном портфеле учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Она позволяет повысить эффективность решения вопросов охраны и управления интеллектуальной собственностью в организации, предназначена для принятия руководящих решений по внедрению инновационных разработок в практику и, в конечном итоге, направлена на повышение уровня общественного здоровья и качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** объекты интеллектуальной собственности медицинского назначения, инновации в медицине, общественное здоровье.

## INNOVATIONS IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

*T. I. Khalapsina*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to analyze information about intellectual property objects of medical purpose created at Gomel State Medical University over 1996–2017.

**Material and methods.** Audit of intellectual property objects of the institution; analytical processing and patent statistics of scientific medical information; visualization of results of patent analysis.

**Conclusion.** The information presented in the article is a result of the analysis of medical scientific information which is contained in the patent portfolio of Gomel State Medical University. It enables to increase efficiency of solutions of problems of intellectual property security and management in the institution and is intended for making management decisions on introduction of innovative solutions into practice, and eventually it is aimed at the promotion of public health and quality of healthcare.

**Key words:** intellectual property objects of medical purpose, innovation in medicine, public health.

### **Введение**

Уровень общественного здоровья наряду с другими факторами зависит от качества оказания медицинских услуг, включающих возможности медицинских работников использовать новые способы диагностики заболеваний, применять новые технологии и устройства для лечения, назначать фармацевтические препараты нового поколения, способные излечивать заболевания, которые являлись смертельными еще в недавнем прошлом, то есть зависит от инноваций в медицине.

Основой всех инноваций в любой сфере деятельности являются объекты интеллектуальной собственности. В связи с этим разра-

ботка новых объектов интеллектуальной собственности медицинского назначения является задачей актуальной, а сами такие объекты составляют интеллектуальный ресурс организации и страны в целом.

Залогом эффективного управления интеллектуальным ресурсом Республики Беларусь является должная организация деятельности непосредственно субъектов хозяйствования, выступающих в качестве владельцев (пользователей) прав на объекты интеллектуальной собственности.

Поэтому на современном этапе необходимо обеспечить укрепление отраслевой и региональной инфраструктуры системы интеллектуальной собственности Беларуси, повысить эф-

фektivность решения вопросов охраны и управления интеллектуальной собственностью на уровне конкретных организаций [1].

В учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» сосредоточен значительный кадровый и научно-медицинский потенциал Республики Беларусь, что обеспечивает ему значительную роль в научно-медицинской изобретательской деятельности.

#### **Цель исследования**

Проанализировать патентную информацию медицинского назначения учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» за период 1996–2017 гг.

Объектом исследований являются патенты на объекты медицинского назначения, полученные сотрудниками Университета.

#### **Материалы и методы**

Методики анализа патентной информации и общий порядок деятельности в области правовой охраны интеллектуальной собственности (ИС) любой государственной структурной единицы либо подразделения осуществляется в четыре этапа:

##### 1. Аудит объектов интеллектуальной собственности (ОИС)

Аудит ОИС представляет собой сбор информации и каталогизацию корпоративного актива ИС и хронологизацию его формирования. Это первый шаг на пути обеспечения правовой охраны актива ИС.

##### 2. Формирование патентного портфеля организации

Патентный портфель организации — наряду с авторскими правами и коммерческой тайной — составляет важнейшую часть ее интеллектуальной собственности. Однако для того, чтобы в должной мере воспользоваться патентным портфелем, необходимо эффективное управление этим корпоративным достоянием, предполагающее способность разбираться в его содержимом, адаптировать его к нуждам организации и вскрывать возможности его коммерциализации.

##### 3. Аналитическая переработка и статистика полученных данных

Аналитическая переработка полученных

данных обеспечивает их превращения в сведения, способствующие принятию управленческих решений, прежде всего, при разработке предпринимательской стратегии, инвестировании научно-исследовательских работ, урегулировании возможных патентных споров и подготовке обоснований по закупке оборудования и материалов [2].

Управление ИС в любой сфере деятельности человека имеет своей целью предоставление надежной правовой охраны вновь создаваемой продукции и обеспечение благоприятных условий для ее успешной реализации. Важнейшим условием должного управления ИС является правильно организованный сбор, анализ и последующее использование соответствующей (прежде всего, патентной) информации.

#### **Результаты и обсуждение**

В настоящей статье впервые представлены результаты анализа правовой охраны объектов интеллектуальной собственности в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» за период 1996–2017 гг.

Автором проведен аудит объектов интеллектуальной собственности на основании учетных данных, имеющихся в университете. Патентный портфель организации представляет собой архив патентных документов на бумажных носителях, структурированных по годам их получения в университете. В результате аудита патентного портфеля сформирован электронный массив патентной информации, позволяющий проводить аналитическую переработку полученных данных.

В соответствии с установленной государственной процедурой, Национальным центром интеллектуальной собственности Республики Беларусь за указанный период выдан и зарегистрирован в университете 161 патент на объекты промышленной собственности медицинского назначения. Учет объектов авторского права, созданных сотрудниками, в организации не осуществлялся. Из анализа данных установлено, что максимальную активность изобретатели проявляли при создании полезных моделей медицинского назначения — 94, способов и устройств — 61 и 6 соответственно. Визуализация данных представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 — Распределение патентов по видам объектов патентования

Анализ изобретательской активности свидетельствует о том, что наиболее активно проходит патентование полезных моделей, патенты на которые составляют 58 % от всех полученных охранных документов. Это связано, по-видимому, с тем, что критериями патентоспособности полезных моделей являются новизна и промышленная применимость, наличие высокого технического уровня не обязательно, что и облегчает создание и патентова-

ние полезных моделей по сравнению с изобретениями. Это обусловлено, на наш взгляд, не низким техническим уровнем ОПС и сотрудников университета, их создающих, а вполне объяснимым отсутствием навыков в области патентных исследований и охраны интеллектуальной собственности.

Динамика изобретательской активности сотрудников университета по годам представлена на рисунке 2.

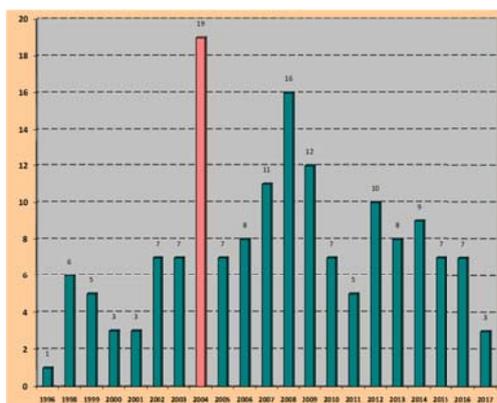


Рисунок 2 — Количество полученных патентов в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» по годам

Как видно на диаграмме, количество патентов, созданных сотрудниками и полученными университетом в различные годы сильно варьируется. Наблюдается динамичная картина, пики которой приходятся на 2004 год, в котором получено 19 патентов на объекты промышленной собственности, и 2008 год — 16 патентов. Снижение изобретательской активности в 2000–2001, 2010–2011 годах обусловлено глобальным мировым кризисом и общим спадом промышленного производства во всем мире и Беларуси, в частности, что не могло не отразиться на сфере создания и защиты интеллектуальной собственности. Это кор-

релирует с данными НЦИС о регистрации патентных заявок по Республике Беларусь. [3].

Снижение патентной активности изобретателей университета в 2017 г. обусловлено, по-видимому, тем, что 1 января 2017 г. внесены изменения и дополнения, касающиеся ставок патентных пошлин, порядка их уплаты [3].

Распределение патентной информации по разделам Международной патентной классификации (МПК) позволяет выявить области применения создаваемых ОИС медицинского назначения.

Наглядное представление информации можно видеть на диаграмме (рисунок 3).

Таблица 1 — Распределение патентной информации по разделам Международной патентной классификации

Класс МПК	A-61	G-01	G-02	G-09	G-10	C-12
Получено патентов (шт.)	124	13	11	10	2	1

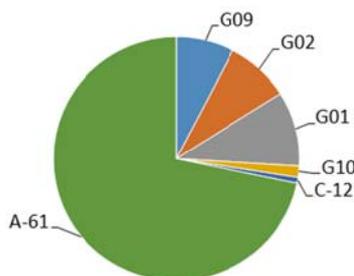


Рисунок 3 — Распределение объектов интеллектуальной собственности учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» по разделам Международной патентной классификации

Анализ разделов Международной патентной классификации (МПК), по которым осуществляется патентование, свидетельствует, что, что максимальное количество полученных патентов — 124 относится к разделу А: «Удовлетворение жизненных потребностей человека», 36 патентов — к разделу G: «Физика» и 1 патент — к разделу C: «Химия».

В 13 патентах, полученных сотрудниками университета, патентообладателями являются авторы. 148 патентов, находящихся в патентном портфеле университета, являются служебными, и, как следствие, патентообладателем является учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», которому и принадлежат все имущественные права на объект. Изобретение, полезная модель, промышленный образец являются служебными, если они сделаны в служебное время, на служебном оборудовании и в рамках служебного задания [4].

Наиболее важным из имущественных прав является удостоверяемое патентом исключительное право на использование объекта патентования. Исключительное право предоставляет патентообладателю возможность использовать в коммерческих целях объект по своему усмотрению, а также запрещать его использование другими лицами без соответствующего разрешения.

#### **Выводы**

1. По результатам проведенного аудита информации об объектах интеллектуальной собственности медицинского назначения, созданных в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет», впервые создан электронный массив данных патентной информации университета, включающий 161 патент.

2. Впервые осуществлена визуализация и проведен анализ динамики изобретательской активности сотрудников университета за период 1996–2017 гг.

3. Установлено, что подавляющее большинство инновационных разработок, защищенных патентами (124), относится к разделу классификации «Удовлетворение жизненных потребностей человека», что свидетельствует о прикладном характере медицинских разработок.

4. Установлено, что наиболее активно проходит разработка полезных моделей медицинского назначения, патенты на которые составляют 58 % от всех полученных охранных документов.

Информация, представленная в статье, позволяет повысить эффективность решения вопросов охраны и управления интеллектуальной собственностью в организации, предназначена для принятия руководящих решений по внедрению инновационных разработок в практику и, в конечном итоге, направлена на повышение уровня общественного здоровья и качества медицинской помощи.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 2 марта 2012 г. № 205, «Стратегия Республики Беларусь в сфере интеллектуальной собственности на 2012–2020 годы».
2. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://elibrary.ru/>. — Дата доступа: 09.11.2017 = Scientific electronic library eLIBRARY.RU [Electronic resource]. — Access mode: <https://elibrary.ru/>. — Date of access: 09.11.2017.
3. Годовой отчет национального центра интеллектуальной собственности [http://www.belgopatent.by/index.php?option=com\\_content&view=article&id=55:2009-05-21-07-30-52&catid=41:2009-05-21-06-43-39&Itemid=62](http://www.belgopatent.by/index.php?option=com_content&view=article&id=55:2009-05-21-07-30-52&catid=41:2009-05-21-06-43-39&Itemid=62).
4. Закон Республики Беларусь от 18 октября 2016 года «О внесении изменений и дополнений в Налоговый кодекс Республики Беларусь».
5. Кудашов В. И. Интеллектуальная собственность: экономические и организационно-правовые механизмы управления: [монография] / В. И. Кудашов, Ю. В. Нечепуренко. — Минск: Амалфея: Мисанта, 2013. — 190 с.

Поступила 16.02.2018

## **УДК [614.882+614.88(091)](476)“1919/1939” МЕХАНИЗАЦИЯ САНИТАРНОГО ТРАНСПОРТА КАК ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ СЛУЖБЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ТЕРРИТОРИИ СОВЕТСКОЙ БЕЛАРУСИ (1919–1939 ГОДЫ)**

**А. А. Каплиев<sup>1</sup>, М. П. Каплиева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт истории Национальной академии наук Беларуси,  
Государственный архив Минской области

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить основные этапы развития санитарного транспорта и влияние его механизации на развитие службы скорой медицинской помощи на территории Советской Беларуси до начала Второй мировой войны.

**Материалы и методы.** Изучались материалы по истории медицины из фондов государственных архивов Беларуси и зарубежья. Анализ проведен с использованием общенаучных и специализированных исторических методов исследования, в соответствии с основополагающими принципами историзма и объективности.

**Результаты.** Анализ выявил основные факторы, способствовавшие развитию санитарного транспорта БССР, а также основные этапы его становления до начала Второй мировой войны.

**Заключение.** Наиболее активная модернизация санитарного транспорта произошла во второй половине 1930-х годов, что форсировало приближение квалифицированной скорой медицинской помощи к населению Советской Беларуси.

**Ключевые слова:** скорая медицинская помощь, санитарная карета, санитарный автомобиль, санитарная авиация.

MECHANIZATION OF SANITARY TRANSPORT AS A MAJOR FACTOR  
OF DEVELOPMENT OF THE AMBULANCE SERVICE  
IN THE SOVIET BELARUS (1919–1939)

A. A. Kapliyev<sup>1</sup>, M. P. Kapliyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus,  
State Archives of Minsk Region

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to study the main stages of development of sanitary transport and the impact of its mechanization on development of the ambulance service in the territory of the Soviet Belarus before the Second World War.

**Material and methods.** The work has studied materials on history of medicine from the funds of state Belarusian and foreign archives. The analysis has been performed with the use of scientific and specialized historical research methods in accordance with the fundamental principles of historicism and objectivity.

**Results.** The analysis has revealed the main factors that contributed to the development of the sanitary transport of the BSSR, as well as the main stages of its formation until the outbreak of the World War II.

**Conclusion.** The most active modernization of the sanitary transport occurred in the second half of the 1930s, which precipitated the approach of professional emergency medical care to the population of the Soviet Belarus.

**Key words:** ambulance service, sanitary carriage, sanitary vehicle, sanitary aircraft.

### **Введение**

Модернизация современного общества путём форсированного внедрения передовых достижений науки и техники является одним из столпов цивилизационного развития. Для сферы охраны здоровья своевременное освоение инноваций является особенно важным, так как позволяет не только наращивать научно-исследовательский потенциал, но и на практике обеспечить население более качественным и оперативным медицинским обслуживанием. В экстренных и при несчастных случаях критически важной является оперативность оказания квалифицированной медицинской помощи пострадавшим, поэтому развитие санитарного транспорта скорой медицинской помощи (СМП) стало приоритетной задачей фактически с первых дней основания данной службы.

### **Цель работы**

Изучить основные этапы развития санитарного транспорта и влияние его механизации на развитие службы СМП на территории Советской Беларуси до начала Второй мировой войны.

### **Материалы и методы**

Исследование базируется на широком комплексе документов из фондов государственных архивов, музеев, библиотек Беларуси, Литвы, Польши, России, Украины. Большинство выявленных в результате научно-исследовательской работы материалов в рамках настоящего исследования вводятся в научный оборот впервые. Анализ проведён с использованием общенаучных и специализированных исторических методов исследования, в соответствии с основополагающими принципами историзма и объективности.

### **Результаты и обсуждение**

Первые попытки организации институтов оказания экстренной медицинской помощи на

территории Беларуси предпринимались усилиями местных медицинских и благотворительных обществ еще в конце XIX – начале XX вв. Наиболее законченной и совершенной формой оказания экстренной медицинской помощи на регулярной основе были призваны стать структуры СМП. В начале XX в. на территории Беларуси имелся опыт организации СМП на благотворительных началах по образцу Венской станции скорой помощи (1881). Там же были заимствованы и первые образцы специализированного санитарного транспорта — кареты австрийской фирмы Lohner&Co.

Кареты СМП зарубежного производства являлись крайне дорогостоящим оборудованием, а слабость финансирования и организационной структуры не позволили первым белорусским организациям СМП развиваться в полноценную службу. Отдельные ее элементы сложились лишь в Минске (1911 г.) и Могилёве (1912 г.), где и находились закупленные в Вене кареты [1].

В условиях перманентного роста численности населения крупных городов Беларуси назрела необходимость механизации медицинского транспорта, однако закупка уже получивших распространение в Европе и Америке санитарных автомобилей являлась невыполнимой задачей для существовавших исключительно на благотворительные средства белорусских служб СМП.

Следует отметить, что в Российской империи, в состав которой в начале XX в. входила и территория Беларуси, развитие санитарного автотранспорта началось еще в 1912 г., когда В. Поморцевым была разработана конструкция городской кареты СМП. Однако как на территории Беларуси, так и в Российской империи в целом она не получила распространения [2].

С началом Первой мировой войны (1914) созданные структуры СМП были расформированы или интегрированы в армейские санитарные части. В период с 1914 по 1921 гг. белорусские земли являлись ареной перманентных военных действий. К моменту установления на территории Беларуси Советской власти, медицина страны находилась в состоянии полного упадка. Организация подобия упорядоченной медицинской помощи населению прерывалась боевыми действиями, оккупациями территории Беларуси различными воинскими формированиями и постоянно менявшимся территориально-административным делением.

Первые попытки воссоздания структур экстренной медицинской помощи предпринимались в различных регионах Беларуси в связи с началом одной из наиболее масштабных в истории страны эпидемий инфекционных заболеваний в 1919 г. Созданные в данный период экстренные медицинские службы имели различную структуру и методику работы, отличались плюрализмом организационных форм (дезинфекционно-санитарные отряды, дежурства врачей, отдельные кареты СМП). Ключевой задачей первых советских экстренных медицинских служб на территории Беларуси было оперативное реагирование на новые вспышки инфекций и быстрая доставка пациентов в карантин в совокупности с оказанием простейшей первичной медицинской помощи. Характерной особенностью, объединяющей данные структуры в единый кластер, стало их преимущественное возникновение только в наиболее крупных городах страны (Гомель, Минск, Могилёв и др.), где зачастую использовалась материально-техническая база дореволюционных СМП, а также краткосрочность существования — до начала 1920-х годов, когда пик эпидемии был пройден [3].

С окончанием Польско-советской войны в соответствии с Рижским мирным договором 18 марта 1921 г. было закреплено разделение территории Беларуси. Земли на востоке страны образовали Советскую Социалистическую Республику Беларусь (ССРБ, а позднее — БССР), а западная часть вошла в состав Польши («Восточные Кресы»). На территории двух частей разделенной Беларуси сложились абсолютно различные общественно-экономические системы и политические режимы, что предопределило и значительные отличия в становлении здравоохранения на данных территориях.

Советская система здравоохранения, выстраиваемая на территории БССР, базировалась на государственном обеспечении и принципах общедоступности, квалифицированности и бесплатности [4]. Однако с началом проведения Новой Экономической Политики в целях

уменьшения государственных расходов здравоохранение было переведено на баланс местных бюджетов, что привело к значительному сокращению лечебной сети и медицинских кадров, а также вынужденному введению платности медицинского обслуживания в отдельных регионах. В данных условиях одним из немногих доступных абсолютному большинству населения медицинских структур стала СМП.

Сложные материально-технические условия, сложившиеся в БССР после окончания военных действий, отразились и на состоянии СМП. Существование отдельной службы СМП смогли себе позволить лишь крупнейшие губернские (позднее — окружные) города БССР.

До середины 1920-х годов основным санитарным транспортом продолжала оставаться конная карета. В Советской Беларуси положение санитарного транспорта в 1921 г. оценивалось как «отчаянное», врачами отмечалась «неаккуратная доставка» больных конными каретами, а для улучшения данной ситуации предлагалось приобретать специализированный санитарный автомобиль [5].

Одним из первых советских автомобилей, предполагавших санитарную модификацию, был АМО-Ф-15 (на базе итальянского грузовика Fiat 15 Ter), с 1925 г. серийно выпускавшийся в качестве карет СМП. Однако на территории Беларуси данная модель не получила широкого распространения, и на вызовы по-прежнему выезжали уже устаревшие конные кареты.

Для того, чтобы не ухудшить и без того непростую ситуацию с транспортом, указом Реввоенсовета СССР №2409 от 20 октября 1923 г. предписывалось «совершенно освободить от поставки по мобилизации лошадей, других рабочих животных, повозки и упряжь, принадлежащих следующим учреждениям, предприятиям, организациям и лицам: дезинфекционным отрядам, санитарным транспортам и скорой медицинской помощи на дому» [6].

Постепенная механизация службы наступила лишь в конце 1920-х годов, когда здравоохранение в целом вышло из кризисного состояния и медицинский бюджет перманентно увеличивался. Так как советская автомобильная промышленность находилась в стадии формирования, автомобили СМП изучаемого периода были преимущественно иностранного производства, что приводило к сложностям в их эксплуатации и ремонте из-за дороговизны и сложности с запасными частями. Также была широко распространена кустарная модернизация неспециализированных автомобилей для санитарных целей с использованием подручных средств.

Вместе с тем на местах директивно предписывалось не только создание самих станций СМП, но и приобретение санитарного транс-

порта, что обосновывалось лаконичной фразой народного комиссара здравоохранения БССР М. Барсукова: «...пешком скорая помощь не оказывается» [7].

Попытки поставить современное оборудование зачастую наталкивались на обыкновенный для изучаемого периода недостаток финансового обеспечения: в 1928 г. для приобретения нового зарубежного санитарного автомобиля для минской СМП попросту не оказалось лицензии. При этом в торговом ведомстве на следующий бюджетный год для всей территории БССР предполагалось закупить лишь два санитарных автомобиля [8].

Несмотря на появление санитарных автомобилей к 1929 г. констатировалось, что в Минске для оказания скорой медицинской помощи населению вновь используется конная карета, что было обусловлено поломкой автомобиля и отсутствием средств на его ремонт или замену. В Гомеле СМП имела автотранспорт, не приспособленный для оказания медицинской помощи, к тому же автомобиль находился в собственности Красного Креста, а СМП только арендовала его. Все остальные города имели лишь гужевой транспорт, поэтому на 1930 г. планировалась закупка автотранспорта для Минска, Бобруйска и Витебска.

Данная тенденция характерна и для 1930-х годов: СМП и в БССР, и на всём пространстве Советского Союза использовала бывшие в употреблении зарубежные санитарные автомобили (в основном — марок «Fiat» и «Ford»), которые из-за большого пробега часто выходили из строя, а в условиях фактически полного отсутствия ори-

гинальных запчастей ремонт вышедшего из строя автотранспорта зарубежного производства становился чрезвычайно сложной задачей.

Скомпенсировать постепенно изнашивающийся парк подержанных зарубежных автомобилей было призвано выделение станциям СМП отечественных грузовых машин, не приспособленных, однако, для медицинских целей. В Резолюции первого Всероссийского совещания по скорой помощи констатировалось, что «...предоставление для скорой помощи грузовых шасси крайне затрудняет их использование, вызывая необходимость дооборудования их санитар. кузовами на местах в большинстве случаев кустарным способом» [9].

В середине 1930-х годов в структуры СМП БССР стали поступать советские полутонные автомобили ГАЗ АА. Используя опыт московской СМП, белорусские медики переделывали грузовые автомобили в санитарные в «кустарных» условиях. С автомобиля снимали кузов и делали салон из дубовых досок, которые обивались жёстью и окрашивались. Салон оборудовался носилками, а на карету наносилась надпись «Скорая медицинская помощь». Следует отметить, что подобные кареты оставались на дежурстве достаточно долго, некоторые — до начала 1950-х годов.

В связи с приведенными обстоятельствами промышленность СССР с 1936 г. обязывалась начать производство специализированных санитарных автомобилей, разработанных в сотрудничестве с НКЗ СССР. Государственное регулирование вопросов развития санитарного автотранспорта принесло положительные результаты (рисунок 1).

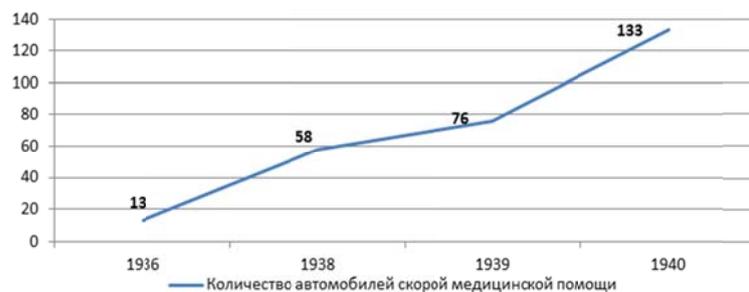


Рисунок 1 — Количество автомобилей городских станций скорой медицинской помощи БССР в 1936–1940 гг.

Однако недостаток машин был ощутимым, даже Минск имел лишь три санитарных автомобиля, из которых постоянное дежурство нес только один. В связи с этим санитарный транспорт был на особом счету не только в нормативных документах службы, но и в армейских планах на случай предстоящей войны: указом Генерального штаба РККА от 14 января 1938 г. структуры СМП освобождались от поставок лошадей и автотранспорта для армии в случае мобилизации [10]. Данное решение пока-

зывает важность непрерывной и оперативной работы институтов экстренной медицинской помощи даже в чрезвычайном положении, связанном с возможным началом военного конфликта.

В БССР важнейшей чертой развития экстренной медицинской помощи в конце 1930-х — начале 1940-х гг. стало создание пунктов и станций СМП в большинстве районных городов, а также интенсивное движение экстренной медицинской помощи в сторону обеспечения ею сельских жителей (ранее скорая медицинская

помощь на селе оказывалась за счет врачебных участков и местных амбулаторий и больниц, а также врачебных и фельдшерских медпунктов). Данная тенденция была обусловлена как общим укреплением здравоохранения республики, так и объективными причинами, связанными с развитием индустриализации не только в областных, но и районных городах и расширением колхозного строительства в сельской местности.

Для дополнительного обеспечения сельчан был создан институт областных станций СМП. Областная станция СМП, как правило, являлась отдельной от городской службы СМП и располагалась при крупном лечебном учреждении (поликлиника, городская больница, санитарная станция и др.). Одной из важнейших функций областных станций СМП было обеспечение районов консультативной помощью специалистов из центральных городов [11].

Областная станция СМП располагалась в областном центре и включала, как правило, лишь одну бригаду медработников при 1–2 автомобилях, она предназначалась для выездов за пределы городов в сельскую местность при требовании в оказании экстренной помощи. В целом служба СМП на территории БССР пока-

зывала устойчивый рост на протяжении всего довоенного периода (рисунок 2).

Важным шагом в развитии оперативности и дистантности оказания экстренной медицинской помощи в БССР являлась организация санитарной авиации. Деятельность по созданию собственных медицинских самолетов в БССР началась ещё в конце 1920-х годов под эгидой Белорусского общества Красного Креста при поддержке руководства здравоохранения. В частности, в своей «рекламной» статье «Савецкай Беларусі патрэбны санітарны самалёт» нарком здравоохранения БССР Н. Барсуков объяснял необходимость постройки санитарного самолёта из-за скверного состояния доставшихся Беларуси от «царского режима» дорог, которые зачастую не позволяли даже современным автомобилям добраться до отдалённых районов страны [12]. Очевидно, что агрессивная пиар-кампания принесла свои плоды, и Красный Крест действительно стал мощным аккумулятором средств на производство самолета, который по обыкновению изучаемого периода строили «всей страной». На 1 января 1928 г. на постройку аэроплана, получившего название «Красный медработник», по всей Беларуси было собрано 23106 рублей 83 копейки [13].

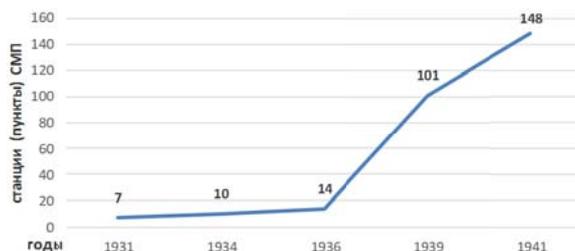


Рисунок 2 — Количественный рост структур скорой медицинской помощи в городах БССР в 1930-е годы (по данным статистики)

Однако действующие санитарные самолёты появились в Беларуси только в 1934 г. (3 единицы), а свой первый вылет санитарная авиация осуществила 12–13 марта 1935 г. в Пропойск – Краснополье. Анализ деятельности принципиально новой для Беларуси службы санитарной авиации в предвоенный период позволяет классифицировать её как средство доставки медицинской помощи в отдалённые и недоступные наземному транспорту районы страны, что значительно улучшало возможности здравоохранения. В 1935 г. самолётами была оказана помощь лишь в 52 случаях, но к 1939 г. самолёты санитарной авиации выполнили 1250 вылетов, из которых 610 — по срочному вызову [14]. К 1941 г. количество самолётов, доступных для обслуживания экстренных вызовов в любой точке страны, достигло пяти [15].

#### Выводы

1. Становление санитарного транспорта как неотъемлемой части службы СМП на тер-

ритории Беларуси началось параллельно с появлением самих институтов экстренной медицинской помощи, однако не получило должного развития вследствие слабости организационной структуры и материального обеспечения первых служб СМП, организованных за счет местной благотворительности.

2. Разрушенное в период Первой мировой войны здравоохранение после установления Советской власти на территории Беларуси в условиях введения Новой Экономической Политики прошло долгий период восстановления, что привело к низким темпам развития службы СМП. Вплоть до середины 1930-х годов санитарный транспорт преимущественно обеспечивался конной тягой, а сами структуры СМП располагались исключительно в крупнейших городах страны.

3. Индустриализация и коллективизация сельского хозяйства поставили перед здравоохранением новые задачи, что, соответственно, повысило

его поддержку со стороны центральных органов власти. Разработка отечественных образцов медицинского транспорта привела к росту обеспечения БССР санитарными автомобилями и самолётами, что значительно оптимизировало оказание экстренной медицинской помощи населению страны.

#### **Заключение**

Наиболее активная модернизация санитарного транспорта произошла во второй половине 1930-х годов, что форсировало приближение квалифицированной скорой медицинской помощи к населению Советской Беларуси.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Капліў, А. Станаўленне службы хуткай медыцынскай дапамогі на беларускіх землях (канец XIX – пачатак XX стагоддзяў) / А. Капліў // Беларускі гістарычны часопіс. — 2016. — № 12. — С. 15–23.
2. Первый русский военно-полевой подвижной лазарет и городская карета скорой медицинской помощи // Автомобилист. — 1913. — № 15. — С. 41–42.

3. Государственный архив Гомельской области. — Ф. 11. Оп. 1. Д. 734. Л. 41.
4. Медицина прошлого и медицина будущего. — Ярославль, 1919. — С. 11.
5. Национальный архив Республики Беларусь. — Ф. 6. Оп. 1. Д. 30. Т. 1. Л. 219.
6. Зональный государственный архив в г. Полоцке. — Ф. 55. Оп. 1. Д. 150. Л. 471.
7. Государственный архив Витебской области. — Ф. 376. Оп. 1. Д. 38. Л. 82.
8. Государственный архив Минской области. — Ф. 6. Оп. 1. Д. 137. Т. 3. Л. 1078.
9. Государственный архив Российской Федерации. — Ф. 482. Оп. 24. Д. 660. Л. 2.
10. Государственный архив Гомельской области. — Ф. 836. Оп. 2. Д. 9. Л. 23.
11. Государственный архив Минской области. — Ф. 1п. Оп. 9а. Д. 28. Л. 18.
12. Бюлетэнь Цэнтральнага Камітэту Беларускага таваарыства Чырвонага Крыжу. — 1928. — № 4–7.
13. Зональный государственный архив в Мозыре. — Ф. 115. Оп. 1. Д. 57. Л. 11.
14. Национальный архив Республики Беларусь. — Ф. 4п. Оп. 1. Д. 12117. Л. 58.
15. Советская Белоруссия. — 1941. — № 6 (3778).

Поступила 03.11.2017

УДК 612.015.2:796

## **КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ВИДАМИ СПОРТА**

*Е. С. Сукач<sup>1</sup>, Л. А. Будько<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения

«Гомельский областной диспансер спортивной медицины»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить показатели композиционного состава тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта.

**Материалы и методы.** На основании данных обследования 60 спортсменов в возрасте 13–15 лет, занимающихся циклическими видами спорта, выявлены дифференцированные параметры состава тела юных спортсменов. Для определения параметров композиционного состава тела использовался биоимпедансный анализатор АВС-01 Медасс.

**Результаты.** Проведенный биоимпедансный анализ свидетельствует о специфичности компонентного состава тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта.

**Заключение.** Таким образом, по результатам биоимпедансного анализа получен компонентный состав тела юных спортсменов. Большинство показателей состава тела обследуемых спортсменов не выходили за границы нормируемых значений. Установлены статистически значимые гендерные различия особенностей композиционного состава тела юных спортсменов, занимающиеся циклическими видами спорта.

**Ключевые слова:** биоимпедансный анализ, индекс массы тела, безжировая (тощая) масса, скелетно-мышечная масса, активная клеточная масса, общая вода организма.

## **BODY COMPOSITION OF YOUNG ATHLETES ENGAGED IN CYCLIC SPORTS**

*E. S. Sukach<sup>1</sup>, L. A. Budko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinic of Sport Medicine, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to study the parameters of body composition in young athletes engaged in cyclic sports.

**Material and methods.** The differentiated parameters of body composition in young athletes have been revealed on the basis of the examination data of 60 cyclic athletes at the age of 13–15. The bioimpedance analyzer Medass AVS-01 was used for determination of the body composition parameters.

**Results.** The performed bioimpedance analysis confirms specificity of the component body structure of young athletes engaged in cyclic sports.

**Conclusion.** Thus the component body structure of the young athletes has been obtained by the results of the bioimpedance analysis. The majority of the body composition parameters of the examined athletes did not exceed the bounds of the normalized values. Statistically significant gender differences of the body composition features of young athletes doing cyclic sports have been found.

**Key words:** bioimpedance analysis, body mass index, fat-free (lean) mass, skeletal muscle mass, body cell mass, total body water.

### **Введение**

В настоящее время спортивное развитие детей и подростков является приоритетным направлением государственной политики Республики Беларусь. В целях достижения высоких результатов спортсмены с раннего возраста вынуждены часто и длительно тренироваться. Многие победители детско-юношеских чемпионатов не выходят на уровень национальных сборных, заканчивают спортивную карьеру, этим объясняются невосполнимые потери способных спортсменов. В связи с этим важной и актуальной проблемой современного этапа развития детско-юношеского спорта является сохранение и укрепление здоровья детей и подростков в процессе спортивной деятельности.

Для контроля функционального состояния и тренировочного режима спортсменов широко применяют метод изучения композиционного состава тела, который позволяет оценить и спрогнозировать развитие метаболического синдрома, определить рацион питания и контролировать эффективность процедур коррекции [1].

Знание о количестве и распределении костной и мышечной тканей используют при определении спортивной работоспособности. Большое значение в спорте имеет вычисление жировой массы, которая выполняет функции метаболической активности органа, достаточный ее уровень играет существенную роль в поддержании общего здоровья. Снижение доли жировой массы до 5–6 % общей массы тела, а скелетно-мышечной массы в соревновательном периоде — до 46 % общей массы тела нежелательно и чаще свидетельствует о переутомлении атлетов. Активные физические нагрузки сопровождаются потерей микро- и макроэлементов за счет потоотделения, в первую очередь, натрия и калия, что пагубно влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нервно-мышечной регуляции. Исследованиями ряда авторов доказана необходимость отслеживания общего содержания воды в организме, объема внутриклеточной жидкости у элитных спортсменов при коррекции массы тела перед началом соревнований во избежание снижения силовых характеристик мышц [2].

Эффективная адаптация к специфическим нагрузкам конкретного вида спорта обуславливается особенностями возрастного развития организма. Возможны существенные индиви-

дуальные колебания темпов биологического созревания, раннее половое созревание и связанный с ним интенсивный рост тела, мышечной массы, внутренних органов, как правило, приводит к быстрому прогрессу в спорте. Однако резкое изменение телосложения нарушает определившиеся в результате предшествовавшей подготовке взаимоотношения двигательной и вегетативной функций, требующих существенной коррекции спортивной техники [3, 4].

Величину компонентов состава тела определяет видовая и квалификационная принадлежность спортсменов. Спортсмены высших разрядов обладают более высокими величинами мышечной и низкими величинами жировой массы, чем менее квалифицированные. Спортсмены, занимающиеся силовыми видами спорта, отличаются максимальной величиной мышечной массы; видами спорта на выносливость — менее высоким содержанием мышечной массы и минимальным содержанием жировой; лица, занятые в игровых видах спорта, характеризуются дифференциацией величин мышечной и жировой массы в соответствии с игровым амплуа. Таким образом, в каждом виде спорта складывается специфическая морфологическая модель тела, соответствие которой является базовым преимуществом для успешности и профессионального долголетия [1, 3, 4].

### **Цель исследования**

Изучить показатели композиционного состава тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта.

### **Материалы и методы**

Обследование проведено на базе Научно-практического центра спортивной медицины учреждения здравоохранения «Гомельский областной диспансер спортивной медицины». В нем приняли участие 60 спортсменов в возрасте 13–15 лет, занимающихся плаванием, академической греблей, греблей на байдарках и каноэ, из них 27 девочек и 33 мальчика. Спортсмены обладали квалификацией от III до I юношеского разряда. Для определения параметров компонентного состава массы тела использовался биоимпедансный анализатор ABC-01 Медасс (НТЦ «Медасс», Москва). Алгоритм оценки состава тела в биоимпедансном анализе состоит из следующих этапов:

1. Измеряется длина и масса тела, активное и реактивное сопротивление.

2. По соответствующим формулам рассчитываются значения параметров состава тела и метаболических коррелятов.

3. На основании сведений о половой принадлежности и возрасте пациента рассчитываются значения границ диапазонов нормальных значений.

4. Производится сопоставление расчетных значений компонент состава тела и соответствующих интервалов нормальных значений.

5. По совокупности анализа всех данных вырабатывается медицинское заключение.

Биоимпедансным анализом состава тела называют медицинскую технологию, использующую в качестве исходных данных результаты антропометрических измерений и измерений электрической проводимости участков тела человека. В итоге получают расчетные значения параметров состава тела и скорости метаболических процессов в совокупности с индивидуальными интервалами нормальных значений каждого параметра. Под компонентами (параметрами) состава тела подразумевают: индекс массы тела (ИМТ), жировую массу тела (ЖМТ), безжировую (тощую) массу (БМТ), активную клеточную массу (АКМ), процентное содержание активной клеточной массы (АКМ%), скелетно-мышечную массу (СММ), общую воду организма (ОВО), про-

центное содержание жира в теле (%ЖМТ). Скорость метаболических процессов оценивается по следующим показателям: основной обмен, ккал/сутки, удельный основной обмен, ккал/м<sup>2</sup> в сутки, фазовый угол (ФУ), град. По величине фазового угла в спорте высших достижений прогнозируется предстартовая работоспособность. Результаты исследований были проведены с использованием прикладных пакетов «Statistica», 10.0. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, они были представлены в формате Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. При сравнении независимых групп использовали непараметрический метод — U-критерий Манна-Уитни. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Проведенный биоимпедансный анализ состава тела, свидетельствует о специфичности компонентного состава тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (таблица 1). У исследуемых нами спортсменов выявлены высокие значения фазового угла 7,2–7,5 град, свидетельствующие о хорошей физической работоспособности данного контингента.

Таблица 1 — Показатели композиционного состава тела юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта

Показатели	Вид спорта			
	пловцы-девушки (n = 17)	пловцы-юноши (n = 13)	гребцы-девушки (n = 10)	гребцы-юноши (n = 20)
Длина тела, см	165* (154÷170)	178* (178÷180)	169# (163÷177)	180# (173÷181)
Масса тела, кг	49* <sup>&amp;</sup> (38÷52)	61* (56÷68)	64 <sup>&amp;</sup> (54÷68)	67 (59÷71)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,3* <sup>&amp;</sup> (16,3÷18,8)	19,3* (18,3÷21,0)	21,3* <sup>&amp;</sup> (19,7÷23,5)	20,7 (19,5÷21,8)
Фазовый угол, град	7,2* (6,6÷7,4)	7,5* (7,2÷7,6)	7,5 (7,0÷7,9)	7,4 (7,1÷7,9)
Жировая масса, кг	10,8 <sup>&amp;</sup> (6,6÷11,5)	10,3 (6,8÷11,1)	15,1* <sup>&amp;</sup> (12,9÷16,3)	11,0# (8,8÷15,0)
Тощая масса, кг	38,1* <sup>&amp;</sup> (31,8÷42,4)	53,9* (45,8÷55,5)	48,4* <sup>&amp;</sup> (41,1÷52,6)	54,4# (49,1÷60,6)
Активная клеточная масса, кг	22,4* <sup>&amp;</sup> (18,4÷24,3)	31,6* (28,0÷34,9)	28,7* <sup>&amp;</sup> (25,2÷32,6)	33,1# (29,7÷36,1)
Доля активной клеточной массы, %	59,0* (56,8÷60,1)	60,4* (54,9÷60,9)	60,6 (58,3÷62)	60,2 (59,0÷61,9)
Скелетно-мышечная масса, кг	20,3* (18,6÷22,3)	31,6* (28,2÷33,3)	24,6* <sup>#</sup> (21,3÷26,6)	31,2* <sup>#</sup> (28,8÷34,6)
Общая жидкость, кг	27,9* <sup>&amp;</sup> (23,7÷31,0)	39,5* (33,6÷40,7)	35,5* <sup>#&amp;</sup> (30,1÷38,5)	39,8* <sup>#</sup> (36,0÷44,4)
Основной обмен, ккал	1322* <sup>&amp;</sup> (1197÷1385)	1605* (1497÷1676)	1522* <sup>#&amp;</sup> (1414÷1647)	1661* <sup>#</sup> (1555÷1756)
Удельный обмен, ккал/м <sup>2</sup>	876 (839÷903)	892 (882÷925)	901 (879÷914)	894 (877÷924)

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %). \* — значимые различия между показателями композиционного состава тела девушек и юношей пловцов; # — значимые различия между показателями композиционного состава тела девушек и юношей гребцов; & — значимые различия между показателями композиционного состава юных спортсменов.

Принятая ВОЗ классификация значений ИМТ стала повсеместно применяться из-за доступности исходных данных длины и массы тела. В 40 % случаев у спортсменов, занимающихся плаванием, ИМТ соответствовал возрастной норме, в 43 % наблюдений данный показатель был ниже нормы, у 17 % спортсменов — выше.

В исследовании композиционного состава тела у спортсменов, занимающихся плаванием, найдены статистически значимые гендерные различия в отношении тощей, активной клеточной, доли активной клеточной и скелетно-мышечной массы, общей жидкости организма и основного обмена веществ. Тощая масса (БМТ) у спортсменов, занимающихся плаванием, соответствует возрастной норме: у девушек данный показатель составил от 31,8 до 42,4 кг (Me = 38,1 кг), у юношей — от 45,8 до 55,5 кг (Me = 53,9 кг). Тощая масса необходима для усиления скорости метаболизма, по нашим данным, тощая масса у юношей на 29 % ( $p = 0,0002$ ) больше, чем у девушек, занимающихся плаванием. В кардиологии значения БМТ используются для уточнения диагноза «гипертрофия левого желудочка» [1].

Для спортсменов-пловцов показатель активной клеточной массы соответствует физиологической возрастной норме, что свидетельствует о достаточном количестве белковой компоненты питания и хорошем уровне двигательной активности. При гендерном сравнении этого показателя у девушек он был на 29 % ( $p = 0,0002$ ) ниже, чем у юношей: данный показатель у девушек составил от 18,4 до 24,3 кг (Me = 22,4 кг), у юношей — от 28,0 до 34,9 кг (Me = 31,6 кг).

Доля активной клеточной массы служит коррелятом двигательной активности. У спортсменов, занимающихся плаванием, данный показатель превосходит параметры половозрастных норм, для девушек данный показатель составил 59 %, у юношей — 60 %, что отражает высокую двигательную активность и хорошую физическую работоспособность спортсменов. У высококвалифицированных спортсменов в циклических видах спорта значения % АКМ превышают 62–63 % [1].

Определена величина скелетно-мышечной массы: от 28,2 до 33,3 кг (Me = 31,6 кг) у пловцов-юношей, у девушек данный показатель — от 18,6 до 22,3 кг (Me = 20,3 кг) — ниже на 36 % ( $p = 0,00000$ ). Однако нужно отметить, что у некоторых юношей-пловцов показатель скелетно-мышечной массы ниже физиологической нормы. В пубертатный период происходит интенсивное развитие скелетно-мышечной массы, полноценное развитие обуславливается гормональным стимулированием (эстрогенов и андрогенов), двигательной активностью и достаточным количеством кальция в продуктах питания.

Содержание воды в организме соответствует норме у спортсменов обоего пола, что свидетельствует об отсутствии нарушений водно-солевого баланса. Данный параметр у девушек был значимо ниже — на 29 % по сравнению с юношами-пловцами ( $p = 0,0002$ ).

Более высокие показатели тощей, активной клеточной, доли активной клеточной и скелетно-мышечной массы, общей жидкости организма указывают — на более интенсивный обмен веществ и уровень метаболических процессов (Me = 1605 ккал) у юношей, чем у девушек (Me = 1322 ккал). Основной обмен у юношей-пловцов значимо выше — на 17 % по сравнению с девушками ( $p = 0,00005$ ). Фазовый угол значимо выше — на 4 % у юношей-пловцов по сравнению с девушками ( $p = 0,01$ ).

В результате проведенного анализа антропометрических характеристик у спортсменов, занимающихся академической греблей, греблей на байдарках и каноэ, установлено, что ИМТ соответствует значениям возрастной и физиологической нормы. ИМТ > физиологической нормы у 30 %, в 13 % наблюдений показатель снижен. Высокие значения ИМТ у спортсменов чаще всего связаны с развитием мышечной, а не жировой ткани, что, возможно, связано со спецификой физических нагрузок.

В результате статистического анализа параметров композиционного состава тела у спортсменов, занимающихся академической греблей и греблей на байдарках и каноэ, найдены значимые гендерные различия: у юношей-гребцов жировой компонент на 27 % ниже ( $p = 0,04$ ), значимо выше тощая масса — на 11 % ( $p = 0,04$ ), активная клеточная — на 9 % ( $p = 0,03$ ), скелетно-мышечная масса — на 7,6 % ( $p = 0,0005$ ), общая жидкость организма — на 11 % ( $p = 0,04$ ) и основного обмена веществ — на 8 % ( $p = 0,04$ ) соответственно в сравнении с девушками (таблица 1). Однако гендерных отличий между значениями фазового угла и доли активной клеточной массы у спортсменов-гребцов не найдено.

При сравнительном анализе показателей композиционного состава девушек, занимающихся циклическими видами спорта, найдены статистически значимые отличия в отношении параметров: жировой массы, тощей, активной клеточной, общей жидкости организма и обмена веществ.

У девушек, занимающихся плаванием, статистически значимо ниже параметры: жировой массы тела — на 27 % ( $p = 0,0003$ ), тощей и активной клеточной массы — на 22 % ( $p = 0,0003$ ,  $p = 0,004$ ), общей жидкости организма — на 21 % ( $p = 0,0007$ ). Основной обмен значимо ниже — на 13 % ( $p = 0,0006$ ), чем у девушек того же возраста, только занимающихся греблей. Как правило, для многих видов спорта характерны

нормальные и пониженные значения ЖМТ. Однако дефицит жировой массы может приводить к серьезным нарушениям здоровья. При снижении ЖМТ ниже установленных пределов девушки-спортсменки подвергаются риску развития синдрома, называемого «триадой спортсменок»: нарушение питания, отсутствие менструаций в течение трех и более месяцев и резкое снижение минеральной массы тела [1].

Статистически значимых различий не найдено между юношами, занимающихся циклическими видами спорта, что обуславливает необходимость обследования в режиме мониторинга, а также проведения анализа композиционного состава тела в процессе тренировочных макроциклов.

#### **Заключение**

Таким образом, по результатам биоимпедансного анализа получен компонентный состав тела юных спортсменов. Большинство показателей состава тела обследуемых спортсменов не выходили за границы половозрастных значений. Установлены статистически значимые гендерные различия особенностей композиционного состава тела юных спортсменов, занимающиеся циклическими видами спорта. Оценка гендерных особенностей состава тела позволит

скорректировать тренировочный процесс на основании индивидуальных показателей, отражающих морфологические и функциональные изменения в растущем организме.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Николаев, Д. В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д. В. Николаев, С. П. Щелькалина. — М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. — 152 с.
2. Возрастно-половые особенности физического развития детей и подростков, занимающихся и не занимающихся спортом, по данным биоимпедансного обследования / Материалы Десятой международной научной школы «Наука и инновации – 2015» / Д. В. Николаев [и др.]; ред. кол.: И. И. Попов, В. А. Козлов, В. В. Самарцев. — Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2015. — С. 245–256
3. Эффективность использования биоимпедансного анализа состава тела в детской спортивной практике / И. Т. Корнеева [и др.] // Сб. тр. Всероссийской (с межд. участием) научно-практической конференции «Спортивная медицина. Здоровье и физическая культура. Сочи-2012» в рамках конгресса «Медицина спорта. Сочи 2012» (г. Сочи, 20–23 июня 2012 г.). — Волгоград, 2012. — С. 474–477.
4. Гавриленко, М. Н. Компонентный состав массы тела гребцов на байдарках и каноэ / М. Н. Гавриленко, Г. Д. Александрия // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 6. — С. 30.
5. Штаненко, Н. И. Мониторинг изменений состава тела и энергетического обеспечения у гребцов на байдарках и каноэ / Н. И. Штаненко, П. А. Севостьянов, Л. А. Будько // Специфические и неспецифические механизмы адаптации во время стресса и физической нагрузке: сборник научных статей I Республиканской научно-практической конференции с международным участием / Н. И. Штаненко [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — С. 126–128.

Поступила 09.02.2018

УДК 630\*:551.521

### **ФОРМИРОВАНИЕ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ СОСНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В ДАЛЬНОЙ ЗОНЕ АВАРИИ НА ЧАЭС**

*Н. И. Булко<sup>1</sup>, М. А. Шабалева<sup>2</sup>, А. М. Потапенко<sup>1</sup>,  
Н. В. Толкачева<sup>1</sup>, А. К. Козлов<sup>1</sup>, Е. Г. Бусько<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Государственное научное учреждение  
«Институт леса НАН Беларуси»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Учреждение образования  
«Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова»  
Белорусского государственного университета,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** оценить дозы облучения сосны обыкновенной в дальней зоне аварии на ЧАЭС.

**Материалы и методы.** Мощность годовой эквивалентной дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения (МЭАД) оценивалась по данным, полученным при измерении величины мощности эквивалента амбиентной дозы фотонного излучения на реперных точках дальней зоне аварии на ЧАЭС за период с 1991 по 2016 годы.

**Результаты.** Установлено, что ежегодное снижение мощности годовой эквивалентной дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения с 90-х годов составляет 3,5–5 %, период полуснижения — 9–10 лет. По сравнению с 1991 годом эквивалентная доза облучения проростков сосны, древесного яруса и генеративных органов сосны обыкновенной от внешнего  $\gamma$ -излучения снизилась в 1,6–3 раза. Поглощенная доза внешнего  $\gamma$ -излучения сосной обыкновенной в 2005 году находилась в пределах  $1,3 \times 10^{-2}$  Гр/год и в настоящее время снизилась еще на 25–30 %.

**Ключевые слова:** мощность годовой эквивалентной дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения, годовая эквивалентная доза, поглощенная доза от внешнего  $\gamma$ -излучения, сосна обыкновенная.

## FORMATION OF EXTERNAL DOSES OF *PINUS SYLVESTRIS* IN A DISTANT CHERNOBYL AREA

*N. I. Bulko*<sup>1</sup>, *M. A. Shabaleva*<sup>2</sup>, *A. M. Potapenko*<sup>1</sup>,  
*N. V. Tolkacheva*<sup>1</sup>, *A. K. Kozlov*<sup>1</sup>, *E. G. Busko*<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,  
Minsk, Republic of Belarus

**Objective:** to estimate the radiation doses of Scotch pine in a distant area of the Chernobyl accident.

**Material and methods.** The annual equivalent dose rate from external  $\gamma$ -radiation (MEAD) was estimated using the data obtained by measuring the rate of the equivalent of the ambient dose of photon radiation at the reference points of the distant area of the Chernobyl accident over the period 1991–2016.

**Results.** It has been established that the annual reduction of the annual equivalent dose rate from external  $\gamma$ -radiation since the 1990s is 3.5–5 % and the half-life period is 9–10 years. The equivalent dose of pine sprouts, tree-layer and generative organs of *Pinus sylvestris* from external  $\gamma$ -radiation is 1.6–3 times as little as that in 1991. The absorbed dose of external  $\gamma$ -radiation of *Pinus sylvestris* in 2005 was in the range of  $1.3 \times 10^{-2}$  Gy / year and now has decreased by another 25–30 %.

**Key words:** annual equivalent dose rate of external  $\gamma$ -radiation, annual radiation equivalent dose, absorbed dose of external  $\gamma$ -radiation, *Pinus sylvestris*.

### Введение

Леса, занимая значительную часть суши, оказывают существенное влияние на характер переноса радиоактивных веществ воздушными потоками, миграцию их в биосфере. Препятствуя развитию процессов водной и ветровой эрозии почв, они обладают высокой задерживающей способностью и аккумулировали древесным ярусом до 60–90 % радиоактивных чернобыльских выпадений.

Радиационные эффекты в подвергшихся радиоактивному загрязнению экосистемах зависят от радиочувствительности преобладающих в них видов растений. К числу наиболее радиочувствительных относятся хвойные породы, в том числе сосна [1], поэтому сосновые ценозы наиболее чувствительны к облучению в сравнении со всеми другими видами ценозов.

Катастрофа на Чернобыльской АЭС показала, что при крупных радиационных авариях в первые месяцы после загрязнения территории радиоактивными веществами происходит интенсивное краткосрочное облучение биоты, сменяющееся длительным периодом медленного снижения мощности дозы. В зависимости от ответной реакции представителей биоты на облучение различают сублетальное, среднее поражение, слабое воздействие [2].

При осадении на леса радиоактивных веществ из газопылевого облака чернобыль-

ских выбросов их распределение по поверхности почвы имеет выраженный дискретный характер, из-за чего величины поглощенных растениями доз внешнего облучения в лесных насаждениях существенно различаются, а радиобиологическое действие ионизирующих излучений на лесной ценоз будет связано с дозами облучения, накапливаемыми в облучаемых объектах растительного мира. Следовательно, оно будет зависеть от состава и уровней радионуклидного загрязнения поверхности, распределения радионуклидов в элементах лесных экосистем.

### Цель работы

Проведение ретроспективной оценки доз внешнего облучения наиболее чувствительно к радиационному воздействию вида деревьев — сосны обыкновенной, произрастающей в дальней зоне аварии на ЧАЭС с достаточно высоким уровнем радиоактивного загрязнения.

### Материалы и методы

Объектом исследований являлись сосновые насаждения на стационаре «Петуховка», созданном Государственным научным учреждением «Институт леса НАН Беларуси» в 1992 году на базе Ветковского спецлесхоза в дальней зоне аварии на ЧАЭС, выбранном в качестве модельного для сосновых насаждений дальней зоны. Характеристика насаждения на начало исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика сосновых насаждений на стационаре «Петуховка» (1991 г.)

ПП	Основные таксационные показатели							
	состав	тип леса	тип условий произрастания	бонитет	возраст, лет	полнота	наличие подлеска	запас, м <sup>3</sup> /га
1	10С	С. мшистый	A <sub>2</sub>	I	56	0,83	без подлеска	303
2	10С	С. мшистый	A <sub>2</sub>	I	56	1,05	малина, 100 % проектив. покрытие	406
3	10С	С. мшистый	A <sub>2</sub>	I	56	1,07	крушина, 100 % проектив. покрытие	443

Оценка мощности годовой эквивалентной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения (МЭАД) осуществлялась по исходным данным, полученным при измерении величины мощности эквивалента амбиентной дозы фотонного излучения на шести реперных точках в 5-кратной повторности, на высоте 1 м и на поверхности почвы при выполнении комплексных радиоэкологических исследований на стационаре «Петуховка» с 1991 по 2016 годы. В процессе

этих исследований определялись также плотность загрязнения почвы, особенности вертикальной миграции  $^{137}\text{Cs}$  в почвенно-поглощающем комплексе, накопление радионуклида компонентами фитомассы деревьев сосны, подлесочных видов, растениями травяно-кустарничкового и мохового ярусов.

#### Результаты и обсуждение

Динамики изменения МЭАД в течение периода наблюдений приведена в таблице 2.

Таблица 2 — Динамика МЭАД на пробных площадях стационара «Петуховка», мкЗв/час

Год	На высоте 1 м			На поверхности почвы		
	ПП1	ПП2	ПП3	ПП1	ПП2	ПП3
1987*	3,0	2,9	2,9	3,7	3,2	3,9
1988*	2,75	2,6	2,7	3,3	3,0	3,5
1991	2,5	2,4	2,4	3,04	2,7	3,2
1993	2,0	1,9	2,6	2,5	2,4	2,7
1995	1,5	1,6	1,2	2,1	2,0	2,2
1997	1,3	1,4	1,5	1,7	1,6	2,0
2004	1,1	1,1	1,1	1,2	1,4	1,6
2014	0,9	—	—	1,0	—	—
2016	—	0,9	0,8	—	1,3	1,1

\*МЭАД определены расчетным путем.

Основываясь на исследованиях Переловского А.И. [4], нами проведен расчет величины МЭАД по состоянию на 1987 и 1988 гг. Однако полученные данные не являются полными, поскольку в 1991 г. плотность загрязнения почвы на объекте определялась суммой содержания  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{134}\text{Cs}$ . Вклад последнего составлял 6,5–7,2 %, а  $^{137}\text{Cs}$  — 92,8–93,5 % [4]. С середины 90-х годов он превысил 95 % и достиг к настоящему времени 98–99 % [5].

В настоящее время МЭАД на модельном объекте в воздухе на высоте 1 м составляет 0,8–0,9 мкЗв/час со средневзвешенной энергией 370 кэВ. Как показали исследования на 27 других объектах в дальней зоне чернобыльских выпадений с загрязнением поверхности почвы  $^{137}\text{Cs}$  15 Ки/км<sup>2</sup> и более, МЭАД изменяется в воздухе на высоте 1 м в пределах 0,07–1,3 мкЗв/час, а в целом по дальней зоне — в диапазоне 0,07–1,5 мкЗв/час. На поверхности почвы на модельном стационаре «Петуховка» МЭАД изменяется в пределах 1–1,3 мкЗв/час, а в целом по дальней зоне — от 0,1 до 2 мкЗв/час. В связи с дискретным характером чернобыльских выпадений в дальней зоне и высокой их мозаичностью отклонения от указанных величин на отдельных участках могут быть двукратными.

Таким образом, с начала постоянных наблюдений за динамикой МЭАД (1991 г.) до настоящего времени произошло снижение дозовых

величин в воздухе в 2,7–3 раза, а с 1987 года — в 3,3–3,7 раза.

С середины 90-х годов ежегодное снижение МЭАД в воздухе оценивается в 3,5–5 %, а период полуснижения — в 9–10 лет.

Темп снижения дозы внешнего облучения несколько выше темпов радиоактивного распада  $^{137}\text{Cs}$  — 2,3 % в год, что обусловлено, как видно из данных таблицы 3, перераспределением радионуклидов в почвенно-поглощающем комплексе и экранированием  $\gamma$ -излучения верхними почвенными слоями.

Величина дозового коэффициента по внешнему  $\gamma$ -излучению в воздухе, как видно из данных таблиц 3 и 4, в значительной мере зависит от уровня поверхностного загрязнения почв радионуклидами и интенсивности его вертикальной миграции. Средняя величина его по стационару «Петуховка» в настоящее время составляет 0,9–1 (мкЗв/час)/(кБк/м<sup>2</sup>).

На основании выполненных в 1991–2016 гг. измерений рассчитана годовая эквивалентная доза от внешнего  $\gamma$ -излучения на компоненты фитомассы сосны обыкновенной в течение периода наблюдений.

На древесный ярус сосны расчет велся по величине МЭАД в 1 м от поверхности почвы, на генеративные органы сосны — исходя из экспериментально выявленного факта снижения МЭАД на высоте 15–20 м в 1,5–2 раза [5], на проростки семян — по МЭАД на поверхности почвы (таблица 5).

Таблица 3 — Динамика изменений в вертикальной миграции <sup>137</sup>Cs в почвенно-поглощающем комплексе за период с 1991 по 2016 годы

№ ПП	Слои ППК, см	Содержание <sup>137</sup> Cs, %						
		1991	1995	1997	2004	2006	2014	2016
1	мох	29,4	0,2	0,4	0,6	1,5	1,1	—
	подстилка	50,8	59,6	42,2	46,8	41,1	20,3	—
	0–5	19,0	34,5	52,5	41,3	46,6	61,0	—
	5–10	0,6	3,9	2,4	6,1	5,3	9,1	—
	10–20	0,1	2,1	2,5	5,1	5,6	5,9	—
	>20	—	—	—	—	—	2,6	—
2	мох	11,1	0,2	0,3	—	0,8	—	—
	подстилка	59,1	63,0	37,4	—	29,6	—	7,4
	0–5	25,9	34,3	53,1	—	59,7	—	70,5
	5–10	2,4	1,4	6,0	—	5,2	—	9,3
	10–20	1,4	1,0	3,1	—	4,3	—	9,0
	>20	—	—	—	—	—	—	3,8
3	мох	0,9	0,0	0,0	—	—	—	—
	подстилка	86,9	50,2	43,4	—	—	—	10,1
	0–5	11,5	43,6	52,0	—	—	—	77,8
	5–10	0,4	1,9	2,4	—	—	—	7,8
	10–20	0,2	2,1	2,4	—	—	—	2,8
	>20	—	—	—	—	—	—	1,4

Таблица 4 — Изменения дозовых коэффициентов по внешнему  $\gamma$ -излучению на модельном стационаре «Петуховка»

№ ПП	Дозовый коэффициент, (мкЗв/час)/(кБк/м <sup>2</sup> )		
	1991	1995	2014–2016
1	0,77	1,0	1,1
2	1,37	1,15	0,72
3	1,02	1,35	0,90

Как видно из данных таблицы 5, по сравнению с 1991 годом годовые эквивалентные дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения к настоящему времени снизились на древесный ярус в 2,7–3 раза, проростки семян — в 1,6–3 раза, генеративные органы — в 2,7–3 раза.

Полученные расчетным путем годовые эквивалентные дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения сосны обыкновенной в 1987–1988 гг., к сожа-

лению, не в полной мере отражают наличие в составе чернобыльского выпадения <sup>134</sup>Cs, на долю которого, как отмечалось выше, в 1991 г. приходилось 6,5–7,2 % радиоактивного цезия.

Прямое измерение поглощенной дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения с помощью термолуминесцентных дозиметров на стационаре «Петуховка» выполнено в 2002–2003 гг. (таблица 6). Полученные данные были частично отражены в [6].

Таблица 5 — Динамика годовой эквивалентной дозы от внешнего  $\gamma$ -излучения компонентов фитомассы сосны обыкновенной в дальней зоне чернобыльских выпадений на стационаре «Петуховка», мЗв

Порода	№ п/п	Компоненты фитомассы	Годы								
			1987	1988	1991	1993	1995	1997	2004	2006	2014–2016
Сосна обыкновенная	1	Древесный ярус	26,3	24,1	21,0	17,5	13,1	11,4	10,5	9,6	7,5
		Генеративные органы	17,5	16,0	14,0	11,7	8,7	7,6	7,0	6,4	5,0
		Проростки семян	32,4	28,9	26,6	21,9	18,4	14,9	11,4	10,5	8,7
	2	Древесный ярус	25,0	22,8	21,0	16,6	14,0	12,3	10,5	9,6	7,7
		Генеративные органы	16,7	15,2	14,0	11,1	13,1	8,2	7,0	6,4	5,1
		Проростки семян	28,0	28,9	23,6	21,0	17,5	14,0	13,1	12,3	10,9
	3	Древесный ярус	25,0	23,7	21,0	22,8	15,8	13,1	10,5	9,6	6,9
		Генеративные органы	16,7	15,8	14,0	15,2	10,5	8,7	7,0	6,4	4,6
		Проростки семян	34,2	30,7	28,0	23,6	19,3	17,5	13,1	14,0	9,7

\* — Замеры на ПП1 проводились в 2014 г.

Таблица 6 — Сопоставление полученных различным путем дозовых показателей внешнего  $\gamma$ -излучения в воздухе и на поверхности почвы на стационаре «Петуховка»

Дозовый показатель	2002–2003 гг.		2004 г.	
	ПП1	ПП2	ПП1	ПП2
в воздухе, на высоте 1 м				
Поглощенная доза, Гр/год по фактическим данным (термолюминисцентные дозиметры)	0,98210 <sup>-2</sup>	0,8810 <sup>-2</sup>	—	—
Расчетная поглощенная доза, Гр/год по результатам измерения МЭАД	—	—	1,0510 <sup>-2</sup>	1,0510 <sup>-2</sup>
на поверхности почвы				
Поглощенная доза, Гр/год по фактическим данным (термолюминисцентные дозиметры)	1,15610 <sup>-2</sup>	1,02810 <sup>-2</sup>	—	—
Расчетная поглощенная доза, Гр/год по результатам измерения МЭАД	—	—	1,1410 <sup>-2</sup>	1,3110 <sup>-2</sup>

По данным таблицы 6 видно, что по состоянию на 2002–2004 гг. определенные прямым измерением и расчетным путем поглощенные сосной обыкновенной дозы внешнего  $\gamma$ -излучения в большинстве случаев достаточно хорошо совпадают, а уровень поглощенных доз не высок. По сравнению с 2004 г. к настоящему времени они уменьшились еще на 25–30 %.

#### Заключение

1. С середины 90-х годов ежегодное снижение дозовых величин оценивается в 3,5–5 %, а период полуснижения — в 9–10 лет.

2. Величина дозового коэффициента по внешнему  $\gamma$ -излучению в воздухе в значительной мере зависит от уровня поверхностного загрязнения почв радионуклидами и интенсивности вертикальной миграции. Она составляет в среднем в настоящее время 0,9–1 (мкЗв/час)/(кБк/м<sup>2</sup>).

3. Эквивалентная доза облучения древесного яруса и генеративных органов сосны обыкновенной от внешнего  $\gamma$ -излучения в дальней зоне аварии на ЧАЭС снизилась к настоящему времени по сравнению с 1991 годом в 2,7–3 раза, а проростки семян сосны — в 1,6–3 раза.

4. К 2005 году поглощенная доза внешнего  $\gamma$ -излучения сосной обыкновенной не превы-

шала  $1,3 \times 10^{-2}$  Гр/год и к настоящему времени уменьшилась еще на 25–30 %.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гераськин, С. А. Воздействие аварийного выброса Чернобыльской АЭС на биоту / С. А. Гераськин, С. В. Фесенко, Р. М. Алексахин // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2006. — Т. 46, № 2. — С. 213–224.
2. Козубов, Г. М. Радиобиологические и радиоэкологические исследования древесных растений / Г. М. Козубов, А. И. Таскаев. — СПб.: Наука, 1994. — 256 с.
3. Переволоцкий, А. Н. Изменение мощности экспозиционной дозы в лесах «ближней» и «дальней» зоны чернобыльских выпадений Республики Беларусь / А. Н. Переволоцкий, И. М. Булавик // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Сэрыя фізыка-тэхнічных навук № 1. — Минск, 2004. — С. 100–105.
4. Особенности длительных процессов миграции чернобыльского <sup>137</sup>Cs в автоморфных и гидроморфных почвах сосновых фитоценозов в дальней зоне аварии на ЧАЭС / Н. И. Булко [и др.] // Проблемы лесоведения и лесоводства: сб. науч. тр. ИЛ НАН Беларуси, Вып. 75. — Гомель: Институт леса НАН Беларуси, 2015. — С. 395–404.
5. Переволоцкий, А. Н. Дозовые нагрузки на древесные растения лесных биогеоценозов / А. Н. Переволоцкий, И. М. Булавик, Т. В. Переволоцкая // Радиация и экосистемы: матер. межд. науч. конф., Гомель, 16–17 октября 2008 г.; под общ. ред. Е. Ф. Конопки. — Гомель: РНИ УП «Институт радиологии», 2008. — С. 161–164.
6. Булко, Н. И. О применении различных подходов к оценке доз внешнего облучения в радиоактивно загрязненных лесных насаждениях / Н. И. Булко, Н. В. Веремеенко // Проблемы лесоведения и лесоводства: Сб. науч. тр. ИЛ НАН Беларуси, Вып. 66. — Гомель, Институт леса НАН Беларуси, 2006. — С. 82–94.

Поступила 18.04.2017

## УДК 572.5:611-053.5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКОЛЬНИКОВ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ ПРОЖИВАНИЯ

Н. В. Козакевич

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** провести сравнительный анализ возрастной динамики соматометрических показателей школьников различных регионов проживания.

**Материалы и методы.** Проведено исследование среди учащихся общеобразовательных школ г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. Программа исследования включала определение длины и массы тела, обхвата грудной клетки. Полученные показатели сравнивались с соответствующими данными из литературных источников, где приведены результаты обследования школьников, проживающих в других городах.

**Результаты.** В результате изучения закономерностей ростовых процессов школьников г. Гомеля установлено, что периоды максимальных приростов длины и массы тела, обхвата грудной клетки у мальчиков отмечаются перед началом их полового созревания и к его окончанию, а у девочек — только в начале пубертатного периода и отличаются от аналогичных показателей сверстников из других регионов проживания.

**Заключение.** Возрастная динамика соматометрических показателей городских школьников зависит от региона их проживания.

**Ключевые слова:** соматометрические показатели, школьники, возрастная динамика.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE AGE DYNAMICS OF SOMATOMETRIC PARAMETERS OF SCHOOL CHILDREN IN VARIOUS AREAS OF RESIDENCE

*N. V. Kozakevich*

Gomel State Medical University

**Objective:** to carry out the comparative analysis of the age dynamics of somatometric parameters of school children in various areas of residence.

**Material and methods.** School children of comprehensive schools of Gomel aged 7-17 were the objects of the study. The program of the study included the measurement of body length, body mass, and chest circumference. The obtained material was compared to the corresponding literature data on the results of the examination of school children residing in other cities.

**Results.** As a result of the study of the regularities of growth processes of the school children of Gomel, it has been found out that the periods of the maximum growth rates of body length, body mass, and chest circumference in boys were revealed before the onset of their puberty and by its end and in girls — only at the beginning of puberty in comparison with their peers in other areas of residence.

**Conclusion.** The age dynamics of somatometric parameters of city school children depends on the area of their residence.

**Key words:** somatometric parameters, school children, age dynamics.

### **Введение**

Неравномерность изменений скорости роста — одна из наиболее важных особенностей возрастной динамики соматометрических показателей детей и подростков. Уровень достигнутого ребенком к определенному возрасту физического развития и полового созревания является важным критерием общей оценки состояния его здоровья. Соматометрические показатели представляют собой «фундаментальную характеристику организма», а их значительные изменения можно расценивать как фактор риска в ходе нормального онтогенеза [5]. Поэтому отслеживание данных показателей и сравнение их со стандартными должно быть составной частью любой программы исследования здоровья детей [2, 3].

Соматометрические показатели, рассматриваемые во временном разрезе, могут служить своеобразным индикатором изменения состояния здоровья в зависимости от внешних факторов. Антропометрическое обследование и использование связанных с ним методов позволяет дополнить клиническую картину рядом признаков, характеризующих патогенез заболевания, и тем самым уточнить диагноз [8].

### **Цель работы**

Провести сравнительный анализ возрастной динамики соматометрических показателей школьников различных регионов проживания.

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось среди учащихся общеобразовательных школ г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. На протяжении 2010–2012 гг. было проведено комплексное обследование 1693 мальчиков и 1757 девочек, всего 3450 человек, не имеющих существенных отклонений в состоянии здоровья. Соматометрическое обследование детей 7–17 лет выполнялось с использованием методики В. В. Бунака [1]. Все исследования проводились с письменного согласия родителей, разрешения управления здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета и на основании заключенных договоров о сотрудничестве между УО «Гомельский государственный медицинский университет» и средними образовательными школами г. Гомеля. Для характеристики физического развития (ФР) детей и подростков использованы следующие антропометрические показатели: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), обхват грудной клетки (ОГК).

С целью изучения особенностей возрастной динамики соматометрических показателей полученные нами показатели сравнивались с соответствующими литературными данными по результатам обследования школьников, проживающих в г. Гродно [6] и г. Бресте [9], а также школьников г. Курска [10] и г. Москвы [7].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических величин (М) и стандартного отклонения (SD). Гипотеза о нормальном распределении величин проверена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий оценивалась по критерию Манна–Уитни (U-критерий). Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [4].

**Результаты и обсуждение**

В результате анализа полученных данных установлено, что ДТ у гомельских мальчиков с 7 до 17 лет возрастала от  $124,79 \pm 5,24$  см до  $177,77 \pm 6,49$  см, у девочек — от  $124,50 \pm 5,41$  см до  $166,18 \pm 5,28$  см. Равномерное увеличение данного показателя у обследованных учащихся обоих полов наблюдается в возрастном диапазоне от 7 до 11 лет. В связи с более ранним началом периода полового созревания девочек к 12 годам они статистически значимо опережали по ДТ мальчиков-сверстников ( $p < 0,01$ ). Максимальное увеличение ДТ у девочек наблюдалось в

возрастном периоде от 11 до 12 лет (на 7,89 см). В 12 лет преимущество девочек по ДТ составляло 2,67 см, а в 13 лет они были выше мальчиков уже только на 1,41 см ( $p > 0,05$ ). За счет пубертатной интенсификации прироста ДТ у мальчиков в возрасте около 13 лет 6 месяцев происходит перекрест ростовых кривых мальчиков и девочек, являющийся вторым перекрестом. После него мальчики начинают опережать по развитию признака сверстниц и с 14 лет преимущество фиксируется на статистически значимом уровне ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ показателей ДТ мальчиков 7–17 лет из различных регионов проживания (таблицы 1, 2) указывает на то, что во всех исследуемых возрастных группах данный показатель значимо выше у гомельских школьников по сравнению со сверстниками из г. Гродно ( $p < 0,001$ ) и г. Курска ( $p < 0,01$ ). Статистически значимого уровня различия между показателями ДТ у мальчиков г. Москвы и г. Гомеля достигали только у 11- и 15-летних сверстников ( $p < 0,05$ ), а между брестскими и гомельскими — в 15 и 16 лет ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно).

Таблица 1 — Возрастная динамика показателей длины тела (см) школьников из различных мест проживания

Возраст, лет	Данные собственных исследований (г. Гомель, 2010–2012 гг.)		Данные, полученные С. А. Ляликовым, С.Д. Ореховым (г. Гродно, 1989–1997 гг.)		Данные, полученные А. М. Черных, И. Л. Горяиновой, (г. Курск, 2001–2012 гг.)		Данные, полученные Е. Ю. Пермякой (г. Москва, 2009–2014 гг.)		Данные, полученные А. Н. Герасевичем (г. Брест, 2009–2014 гг.)	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
<b>Мальчики</b>										
7	124,79	5,24	121,98	5,37	120,5	4,28	126,3	5,21	125,38	5,81
8	130,01	5,16	127,05	5,64	127,3	3,63	130,1	5,89	130,83	5,94
9	135,39	6,01	131,94	6,01	131,5	4,48	136,1	6,57	136,12	6,58
10	140,70	7,69	136,92	6,50	135,3	5,70	140,5	6,20	141,86	6,91
11	147,50	6,92	142,22	7,11	142,1	6,09	144,5	6,65	147,29	6,38
12	152,18	7,00	147,99	7,77	145,7	6,10	151,7	6,93	153,15	7,78
13	159,22	8,85	154,20	8,40	155,3	8,41	159,2	7,76	159,95	8,57
14	166,04	8,47	160,65	8,84	165,5	8,02	165,9	9,42	166,23	8,88
15	171,57	7,73	166,88	8,87	166,7	6,92	174,1	8,85	174,53	8,28
16	174,95	6,54	172,16	8,18	168,2	6,93	174,7	7,94	176,85	8,05
17	177,77	6,49	174,11	7,45	169,2	6,74	178,2	7,57	178,27	6,90
<b>Девочки</b>										
7	124,50	5,41	120,45	5,26	119,8	4,19	126,2	6,25	125,42	5,91
8	129,39	5,62	126,45	5,73	127,5	2,80	128,5	4,97	130,79	6,47
9	134,57	6,61	132,52	6,24	131,3	4,24	135,3	5,55	134,95	6,04
10	141,11	7,15	138,57	6,70	136,7	5,16	140,1	8,23	141,07	6,50
11	146,86	8,18	144,45	7,03	142,8	6,54	145,3	7,67	146,95	7,44
12	154,75	8,21	149,94	7,14	145,7	6,70	153,0	9,74	154,01	8,09
13	160,63	6,10	154,82	7,02	155,1	7,81	156,3	8,34	158,45	6,69
14	162,77	6,00	158,83	6,67	161,5	5,21	161,8	6,02	162,38	6,36
15	163,97	6,10	161,75	6,20	167,4	5,21	164,0	5,14	164,42	6,09
16	165,19	6,13	163,43	5,79	168,2	5,22	164,2	5,49	165,86	6,30
17	166,18	5,28	163,76	5,70	171,5	5,81	164,1	7,13	165,37	6,07

Девочки г. Гомеля, как и мальчики, по значениям ДТ были выше одногодок ( $p < 0,001$ ) из г. Гродно в возрасте 7–17 лет. Показатели ДТ у девочек г. Гомеля статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) в возрасте 7–14 лет. В возрасте 15, 16, 17 лет этот показатель выше ( $p < 0,001$ ) у девочек г. Курска по сравнению с девочками г. Гомеля. Сравнительный анализ данных величин ДТ школьниц г. Гомеля и г. Москвы показал, что средние значения ДТ гомельских школьниц были значимо выше в 13 ( $p < 0,001$ ) и 17 лет ( $p < 0,05$ ), а по сравнению со школьницами г. Бреста — в 8 ( $p < 0,05$ ) и 13 лет ( $p < 0,001$ ).

Наибольшее увеличение ДТ у мальчиков из разных регионов проживания (г. Гродно, г. Курска, г. Москвы, г. Бреста) зафиксировано в возрасте от 13 до 15 лет, что на 1 год позже по сравнению со сверстниками из г. Гомеля (от 12 до 14 лет). Среди девочек, обследованных в г. Гомеле, г. Москве и г. Бресте, максимальные

приросты ДТ выявлены в возрастном диапазоне 11–12 лет, что на 1 год раньше по сравнению с курскими. Максимальный прирост ДТ у девочек г. Гродно наблюдается в возрастном диапазоне 8–9 лет.

Масса тела обследованных школьников с возрастом увеличивалась неравномерно. У мальчиков г. Гомеля в период от 7 до 17 лет она увеличивалась на 41,47 кг, а у девочек — на 31,31 кг. Средние показатели МТ (кроме 13-летних детей) во всех обследованных возрастных группах у мальчиков больше по сравнению с девочками-одногодками. В возрастных группах 11-, 14-, 15-, 16- и 17-летних школьников установлены значимые межполовые различия ( $p < 0,05–0,001$ ). В возрасте 14–15 лет у мальчиков наблюдался наибольший прирост МТ (5,32 кг). Максимальное увеличение МТ у девочек наблюдалось в интервале 11–12 лет (6,49 кг) и 12–13 лет (5,18 кг).

Таблица 2 — Различия между показателями длины тела (см), вычисленные для школьников из разных регионов проживания

Возраст, лет	Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Гродно		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Курска		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Москвы		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Бреста	
	см	p<	см	p<	см	p<	см	p<
Мальчики								
7	2,81	0,001	4,29	0,001	-1,51		-0,59	
8	2,96	0,001	2,71	0,001	-0,09		-0,82	
9	3,45	0,001	3,89	0,001	-0,71		-0,73	
10	3,78	0,001	5,40	0,001	0,20		-1,16	
11	5,28	0,001	5,40	0,001	3,00	0,001	0,21	
12	4,19	0,001	6,48	0,001	0,48		-0,97	
13	5,02	0,001	3,92	0,001	0,02		-0,73	
14	5,39	0,001	0,54	-	0,14		-0,19	
15	4,69	0,001	4,87	0,001	-2,53	0,001	-2,96	0,001
16	2,79	0,001	6,75	0,001	0,25		-1,90	0,5
17	3,66	0,001	8,57	0,001	-0,43		-0,5	
Девочки								
7	4,05	0,001	4,70	0,001	-1,7		-0,92	
8	2,94	0,001	1,89	0,001	0,89		-1,40	0,05
9	2,05	0,001	3,27	0,001	-0,73		-0,38	
10	2,54	0,001	4,41	0,001	1,01		0,04	
11	2,41	0,001	4,06	0,001	1,56		-0,09	
12	4,81	0,001	9,05	0,001	1,75		0,74	
13	5,81	0,001	5,53	0,001	4,33	0,001	2,18	0,001
14	3,94	0,001	1,27	0,05	0,97		0,39	
15	2,22	0,001	-3,43	0,001	-0,03		-0,45	
16	1,76	0,001	-3,01	0,001	0,99		-0,67	
17	2,42	0,001	-5,32	0,001	2,08	0,05	0,81	

При проведении сравнительного анализа возрастной динамики МТ школьников 7–17 лет из различных регионов проживания (таблицы 3, 4) установлено, что у мальчиков г. Гомеля во всех возрастных группах данный показатель статистически значимо выше, чем у их сверстников из г. Гродно и г. Курска ( $p < 0,001$ ) (за исключением 14-летних мальчиков, у которых этот показатель не достигал статистически значимого значения).

Сравнительный анализ данных величин МТ школьников г. Гомеля и г. Москвы показал, что 14- и 15-летние московские школьники были значимо тяжелее своих гомельских ровесников ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). Средние значения МТ школьников г. Гомеля были значимо больше, чем у их брестских ровесников только у 11- ( $p < 0,05$ ) и 15-летних сверстников ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3 — Возрастная динамика показателей массы тела (кг) школьников из различных регионов проживания

Возраст, лет	Данные собственных исследований (г. Гомель, 2010–2012 гг.)		Данные, полученные С. А. Ляликовым, С. Д. Ореховым (г. Гродно, 1989–1997 гг.)		Данные, полученные А. М. Черных, И. Л. Горяиновой, (г. Курск, 2001–2012 гг.)		Данные, полученные Е. Ю. Пермякой (г. Москва, 2009–2014 гг.)		Данные, полученные А. Н. Герасевичем (г. Брест, 2009–2014 гг.)	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Мальчики										
7	26,49	4,54	23,57	3,14	23,3	2,99	26,1	3,49	25,87	4,20
8	29,09	5,18	25,78	3,64	26,0	2,34	22,2	5,93	28,81	5,29
9	32,33	7,15	28,24	4,30	28,9	3,56	32,1	6,23	32,47	6,77
10	37,17	10,54	31,13	5,12	31,8	5,61	36,5	9,96	36,14	7,80
11	41,87	9,75	34,62	6,10	36,3	5,84	37,3	34,98	39,88	8,68
12	45,05	10,46	38,79	7,17	38,0	5,40	42,9	7,17	44,96	9,37
13	49,57	11,14	43,69	8,24	44,3	8,50	52,1	12,15	50,50	11,34
14	53,61	10,93	49,20	9,12	53,4	7,80	58,5	13,04	55,39	12,02
15	58,93	10,13	55,08	9,54	50,9	6,90	65,3	13,50	63,34	11,35
16	63,57	10,13	60,93	9,16	51,1	7,50	64,7	14,14	65,13	11,16
17	67,96	9,50	63,64	8,80	55,5	8,40	66,8	8,84	67,99	9,71
Девочки										
7	26,35	7,04	22,32	3,19	22,3	2,48	25,4	3,21	25,59	4,52
8	28,37	5,40	24,94	3,99	25,2	2,50	27,6	5,68	28,66	6,09
9	31,93	7,17	28,06	4,97	28,5	3,69	30,3	5,34	30,79	5,81
10	35,69	10,35	31,69	6,00	31,6	4,54	34,7	10,01	34,36	6,79
11	38,20	8,90	35,80	6,96	34,9	5,59	37,7	8,64	38,74	8,13
12	44,69	10,50	40,28	7,73	36,7	6,60	41,7	9,62	43,60	9,65
13	49,87	8,65	44,96	8,23	42,9	6,80	47,8	11,56	48,71	8,87
14	51,28	9,06	49,55	8,42	51,0	6,40	51,6	9,21	51,68	8,41
15	54,05	8,55	53,73	8,38	49,4	7,50	55,5	8,17	55,09	8,46
16	55,45	7,57	57,03	8,25	52,3	6,80	57,3	8,75	57,17	7,85
17	57,66	7,70	58,19	8,25	55,5	5,80	55,8	8,43	56,58	8,98

Таблица 4 — Различия между показателями массы тела (кг), вычисленные для школьников из разных регионов проживания

Возраст, лет	Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Гродно		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Курска		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Москвы		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Бреста	
	кг	p<	кг	p<	кг	p<	кг	p<
Мальчики								
7	2,92	0,001	3,19	0,001	0,39	—	0,62	—
8	3,31	0,001	3,09	0,001	6,89	0,001	0,28	—
9	4,09	0,001	3,43	0,001	0,23	—	-0,14	—
10	6,04	0,001	5,37	0,001	0,67	—	1,03	—
11	7,25	0,001	5,57	0,001	4,57	0,01	1,99	0,05
12	6,26	0,001	7,05	0,001	2,15	—	0,09	—
13	5,88	0,001	5,27	0,001	-2,53	—	-0,93	—
14	4,41	0,001	0,21	—	-4,89	0,01	-1,78	—
15	3,85	0,001	8,03	0,001	-6,37	0,001	-4,41	0,001
16	2,64	0,001	12,47	0,001	-1,13	—	-1,56	—
17	4,32	0,001	12,46	0,001	1,16	—	-0,03	—
Девочки								
7	4,03	0,001	4,05	0,001	0,95	—	0,76	—
8	3,43	0,001	3,17	0,001	0,77	—	-0,29	—
9	3,87	0,001	3,43	0,001	1,63	—	1,14	—
10	4,00	0,001	4,09	0,001	0,99	—	1,33	—
11	2,40	0,001	3,30	0,01	0,50	—	-0,54	—
12	4,41	0,001	7,99	0,001	2,99	—	1,09	—
13	4,91	0,001	6,97	0,001	2,07	—	1,16	—
14	1,73	0,05	0,28	—	-0,32	—	-0,4	—
15	0,32	—	4,65	0,001	-1,45	—	-1,04	—
16	-1,58	0,05	3,15	0,001	-1,85	—	-1,72	0,05
17	-0,53	—	2,16	0,05	1,86	—	1,08	—

Показатели МТ у девочек г. Гомеля статистически значимо выше ( $p < 0,05-0,001$ ) в возрасте 7–14 лет по сравнению со школьницами из г. Гродно, а в возрасте 16 и 17 лет ( $p < 0,001$ ) выявлена обратная закономерность. Средние значения МТ школьниц г. Гомеля значимо выше ( $p < 0,01-0,001$ ) во всех возрастных группах, чем у их сверстниц из г. Курска (в 14 лет не было выявлено значимых различий между показателями МТ). Статистически значимых различий между величинами МТ девочек г. Гомеля и г. Москвы не выявлено. Показатели МТ значимо выше у девочек г. Гомеля по сравнению с брестскими ровесницами только в 16 лет ( $p < 0,05$ ).

Наибольший прирост МТ наблюдался у мальчиков из г. Гомеля, г. Гродно и г. Бреста в возрасте 14–15 лет. У школьников г. Москвы максимальный прирост зафиксирован в возрасте от 8 до 9 лет, а у школьников из г. Курска — на 1 год раньше, чем у их ровесников из г. Гомеля. Среди девочек, обследованных в г. Гомеле, г. Гродно, г. Москве и г. Бресте, максимальные приросты МТ выявлены в возрастном диапазоне 12–13 лет, что на 1 год раньше по сравнению с курскими.

Обхват грудной клетки у гомельских мальчиков увеличивался с  $61,96 \pm 5,00$  см у 7-

летних до  $88,14 \pm 7,78$  см у 17-летних, у девочек — с  $60,73 \pm 4,89$  см до  $83,45 \pm 4,78$  см. Общий прирост показателя у мальчиков в интервале с 7 до 17 лет на 3,12 см больше, чем у девочек. Максимальный среднегодовой прирост ОГК у мальчиков г. Гомеля зафиксирован в интервале от 15 до 16 лет на 4,3 см. У девочек значительный прирост показателя выявлен в период от 11 до 12 лет (4,28 см) и от 12 до 13 лет (3,56 см).

При проведении сравнительного анализа возрастной динамики ОГК школьников 7–17 лет (таблицы 5, 6) г. Гомеля со школьниками из г. Гродно установлено, что у гомельских мальчиков в возрасте 7–13 лет данный показатель статистически значимо выше, чем у их сверстников из г. Гродно ( $p < 0,01-0,001$ ). Значения ОГК у мальчиков из г. Гомеля в возрасте 7–11 лет значимо выше ( $p < 0,05-0,001$ ), чем у мальчиков-школьников г. Курска. Статистически значимые различия между величинами ОГК у мальчиков г. Гомеля и г. Москвы выявлены только у 11-, 14-, 15-летних школьников ( $p < 0,05-0,001$ ). Показатели ОГК значимо выше у мальчиков г. Гомеля по сравнению с брестскими ровесниками только в 11 лет ( $p < 0,01$ ), а в возрасте 9 ( $p < 0,05$ ), 15 лет ( $p < 0,01$ ) выявлена обратная закономерность.

Таблица 5 — Возрастная динамика показателей обхвата грудной клетки (см) школьников из различных регионов проживания

Возраст, лет	Данные собственных исследований (г. Гомель, 2010–2012 гг.)		Данные, полученные С. А. Ляликовым, С. Д. Ореховым (г. Гродно, 1989–1997 гг.)		Данные, полученные А. М. Черных, И. Л. Горяиновой, (г. Курск, 2001–2012 гг.)		Данные, полученные Е. Ю. Пермякой (г. Москва, 2009–2014 гг.)		Данные, полученные А. Н. Герасевичем (г. Брест, 2009–2014 гг.)	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Мальчики										
7	61,96	5,00	60,18	3,35	60,7	1,65	59,8	2,72	61,44	4,44
8	63,55	4,89	61,95	3,62	59,7	1,10	62,3	5,21	63,21	5,09
9	65,28	5,56	63,84	3,97	61,3	1,52	64,3	5,24	66,66	6,12
10	68,70	7,52	65,92	4,41	62,3	2,12	66,5	6,57	67,98	6,80
11	72,04	7,32	68,27	4,93	64,9	2,08	66,3	5,46	69,37	7,13
12	73,16	7,03	70,97	5,49	73,5	5,30	71,9	5,40	73,12	7,34
13	75,64	7,03	74,05	6,03	76,1	4,70	76,7	6,83	76,34	8,04
14	78,08	7,47	77,50	6,44	79,2	8,80	80,9	7,60	79,16	8,58
15	81,86	7,21	81,27	6,59	82,2	5,30	84,5	7,49	84,65	7,12
16	86,46	8,26	85,20	6,30	85,0	4,40	84,3	7,68	84,78	7,41
17	88,14	7,78	87,17	5,91	87,2	3,86	86,8	5,14	87,88	6,72
Девочки										
7	60,73	4,89	58,16	3,49	59,4	1,91	58,8	3,13	60,90	4,56
8	62,96	5,36	60,14	4,01	58,4	0,89	61,0	6,12	63,12	5,63
9	65,82	7,21	62,44	4,62	59,7	1,35	61,9	4,40	64,53	5,09
10	66,76	6,68	65,10	5,23	61,7	1,86	65,0	7,27	66,72	6,18
11	69,53	7,01	68,10	5,77	63,7	1,64	66,8	8,36	69,20	7,20
12	73,81	6,70	71,36	6,18	75,9	5,30	71,4	5,71	73,26	7,58
13	77,37	6,02	74,76	6,41	78,5	4,70	75,1	6,56	76,06	7,27
14	78,58	5,17	78,09	6,45	79,9	8,80	77,2	5,88	79,02	7,42
15	80,89	5,57	81,03	6,36	81,8	5,30	80,3	5,47	82,01	6,91
16	82,60	4,42	83,18	6,22	84,2	4,40	81,7	5,85	82,00	6,45
17	83,45	4,78	83,79	6,19	86,3	3,86	80,3	5,44	81,05	6,93

Показатели ОГК у девочек г. Гомеля статистически значимо выше ( $p < 0,05-0,001$ ) в возрасте 7–13 лет, чем у школьниц из г. Гродно. Средние величины ОГК школьниц г. Гомеля значимо больше ( $p < 0,001$ ) в возрасте 7–11 лет, чем у их сверстниц из г. Курска, а в возрасте 12, 16 ( $p < 0,01$ ) и 17 лет ( $p < 0,001$ ) — выявлена об-

ратная закономерность. Статистически значимые различия между величинами ОГК у девочек г. Гомеля и г. Москвы выявлены у 7–9-, 12-, 13-летних ( $p < 0,05-0,001$ ) школьниц ( $p < 0,05-0,001$ ). Показатели ОГК значимо выше у девочек г. Гомеля по сравнению с брестскими ровесницами только в 13 ( $p < 0,05$ ) и 17 лет ( $p < 0,01$ ).

Таблица 6 — Различия между показателями обхвата грудной клетки (см), вычисленные для школьников из разных регионов проживания

Возраст, лет	Различия между данными школьников г. Гомель и г. Гродно		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Курска		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Москвы		Различия между данными школьников г. Гомеля и г. Бреста	
	см	p<	см	p<	см	p<	см	p<
Мальчики								
7	1,78	0,001	1,26	0,05	2,16	—	0,52	—
8	1,60	0,001	3,85	0,001	1,25	—	0,34	—
9	1,44	0,001	3,98	0,001	0,98	—	-1,38	0,05
10	2,78	0,001	6,40	0,001	2,20	—	0,72	—
11	3,77	0,001	7,14	0,001	5,74	0,001	2,67	0,01
12	2,-19	0,001	-0,34	—	1,26	—	0,04	—
13	1,59	0,01	-0,46	—	-1,06	—	-0,70	—
14	0,58	—	-1,12	—	-2,82	0,05	-1,08	—
15	0,59	—	-0,34	—	-2,64	0,05	-2,79	0,01
16	1,26	—	1,46	—	2,16	—	1,68	—
17	0,97	—	0,94	—	1,34	—	0,26	—
Девочки								
7	2,57	0,001	1,33	0,05	1,93	0,01	-0,17	—
8	2,82	0,001	4,56	0,001	1,96	0,01	-0,16	—
9	3,38	0,001	6,12	0,001	3,92	0,01	1,29	—
10	1,66	0,01	5,06	0,001	1,76	—	0,04	—
11	1,43	0,01	5,83	0,001	2,73	—	0,33	—
12	2,45	0,001	-2,09	0,01	2,41	0,01	0,55	—
13	2,61	0,001	-1,13	—	2,27	0,05	1,31	0,05
14	0,49	—	-1,32	—	1,38	—	-0,44	—
15	-0,14	—	-0,91	—	0,59	—	-1,12	—
16	-0,58	—	-1,60	0,01	0,90	—	0,60	—
17	-0,34	—	-2,85	0,001	3,15	—	2,40	0,01

Максимальное увеличение ОГК зафиксировано у мальчиков г. Курска и г. Москвы в возрастном интервале от 11 до 12 лет, г Бреста — от 14 до 15 лет, а г. Гомеля и г. Гродно — от 15 до 16 лет. Среди девочек, обследованных в г. Гомеле, г. Курске, г. Москве и г. Бресте, максимальные приросты ОГК выявлены в возрастном диапазоне 11–12 лет, что на 1 год раньше по сравнению с одноклассниками из г. Гродно.

**Заключение**

В результате изучения закономерностей ростовых процессов школьников г. Гомеля установлено, что периоды максимальных приростов длины и массы тела, обхвата грудной клетки у мальчиков отмечаются перед началом их полового созревания и к его окончанию, а у девочек — только в начале пубертатного периода и отличаются от аналогичных показателей их сверстников из других регионов проживания. Таким

образом, возрастная динамика соматометрических показателей городских школьников зависит от региона их проживания.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Антропология: учеб. пособие для вузов / В. М. Харитонов [и др.]. — М.: ВЛАДОС, 2004. — 272 с.
2. Богомолова, Е. С. Гигиеническое обоснование мониторинга роста и развития школьников в системе «здоровье — среда обитания»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.01 / Е. С. Богомолова. — Н. Новгород: НГМА, 2010. — 43 с.
3. Герасевич, А. Н. Особенности мониторинга морфофункционального состояния учащихся в процессе физического воспитания и применения здоровьесберегающих технологий / А. Н. Герасевич // Стратегия формирования здорового образа жизни средствами физической культуры и спорта: опыт и перспективы развития: материалы XII Всерос. науч.-практ. конф.: в 2 ч. — Тюмень: Вектор Бук, 2014. — Ч. 1. — С. 154–161.
4. Дерябин, В. Е. Биометрическая обработка антропологических данных с применением компьютерных программ / В. Е. Дерябин; Науч.-исслед. ин-т и музей антропологии Моск. гос. ун-та. — М., 2004. — 299 с. — Деп. в ВИНТИ 12.01.04, № 34 – 2004 // Деп. науч. работы: библиогр. указ. Естеств. и точные науки, техника. — 2004. — № 3. — С. 8.

5. Колбанов, В. В. Валеологический практикум: учеб. пособие / В. В. Колбанов. — СПб.: СПбАППО, 2005. — 198 с.

6. Ляликов, С. А. Физическое развитие детей и подростков / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов. — Гродно: ГрГМУ, 2000. — 220 с.

7. Пермякова, Е. Ю. Современные тенденции развития жи- роотложения у городских и сельских детей и подростков: дис. ... к-та. биол. наук: 03.03.02 / Е. Ю. Пермякова. — М., 2012. — 193 с.

8. Прогрессивные технологии здравоохранения в форми- ровании и поведении учащихся образовательных учреждений /

В. И. Харитонов [и др.]. — Челябинск: ЮУрГУ, УрСЭИАТиСО, 2002. — С. 212.

9. Таблицы показателей морфофункционального состояния организма школьников г. Бреста: метод. рекомендации / А. Н. Герасевич [и др.]; под общ. ред. А. Н. Герасевича // Брест. гос. ун-т им. А. С. Пушкина. — Брест: БрГУ, 2017. — 75 с.

10. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации (сб. мат. (выпуск VI) / А. А. Баранов [и др.]; под общ. ред. А. А. Баранова, В. П. Кучмы. — М.: Педиатр, 2013. — 192 с.

Поступила 16.01.2018

УДК 614.79:[728.96:636.4]

## ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗМЕРОВ САНИТАРНО-ЗАЩИТНЫХ ЗОН ДЛЯ СВИНОКОМПЛЕКСОВ СРЕДНЕЙ МОЩНОСТИ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАПАХООБРАЗУЮЩИХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

*Е. Г. Слаутенко, А. А. Петросян*

Государственное учреждение

«Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина

Высокая частота жалоб со стороны местного населения на появление рефлекторных вегетативных ре- акций, связанных с химической загрязненностью атмосферного воздуха, актуализирует вопросы эффектив- ности установления санитарно-защитных зон вокруг предприятий агропромышленного комплекса в соот- ветствии с существующими нормативно-методическими документами. Это порождает необходимость поис- ка новых подходов и методик для обеспечения безопасности функционирования подобных предприятий.

Проведенные натурные исследования концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на границе санитарно-защитной и селитебной зон от производственных площадок свинокомплексов мощно- стью 30 тыс. голов до и после переоборудования навозохранилищ, а также дальнейшие сравнения получен- ных результатов свидетельствуют об изменении уровня загрязнения приземного слоя атмосферы выбросами отдельных химических веществ в динамике. При этом отмечена повторяющаяся особенность увеличения загрязнения вблизи селитебной зоны, которая примыкает к территориям производственных площадок.

Установлено превышение порога запаха для отдельных загрязняющих химических веществ при отсут- ствии превышения его государственного гигиенического норматива в атмосферном воздухе.

Полученные результаты после реализации инженерно-строительных и природоохранных решений и использо- вание показателей пороговых значений запахов дали возможность корректировки нормативных размеров санитар- но-защитной зоны для производственной территории свинокомплекса по юго-восточному направлению.

Ключевые слова: атмосферный воздух, свинокомплекс, приоритетные химические вещества, натурные исследования.

## HYGIENIC SUBSTANTIATION OF DIMENSIONS OF SANITARY PROTECTIVE ZONES FOR MEDIUM SIZE PIG FARMS WITH A GLANCE TO CHARACTERISTICS OF DISTRIBUTION OF ODORIGENIC CHEMICAL AGENTS IN ATMOSPHERIC AIR

*E. Slautenko, A. Petrosyan*

State Institution

«Institute of Public Health of Ukrainian National Academy of Medical Sciences»,  
Kiev, Ukraine

The high frequency of complaints from the local population on the appearance of reflex and vegetative reac- tions associated with chemical pollution of the atmospheric air makes actual the effectiveness of establishing sani- tary protection zones around the agro-industrial enterprises in accordance with existing regulatory documents. Thereby raises the need to search new approaches and methods for establishing the safety of such enterprises.

Conducted field studies of pollutant concentrations in the atmospheric air at the border of the sanitary protection and residential areas from the industrial squares of pig farms with a 30,000 head capacity before and after the conversion of manure storage facilities, as well as further comparison of the obtained results indicate a change in the level of contamina- tion of the ground atmosphere layer by emissions of certain chemical agents in dynamics. Whereas a repeated feature of the pollution increasing near the residential area, which adjoins the industrial squares, was noted.

The exceeding of odor limen for certain polluting chemical agents is noted in the absence of excess of its state hygienic norm in the atmospheric air.

The results obtained after the realization of engineering, constructive and environmental solutions and usage of limit values for odors made it possible to adjust the standard sizes of the sanitary protection zone for the production area of the pig farm at the southeastern direction.

Key words: atmospheric air, pig farm, priority chemical agents, field studies.

### Введение

Характерной особенностью современного свиноводства в Украине является появление свинокомплексов средней (до 30 тыс. голов в год) и высокой мощности (около 50 тыс. голов в год). Под их размещение используются приспособленные помещения и территории бывших сельскохозяйственных предприятий различного профиля с уже имеющимися инженерными коммуникациями, которые территориально расположены в пределах населенных пунктов сельской местности. Это приводит к приближению территорий свинокомплексов к границам жилой застройки, результатом чего является несоблюдение нормативных размеров санитарно-защитных зон (СЗЗ) для этих объектов, определенных действующими законодательными документами [2].

Основными причинами загрязнения на современных свинофермах являются источники выбросов от зданий свинарников: выкидные отверстия вытяжной вентиляции и аэрационные фонари, а также навозохранилища [2, 3] — наиболее значимые источники образования загрязняющих веществ атмосферного воздуха, к которым, в первую очередь, относятся приоритетные (специфические) химические вещества, именно они могут стать причиной возникновения жалоб населения [3, 5]. Под термином «приоритетные (специфические) химические вещества» подразумеваются вещества, которые являются характерными для атмосферных выбросов от свиноводческих предприятий и имеют выраженные запахообразующие свойства: аммиак, сероводород и метилмеркаптан.

### Цель работы

На основании сравнительной оценки результатов натуральных измерений и показателей порогов запаха для приоритетных химических веществ провести корректировку размеров СЗЗ свинокомплекса с мощностью 30 тыс. голов в год.

### Материалы и методы

Объектом исследования был определен свинокомплекс мощностью 30 тыс. голов в год с нормативной СЗЗ размером 500 м (согласно ДСП 173-96 «Державні санітарні правила пла-

нування та забудови населених пунктів»), относящийся к предприятиям II класса опасности и размещенный вблизи селитебной зоны с. Малиновка Малинского района Житомирской области, которая находится в восточном и юго-восточном направлении (подветренная сторона) относительно промплощадки исследуемого предприятия. Данная селитебная зона характеризуется значительным количеством (до 80 % домовладений) содержащегося домашнего скота, а также отсутствием канализационных сооружений и значительным количеством выгребных ям.

С помощью картографических методов, а именно с использованием редактора карт ArcMap геоинформационных систем (ArcGIS10.0) и данных высокой разрешающей способности (космический снимок — Google Earth) были определены координаты размещения источников выбросов свинокомплекса и границы прилегающей селитебной зоны, а также отмечены контрольные точки проведения натуральных исследований.

Натурные инструментальные измерения концентраций приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе населенных мест по юго-восточному направлению были проведены с использованием передвижной медико-экологической лаборатории, оснащенной комплектом газовых анализаторов «Hogiba» и селективных стандартизированных в Украине аналитических методов определения. Замеры были проведены до (летний сезон — 05.07. и 12.07.2015 г.) и после (осенний сезон — 27.09.2016 г.) осуществления инженерно-строительных и природоохранных решений, относительно навозохранилища, которые позволили изменить тип хранилища с открытого на закрытый.

### Результаты и обсуждение

Результаты натуральных измерений приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе на различных расстояниях от источника загрязнения (юго-восточное направление; подветренная сторона) до и после проведения корректирующих (природоохранных) мероприятий, были представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты измерений концентраций приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе на различных расстояниях от источника загрязнения (свинокомплекса) до и после проведения корректирующих мероприятий

Название химического загрязняющего вещества, класс опасности	Концентрация приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе на различных расстояниях от источника загрязнения, мг/м <sup>3</sup>						ПДК <sub>сс</sub> * мг/м <sup>3</sup>
	200 м		500 м		1000 м		
	2015 г.	2016 г.	2015 г.	2016 г.	2015 г.	2016 г.	
Сероводород (II)	0,0095–0,017 0,013 ± 0,004	0,0051–0,0059 0,0055 ± 0,0004	0,0083–0,011 0,0096 ± 0,005	0,0048–0,0054 0,0051 ± 0,0003	0,01–0,012 0,011 ± 0,0003	0,0075–0,0095 0,0085 ± 0,001	0,008
	0,00017–0,0002	0,000075–0,000095	0,00013–0,00016	0,000056–0,00008	0,00008–0,0001	0,00005–0,000074	
Метилмеркаптан (IV)	0,00018 ± 0,00002	0,00002 ± 0,00005	0,00014 ± 0,00002	0,000067 ± 0,000085	0,00009 ± 0,00002	0,000064 ± 0,000075	0,0001
	н/о**	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	
Аммиак (IV)							0,04

\* Среднесуточная предельно допустимая концентрация загрязняющего вещества в атмосферном воздухе населенных мест, согласно «Переліку гранично-допустимих концентрацій хімічних і біологічних чинників в атмосферному повітрі населених місць», затверджених т.в.о. Головного державного санітарного лікаря України від 03.03.2015 р.; \*\* — обозначение «не определяется» свидетельствует о том, что концентрация данного вещества в атмосферном воздухе находится ниже порога чувствительности специального оборудования и, соответственно, не превышает порог ПДК.

Общеизвестно, что одной из основных проблем функционирования животноводческих комплексов являются жалобы от населения, связанные с неприятными запахами. Таким образом, полученные результаты повторных (2016 г.) измерений средних

концентраций приоритетных (специфических) химических веществ в атмосферном воздухе были сравнены с пороговыми запахами для данных веществ, согласно международным подходам и критериям оценки их восприятия человеком (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты сравнения повторно полученных средних концентраций химических веществ в атмосферном воздухе селитебной зоны (на расстоянии 1000 м от свиноплеменника) с порогом запаха для данных веществ

Название химического загрязняющего вещества	Класс опасности	CAS Registry Number	Среднее значение при проведенных натурных исследованиях, мг/м <sup>3</sup>	ПДК <sub>с.с.</sub> , мг/м <sup>3</sup>	Порог запаха*, мг/м <sup>3</sup>
Сероводород	II	7783-06-4	0,0085	0,008	0,00066
Метилмеркаптан	IV	74-93-1	0,000064	0,0001	0,00004
Аммиак	IV	7664-41-7	н/о	0,04	0,001

\* — по данным Gregory Leonardos, David Kendall & Nancy Barnard, Journal of the Air Pollution Control Association, 2012, p.94-95 (переведено из единиц ppm в мг/м<sup>3</sup>); Майоров В. А. Запахи их восприятие, воздействие, устранение. — М.: Мир, 2006. — с.107

Проведенные инженерно-технические мероприятия по монтажу герметичного накрытия, позволяющего перевести навозохранилище комплекса из открытого типа в закрытый, и последующие за ними повторные натурные измерения приоритетных химических веществ в приземном слое атмосферы позволили получить новые результаты. При последующем сопоставлении полученных результатов натурных измерений данных концентраций и сравнении их показателей с принятым в Украине гигиеническим нормативом (среднесуточной концентрацией) были получены такие данные:

1. Определяемые в 2015 году уровни концентраций приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе составили (открытое навозохранилище) для:

— сероводорода: на расстоянии 200 м — превышение ПДК<sub>с.с.</sub> в 1,6 раза, на расстоянии 500 м — в 1,2 раза и 1000 м — в 1,4 раза;

— метилмеркаптана: на расстоянии 200 м — превышение ПДК<sub>с.с.</sub> в 1,8 раза, на расстоянии 500 м — в 1,5 раза и 1000 м — превышений не выявлено;

— аммиака: на расстояниях 200 м, 500 м и 1000 м — превышений ПДК<sub>с.с.</sub> не выявлено.

2. Определяемые в 2016 году уровни концентраций приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе составили (после накрытия навозохранилища) для:

— сероводорода: на расстоянии 200 м, 500 м — превышение ПДК<sub>с.с.</sub> не выявлено, на расстоянии 1000 м — превышение ПДК<sub>с.с.</sub> в 1,1 раза;

— метилмеркаптана: на расстояниях 200 м, 500 м и 1000 м — превышений ПДК<sub>с.с.</sub> не выявлено;

— аммиака: на расстояниях 200 м, 500 м и 1000 м — превышений ПДК<sub>с.с.</sub> не выявлено.

Сравнение полученных в 2015–2016 гг. результатов натурных исследований позволяет сделать вывод, что уровень содержания в атмосферном воздухе сероводорода и метилмеркаптана после проведенных корректирующих мероприятий (в частности, инженерно-строительных и природоохранных решений для функционирования навозохранилища) находится в пределах государственного норматива на границе нормативной СЗЗ и ближайшей жилой застройки. В то же время в динамике были отмечены колебания уровня сероводорода в сторону превышения на расстоянии 1000 м от границы производственной площадки предприятия. Учитывая, что данные точки отбора находились в селитебной зоне, которая насчитывает значительное количество животноводческих хозяйств, выгребных ям и характеризуется отсутствием канализационных сооружений, представляется возможным сделать вывод о дополнительном загрязнении воздуха селитебной зоны нетехнологическими источниками, которые присутствуют в данной зоне в значительном количестве.

При сравнении полученных концентраций исследуемых химических веществ с приведенными величинами порогов запаха можно утверждать о значительном превышении этого порога для сероводорода (в 12 раз) и незначительном его превышении (в 1,6 раз) для метилмеркаптана. Для аммиака превышения порога запаха отмечено не было.

Результаты исследования подтвердились результатом слепого анкетирования местного населения, который проводился одновременно с натурными измерениями. Согласно результатам анкетирования, в опросных листах у 72 % респондентов были отмечены жалобы на нали-

чие неприятных запахов и сопутствующих им периодических ухудшения самочувствия.

#### **Заключение**

Таким образом, проведение натурных исследований концентраций приоритетных химических веществ в атмосферном воздухе в зоне функционирования свинокомплексов мощностью 30 тыс. голов показало, что:

1. Загрязнение атмосферного воздуха приоритетными загрязняющими веществами - сероводородом и метилмеркаптаном было снижено после накрытия навозохранилища.

2. Незначительное повышение уровня сероводорода на расстоянии 1000 м от источника выбросов, которое было определено в селитебной зоне, может свидетельствовать о дополнительной эмиссии этого вещества за счет нетехнологических источников (малых животноводческих хозяйств, выгребных ям), которые присутствуют в данной зоне в значительном количестве.

3. Загрязнение атмосферного воздуха сероводородом отмечалось как за счет превышения установленного государственного гигиенического норматива для атмосферного воздуха, так и опосредованно за счет превышения порога запаха на всех дистанциях измерения; для метилмеркаптана превышения установленного государственного гигиенического норматива отмечено не было, но определялось превышение порога запаха.

4. Согласно результатам слепого анкетирования, у 72 % опрошенных были отмечены жалобы на периодическое ухудшение самочувствия, связанного с воздействием неприятных запахов.

С учетом полученных данных, а также выполнения предприятием рекомендаций по реализации инженерно-строительных и природоохранных решений, позволяющих снизить выбросы приоритетных химических веществ (в частности, сероводорода) до уровня рекомендованного государственным нормативом, вопрос о корректировке в сторону уменьшения нормативных размеров СЗЗ для территории промплощадки свинокомплекса средней мощности (около 30 тыс. голов в год) на 223 метра в юго-восточном направлении был решен положительно.

В то же время, несмотря на то, что государственными гигиеническими нормативами в Украине не регулируются уровни порогов запаха загрязняющих химических веществ, вопрос об их негативном влиянии на здоровье населения прилегающей селитебной зоны остается открытым.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Звіт про науково-дослідну роботу «Удосконалення гігієнічних вимог до розміщення тваринницьких комплексів з сучасними технологіями виробництва». — І. М. Кірсєва [та ін.] (ДУ ІГМЕ ім. О. М. Марзєєва). — Київ, 2011. — С. 21–28, 174–182, 201–208.

2. Сучасні гігієнічні аспекти функціонування тваринницьких комплексів в Україні / В. В. Шкуро [та ін.] // Гігієна населених місць: зб. наук. пр. — Вип. 53. — Київ, 2009. — С. 37–46.

3. Оцінка порогових рівнів запаху забруднюючих речовин, що надходять від стаціонарних джерел викиду / О. В. Вознюк, О. М. Картавцев. — Київ, 2010. — С. 69–70.

4. Ciganek, M. Chemical characterization of volatile organic compounds on animal farms / M. Ciganek, J. Neca // Veterinary medicine. — 2008. — Vol. 53, № 12. — P. 641–651.

5. Review of the reference dose and reference concentration process — EPA/630/P-02/002F, December 2002 Final Report. — 2002 — P. 23–28.

Поступила 12.01.2018

## **СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

УДК 616.71-018.46-006.3.04-006.83

**САРКОМА ЮИНГА**

*И. Ф. Шалыга<sup>1</sup>, С. Л. Ачинович<sup>2</sup>, Т. В. Козловская<sup>1</sup>,  
Л. А. Мартемьянова<sup>1</sup>, С. Ю. Турченко<sup>1</sup>, Ю. Н. Авижец<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Саркомы Юинга — редкие новообразования, которые составляют около 1 % сарком. Обычно поражаются трубчатые кости. Вовлечение костей черепа редко встречается, составляя 1–6 % от общего количества случаев саркомы Юинга. Представлен случай редкой патологии — саркомы Юинга теменной кости у 36-летней женщины. Описаны морфологические изменения в плоских костях черепа и прилежащих мягких

тканях головы и их взаимосвязь с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Показана на конкретном примере сложность прижизненной верификации диагноза без гистологического и иммуногистохимического подтверждения.

**Ключевые слова:** саркома Юинга, примитивная нейроэктодермальная опухоль, височная кость.

## EWING'S SARCOMA

*I. F. Shalyga<sup>1</sup>, S. L. Achinovich<sup>2</sup>, T. V. Kozlovskaya<sup>1</sup>,  
L. A. Martemyanova<sup>1</sup>, S. Yu. Turchenko<sup>1</sup>, Yu. N. Avizhets<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Centre, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

Ewing's sarcomas are rare neoplasms which comprise about 1 % of all sarcomas. Cortical bones are usually affected. Cranial bones are rarely involved and are 1–6 % of all Ewing's sarcoma cases. The article presents a case of a rare pathology - Ewing's sarcoma of the temporal bone in a 36-year old woman and describes the morphological changes in the flat bones of the skull and the adjacent soft tissues of the head and their interconnection with data of clinical and laboratory and instrumental methods of investigation.

Complexity of the lifetime diagnosis verification without histological and immunohistochemical confirmation has been shown on a concrete example.

**Key words:** Ewing's sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, temporal bone.

### Введение

Среди злокачественных новообразований человека удельный вес опухолей костей незначителен. Опухоли костей известны давно, они описывались в трактатах Гиппократы, Авиценны. Причина возникновения первичных опухолей костей остается невыясненной. В настоящее время большинство авторов указывают на роль травмы в возникновении первичных опухолей костей. Больше половины пациентов со злокачественными опухолями костей в анамнезе отмечают ушибы костей и мягких тканей. Не последняя роль в возникновении злокачественных новообразований костей отводится наследственным факторам. Имеются литературные данные, указывающие на возникновение костных опухолей у членов одной семьи [1].

Саркома Юинга (*myeloma endotheliale*) была впервые описана Джеймсом Юингом в 1921 году. По данным ВОЗ, является второй по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей, составляя 10–15 %. Эта опухоль редко встречается у детей моложе 5 лет и у взрослых старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на 10–15 лет.

Саркома Юинга состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы. Иногда клетки располагаются в виде «псевдорозеток», правильная сеть аргирофильных волокон отсутствует, нередко имеются полости, ограниченные непосредственно опухолевыми клетками, содержащие кровь. В отличие от остеосаркомы она не продуцирует остеоид [1].

Существует некоторая связь между возникновением саркомы Юинга и наличием ске-

летных аномалий (энхондрома, аневризмальная костная киста и т. д.) и аномалиями мочеполовой системы (гипоспадии, редупликация почечной системы). В отличие от остеосаркомы ионизирующая радиация не ассоциируется с возникновением саркомы Юинга [1].

Цитогенетический анализ показывает в 85 % случаев хромосомную транслокацию t(11, 22) (q24, q12) в большинстве клеток, выделенных из этой опухоли. Аналогичные изменения выявляются в другой мелкоклеточной опухоли — PNET (примитивной нейроэктодермальной опухоли). И хотя саркома Юинга не имеет анатомической связи со структурами ЦНС или автономной симпатической нервной системы, эти цитогенетические изменения доказывают нейроэктодермальную природу опухоли. Кроме того, в большинстве случаев в клетках опухоли выявляется экспрессия PAX3 — протеина, который в норме определяется в период эмбрионального развития нейроэктодермальной ткани. При саркоме Юинга часто можно определить и другой опухолевый маркер — NSE (сывороточная нейрон-специфическая энолаза) [2].

Саркома Юинга является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей. До применения системной терапии почти у 90 % больных развивались метастазы. Наиболее частая локализация метастазов на момент первичной диагностики — легкие, кости, костный мозг. У 14–50 % пациентов к моменту установления диагноза уже выявляются метастазы, диагностируемые рутинными методами исследования. Гораздо больше больных имеют милиарный канцероматоз, который можно определить только с использованием дополнительных, узконаправленных в диагностическом поиске

методик. Лимфогенное распространение метастазов встречается редко и всегда указывает на неблагоприятный прогноз. Еще реже встречается ретроперитонеальное и медиастинальное распространение метастазов [2]. У 2,2 % пациентов определяются метастазы в ЦНС при первичной диагностике и поражение всех органов и систем — при генерализации процесса.

#### **Клинический случай**

Пациентка Г., 36 лет, была направлена 09.03.2017 г. в 1-е нейрохирургическое отделение УЗ «Гомельская областная клиническая больница» с диагнозом: «Опухоль левой лобно-височной области».

*Из истории заболевания.* Считает себя больной около месяца, когда появились боли в левой лобно-височной области. Через небольшой промежуток времени (примерно около 1 месяца) в вышеуказанной области пациентка обнаружила болезненное образование размером примерно с грецкий орех ( $3,0 \times 3,0$  см). Повреждений со стороны кожных покровов в месте проекции образования нет.

Наличие предшествующих травм костей черепа в данной области пациентка отрицает.

С учетом вышеперечисленных жалоб на догоспитальном этапе пациентке Г. 27.02.2017 г. было проведено МСКТ головного мозга при нагрузке ЭЭД = 0,4 мЗв. На полученных КТ-сканах дифференцировка серого и белого вещества и подкорковых ядер не нарушена. В базальном отделе лобной и частично височной доли слева, тесно прилегая к костям черепа и вызывая деструкцию чешуи височной и частично лобной костей (размерами  $24 \times 27$  мм), определяется патологическое образование общим размером  $30 \times 22 \times 20$  мм, с четкими контурами, неоднородной структуры: плотностные показатели в пределах  $15 \times 56$  HU. Перифокальный отек не выражен. Мягкие ткани над участком деструкции кости утолщены, инфильтрированы до  $29 \times 47 \times 12$  мм. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система: тела боковых желудочков не расширены, D = S = 9 мм, третий желудочек — 3 мм, четвертый — до 12 мм, не деформирован. Субарахноидальные пространства борозд конвекса расширены. Ретроцеребеллярно определяется киста размером  $18 \times 30 \times 19$  мм. Определяется обызвествление обычно расположенной шишковидной железы и сосудистых сплетений в задних рогах боковых желудочков. Сосуды головного мозга не изменены. Пневматизация основной, гайморовых и фронтальных пазух, ячеек височных костей, клеток решетчатого лабиринта сохранена. Внутренние слуховые отверстия равновеликие, не расширены. Турецкое седло обычной формы и размеров. Гипофизарная ямка не углублена, не расширена. Со-

держимое орбит — без особенностей. Заключение: объемное образование указанной локализации с обширной деструкцией прилежащей кости.

При поступлении общий статус — без особенностей. Стул, диурез и мочеиспускание — в норме.

Местный статус: наличие опухолевидного образования левой височной области размером  $3,5 \times 3,5$  см.

Неврологический статус: сознание ясное. Черепные нервы: OD = OS/P3C живая, лицо симметричное. Глотание и фонация не нарушены. СПР с конечностей: S = D. Менингеальных знаков нет, патологический симптом Бабинского с двух сторон отрицательный.

Офтальмолог: артерии неравномерно извиты, вены среднего наполнения, слегка извиты. Заключение: на глазном дне — без признаков внутричерепной гипертензии.

Данные инструментальных и лабораторных исследований: ЭКГ — ритм синусовый, вертикальное ЭОС, ЧСС — 72 в мин. АД — 120 на 80 мм рт. ст. Биохимический анализ крови: общий белок — 69,0 г/л; мочевины — 3,2 мм/л; креатинин — 56,0 мм/л; билирубин общий — 7,9 мм/л; глюкоза — 5,2 мм/л. ОАМ: цвет — с/ж; реакция кислая; белок — отр., переходный эпителий — 6–8 в поле зрения, лейкоциты — 4–6 в поле зрения, слизь ++++. ОАК: эритроциты —  $4,5 \times 10^{12}$ /л; Нв — 137 г/л, гематокрит — 0,41; ЦП — 0,92.

10.03.17 г. проведена операция: ХМВ при новообразованиях головного мозга. Резекционная трепанация в левой лобно-височной области. Удаление опухоли левой височной и лобной костей. Ход операции: дугообразный разрез в левой лобно-височной области. Выявлено объемное образование под мышечным лоскутом, по краю наложено фрезевое отверстие, из которого выполнена резекция вокруг объемного образования. Новообразование коагуляцией отсепаровано от ТМО, удалено. Дефект черепа  $3 \times 4$  см.

*Данные морфологического исследования.* Макроскопическое описание присланного на исследование биопсийного материала: фрагменты ткани размерами  $3,5 \times 4,0$  см, белесоватого цвета, мягкой консистенции, с мелкоочечными кровоизлияниями. Пальпаторно определяются мелкие костные обломки.

*Данные биопсийного исследования операционного материала.* Для гистологического исследования материал фиксировался в 10 % растворе формалина с последующей заливкой в формалин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином с последующим иммуногистохимическим исследованием с использованием маркера CD 99.

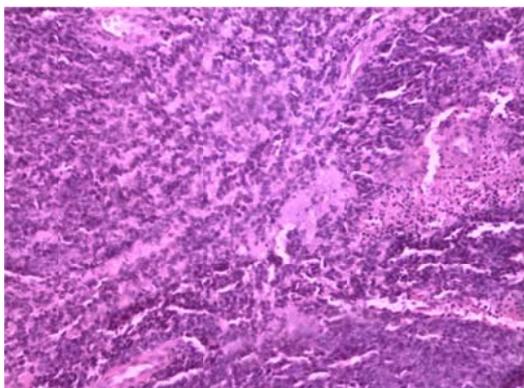
Микроскопически: опухоль построена из мнорморфных мелких клеток с округлыми или не-

сколькими овальными ядрами и узким ободком светлой цитоплазмы без четких границ. Преобладают участки с компактным расположением клеток с образованием сплошных опухолевых полей (рисунок 1).

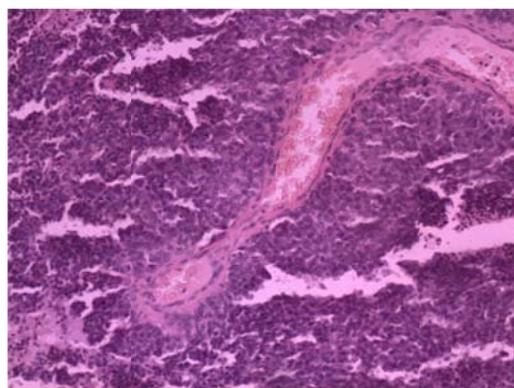
В других участках опухоли встречаются полости, ограниченные непосредственно опухолевыми клетками, содержащие кровь (рисунок 2), одиночные поля незначительно вытянутых клеток, ориентированных периваску-

лярно и формирующих перипитерные псевдорозетки (рисунок 3).

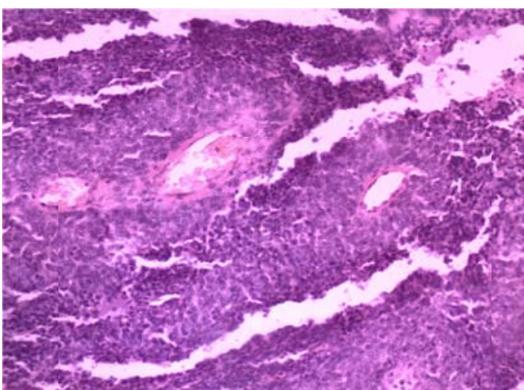
Для гистопринадлежности опухолевого образования было проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с использованием специфического маркера CD 99 (рисунки 5а, 5б). На микрофотографии видна тотальная экспрессия специфического маркера (CD 99) клетками опухоли.



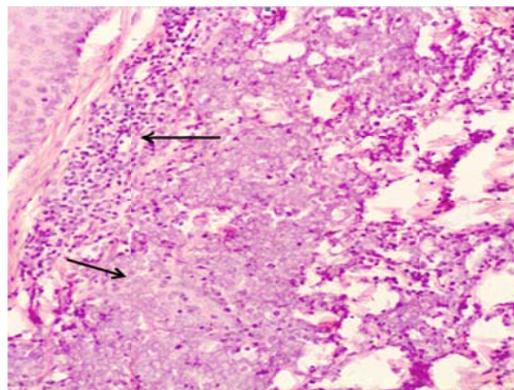
**Рисунок 1** — Участок опухоли из мономорфных примитивных клеток без четких границ. Сплошной вариант компоновки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 100$



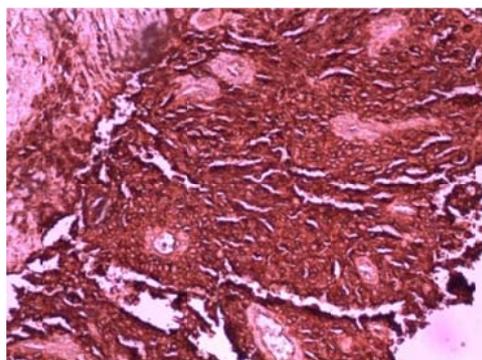
**Рисунок 2** — Изображение полостей, ограниченных непосредственно опухолевыми клетками, содержащих кровь. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 100$



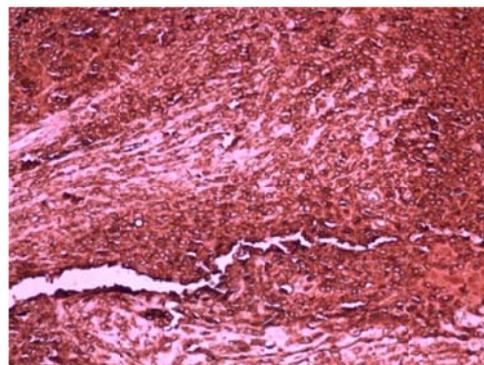
**Рисунок 3** — Формирование периваскулярных псевдорозеток из вытянутых гиперхромных клеток. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 100$



**Рисунок 4** — Фрагмент мягких тканей головы с инфильтрацией клетками опухоли и перитуморозной воспалительной реакцией (указано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 100$



а



б

**Рисунок 5** — Тотальная экспрессия опухолевыми клетками CD 99 (иммуногистохимическая реакция CD 99 с опухолевой тканью): а — увеличение:  $\times 100$ ; б — увеличение:  $\times 400$

**Заключение**

На основании вышеизложенных клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических и иммуногистохимических данных с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов и тканей пациентке был выставлен следующий диагноз: «Саркома Юинга».

Саркома Юинга, по данным ВОЗ, встречается в возрасте до 30 лет, с преимущественной локализацией в трубчатых костях [3]. В данном случае выявлена нетипичная ситуация: локализация опухоли в плоской кости черепа у пациентки в возрасте старше 30 лет.

Таким образом, распространенность данного заболевания в популяции может быть выше, чем принято считать. Необходимо также отметить, что саркома Юинга имеет многообразие клинических проявлений и ее дифференциальная диагностика от других видов костных сарком довольно трудна. Но тщательное патологоанатомическое исследование, при-

цельное гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженных органов и тканей позволило достоверно установить диагноз: «Саркома Юинга». В этой связи необходимость проведения гистологического с подтверждением ИГХ исследования приобретает особую актуальность. Из-за различных клинических «масок», а порой и их сочетания заболевания может не распознаваться в течение длительного времени, что требует пристального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. / Christopher D. M. Fletcher [et al.]. — 4 th ed. — Saunders: Elsevier, 2013. — Vol. 2. — P. 1876–1878.
2. Folpe, A. L. Bone and soft tissue pathology / A. L. Folpe, C. Y. Inwards. — Saunders: Elsevier, 2015. — P. 296–298.
3. Weiss, S. W. Soft tissue tumors / S. W. Weiss, G. R. Goldmun. — 4 th ed. Saunders: Elsevier, 2011. — 600 p.
4. Опухолевые и опухолеподобные процессы у детей / Е. Д. Чертовой [и др.]; под ред. Е. Д. Черствого. — Минск: Асар, 2002. — С. 197–199.

Поступила 03.11.2017

УДК 616-008.9-056:611.018.2

**СОСУДИСТЫЙ ТИП СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО У 38-ЛЕТНЕЙ ЖЕНЩИНЫ**

*Е. Г. Малаева<sup>1</sup>, Е. Э. Карпенко<sup>2</sup>, Е. В. Цитко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение здравоохранения  
«Гомельская городская клиническая больница № 1»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение здравоохранения  
«Гомельская центральная городская поликлиника»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Синдром Элерса-Данло сосудистого типа — редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, возникающее в результате мутации в гене проколлагена-III (COL3A1). Среди всех вариантов заболевания сосудистый тип составляет примерно от 5 до 10 % случаев. Диагноз устанавливается на основании клинических критериев и наличия мутации в гене COL3A1. Лечение синдрома Элерса-Данло симптоматическое, специфическое лечение отсутствует.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данло, ген COL3A1, коллаген, мутация, гипермобильный синдром.

**VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME IN A 38-YEAR-OLD WOMAN**

*E. G. Malayeva<sup>1</sup>, E. E. Karpenko<sup>2</sup>, E. V. Tsitko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Hospital No.1, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Gomel Central City Polyclinic, Gomel, Republic of Belarus

Vascular Ehlers-Danlos syndrome is a rare inherited autosomal dominant disorder of connective tissue caused by a mutation in the procollagen III gene (COL3A1 gene). Among all the types of the disease the vascular type involves ~5–10 % of cases. The diagnosis is based on clinical criteria and mutations in the COL3A1 gene. The treatment of Ehlers-Danlos syndrome is symptomatic, there is no specific treatment.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, COL3A1 gene, collagen, mutation, syndrome hypermobility.

### **Введение**

Синдром Элерса-Данло (СЭД) представляет гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гипермобильностью суставов, повышенной растяжимостью кожи, ранимостью тканей с преимущественным поражением кожи, связок, суставов, кровеносных сосудов, внутренних органов [1, 2].

Международная классификация СЭД (2017) включает 13 типов заболевания [2, 3]:

1. Классический.
2. Тип, подобный классическому.
3. Сердечно-клапанный.
4. Сосудистый.
5. Гипермобильный.
6. Артрохалазия.
7. Дерматоспараксис.
8. Кифосколиотический.
9. Синдром хрупкой роговицы.
10. Спондило-диспластический.
11. Мускуло-контрактурный.
12. Миопатический.
13. Периодонтальный.

Среди всех вариантов СЭД сосудистый тип IV составляет от 5 до 10 %. Средняя продолжительность жизни — 48–51 год [4, 5]. Она зависит от пола (меньше у мужчин) и от типа мутации [5].

Тип наследования сосудистого типа СЭД — аутосомно-доминантный, мутация генов COL3A1, COL1A1 (редко) обуславливает заболевание, что приводит к дефекту  $\alpha 1$ -цепи коллагена III,  $\alpha 1$ -цепи коллагена I.

### **Цель работы**

Дать описание клинического случая редкого наследственного заболевания — синдрома Элерса-Данло сосудистого типа у 38-летней женщины.

### **Материал и методы**

Пациентка Г., 1979 года рождения, находилась на стационарном лечении в отделении ревматологии государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1». Поступила с жалобами на выраженную утомляемость и слабость во второй половине дня, рецидивирующие носовые кровотечения, появление недифференцированных кожных изменений различной локализации, преимущественно конечностей, рецидивирующих и быстро исчезающих спонтанно (пациентка предоставляла фотографии этих высыпаний в виде отека и гиперемии на камере мобильного телефона), артралгии. Все это беспокоит пациентку на протяжении многих лет и значительно снижают качество жизни и трудоспособность.

В анамнезе с рождения у пациентки наблюдались рецидивирующие носовые кро-

вотечения, что требовало длительных повторных госпитализаций. С момента полового созревания присоединились маточные кровотечения продолжительностью 20–25 дней в месяц. В 13 лет пациентке выставлен диагноз: «Синдром Элерса-Данло, сосудистый тип» на основании биопсии кожного лоскута. В 2017 году проведена медико-генетическая экспертиза ей и сыну с полной верификацией диагноза обоим.

В 2001 году пациентка родила сына путем кесарева сечения и последующей экстирпацией матки с трубами. Беременность протекала без осложнений. Постоянно находилась под наблюдением гинеколога, терапевта, гематолога, консультирована заведующим кафедрой гематологии и трансфузиологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (ныне — Белорусская медицинская академия последипломного образования). Пациентка получала симптоматическое лечение: препараты железа, витамин С. После родоразрешения введены свежемороженая плазма, концентрат тромбоцитов.

В 2017 году в ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» рассмотрены вопросы трудоспособности Г. Клинический диагноз на момент экспертизы: «Синдром Элерса-Данло, сосудистый тип, аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром Рейно. Ретикулярный варикоз, С1, ХВН0. Первичный остеопенический синдром (Ткр — 1,3). Полиартралгии вторичного генеза. Остеохондроз, спондилоартроз шейного, поясничного отдела позвоночника. Вертеброгенная цервикалгия, люмбалгия, легкий болевой синдром. МАРС: аномально расположенные хорды левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 1-й ст., трикуспидального клапана 1-й ст. Редкая наджелудочковая экстрасистолия. Н0. Хронический вирусный гепатит С вне биохимической активности. Экстирпация матки (2001)». Комиссия признала, что нет оснований для определения группы инвалидности пациентке.

Объективно на момент нахождения пациентки на стационарном лечении в ревматологическом отделении ее состояние расценено как удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски, кожные высыпания отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС — 72 уд/мин, АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени — у края правой реберной дуги. Объем активных и пассивных движений в суставах полный. У пациентки наблюдается

неполный гипермобильный синдром: легкое переразгибание в локтевых суставах, увеличение объема движений в лучезапястных суставах (счет по шкале Бейтона — 3 балла). Мочеиспускание свободное, безболезненное, 4–5 раз в день. Стул оформленный, регулярный, без патологических примесей, 1 раз в день.

По данным проведенных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ кров (общий белок, мочеви́на, холестерин, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, натрий, калий, моче́вая кислота, СРБ, гемостазиограмма), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, Д-димер, общий анализ мочи) изменения отсутствуют, все указанные анализы соответствуют нормальным значениям.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения паренхимы печени, ангиомиолипома левой почки.

Заключение ФГДС: недостаточность кардии. Признаки хронического поверхностного гастрита, хронического дуоденита. Дуоденогастральный рефлюкс.

По результатам ЭКГ установлен синусовый ритм, ЧСС — 68 уд/мин, синдром укороченного интервала PQ.

Проведено рентгенологическое исследование тазобедренных, коленных суставов, кистей рук. Морфологических изменений не выявлено.

Проведено симптоматическое лечение, пациентка выписана с рекомендациями принимать курсами этамзилат под наблюдение терапевта и гематолога.

### **Результаты и обсуждение**

У взрослых людей основным тяжелым осложнением, обусловленным несостоятельностью коллагена, является разрыв кишечника. Другими жизнеугрожающими осложнениями и причинами смерти при сосудистом типе СЭД являются разрывы артерий крупного и среднего диаметра, а также разрывы других полых органов, в первую очередь беременной матки [2, 3, 4].

Для постановки диагноза необходимо наличие больших диагностических критериев. Малые критерии самостоятельного диагностического значения не имеют.

Большие критерии СЭД сосудистого типа (Нью-Йорк, 2017) [2]:

1. Семейный анамнез СЭД с документально подтвержденной мутацией гена COL3A1.
2. Разрыв артериальных сосудов в возрасте до 40 лет.
3. Спонтанные перфорации сигмовидной кишки при отсутствии дивертикулярной болезни или других заболеваний кишечника.
4. Разрыв матки во время третьего триместра беременности при отсутствии в анамнезе кесарева сечения.

5. Формирование каротидно-кавернозной фистулы при отсутствии травмы.

Малые критерии СЭД сосудистого типа (Нью-Йорк, 2017) [2]:

1. Появление синяков, не связанных с травмой, и/или в атипичных местах (например, щеке, спине).
2. Тонкая просвечивающая кожа с проступающим венозным рисунком.
3. Характерные черты лица: изменение размеров и формы лица (дисморфия). Лицо из-за недостатка подкожно-жирового слоя выглядит истощенным с выступающими скулами и впалыми щеками, глаза — запавшими или выпуклыми, часто с темной пигментацией и тонкими телеангиэктазиями на веках. Нос тонкий, как и губы, особенно верхняя, края которой часто не определяются. Могут быть слегка оттопыренными уши.
4. Спонтанный пневмоторакс.
5. Акрогерия — преждевременное старение кожи лица и рук.
6. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость).
7. Врожденная дислокация тазобедренных суставов.
8. Гипермобильность преимущественно мелких суставов (межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кисти).
9. Разрыв сухожилий и мышц.
10. Кератоконус — дегенеративное невоспалительное заболевание глаза, при котором роговица истончается и принимает коническую форму.
11. Ретракция (оседание) десен, их недоразвитие.
12. Раннее развитие варикозных вен (моложе 30 лет).

Лабораторная диагностика СЭД заключается в выделении фибробластов из биоптатов кожи с их последующим культивированием, количественной и качественной оценкой секретируемого ими коллагена III. Диагноз подтверждается по выявлению аномальной миграции  $\alpha 1(\text{III})$ -цепей проколлагена при электрофорезе белков в полиакриламидном геле [4]. Неинвазивные методы (компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное ультразвуковое исследование) у пациентов с подтвержденным диагнозом сосудистого варианта СЭД применяются для ранней диагностики артериальных осложнений.

Тенденция к кровоизлияниям при СЭД IV типа обусловлена слабостью сосудистой стенки, а не коагуляционными нарушениями. Хроническое повреждение сосудистой стенки может осложниться системным воспалительным ответом с повышением СРБ, что служит маркером активности заболевания. Это обосновы-

вадет целесообразность мониторинга уровня СРБ при СЭД IV типа.

Специфическое лечение СЭД сосудистого типа в настоящее время отсутствует. Кроме симптоматического лечения проводятся профилактические мероприятия и генетическое консультирование. Ведение пациентов предполагает междисциплинарный подход. Педиатры, генетики, терапевты, ортопеды, физиотерапевты, специалисты ЛФК, неврологи, кардиологи и другие специалисты подключаются на различных этапах жизни пациента и с учетом доминирующих на этот момент клинических симптомов. Пациентам и их семьям должна быть оказана психологическая помощь и поддержка. Следует избегать приема антиагрегантов, антикоагулянтов и препаратов, повышающих артериальное давление. Использование блокатора  $\beta$ 1-адренорецепторов целипролола, а также ингибитора ренин-ангиотензиновой системы лозартана снижает риск сосудистых осложнений при СЭД IV типа [4]. Гемостатическая терапия направлена на улучшение функционирования сосудистой стенки, возможно назначение аскорбиновой кислоты (аскорутин), этамзилата, антифибринолитиков. В случаях оказания экстренной помощи используется интенсивная гемостатическая терапия: трансфузии тромбоцитов, свежезамороженной плазмы, препаратов VII фактора, эритроцитной массы с заместительной целью.

Приведенный клинический случай является уникальным из-за несоответствия жалоб

пациента (на выраженную слабость, невозможность выполнять минимальную физическую работу во второй половине дня, появление рецидивирующей кожной сыпи, рецидивирующие кровотечения, полиартралгии) объективной, хотя и скудной симптоматике, нормальным результатам, полученным при лабораторных исследованиях, что вызывает трудности в определении тяжести заболевания, несмотря на неблагоприятный прогноз.

#### **Заключение**

Наличие семейного анамнеза СЭД, разрывов артерий или диссекции у лиц моложе 40 лет, необъяснимых перфораций сигмовидной кишки, спонтанных пневмотораксов и других симптомов из группы диагностических критериев СЭД является показанием для проведения молекулярно-генетического исследования для верификации диагноза СЭД.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes / L. Bloom [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2017 Mar. — Vol. 175, № 1. — P. 5–7.
2. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2017 Mar. — Vol. 175, № 1. — P. 8–26.
3. *Адашкевич, В. П.* Классический тип синдрома Элерс-Данло у 56-летнего пациента / В. П. Адашкевич, О. В. Морозова // *Вестник ВГМУ.* — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 107–113.
4. Сосудистый тип синдрома Элерс-Данло / М. В. Губанова, Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова // *Анналы неврологии.* — 2016. — Т. 10. — С. 45–51.
5. *Germain, D. P.* Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet / D. P. Germain // *J. Rare Dis.* — 2007. — Т. 2. — С. 32.

Поступила 06.02.2018

## **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

УДК 618.19-006.6-07

### **ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 КАК ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА ФИКСАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Ю. В. Крылов<sup>1</sup>, А. Ю. Крылов<sup>2</sup>, А. Н. Млявий<sup>1</sup>, В. В. Янченко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения

«Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования

«Институт повышения квалификации и переподготовки кадров  
Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Учреждение образования

«Витебский государственный медицинский университет»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

**Цель:** изучить возможность использования в качестве показателя некачественной фиксации при раке молочной железы особенности локализации маркера пролиферации Ki-67 в образцах опухоли с отсроченной фиксацией.

**Материал и методы.** Материалом исследования являлись 9 образцов опухолей с диагнозом рака молочной железы, удаленных во время операции, которые были разделены на 3 части. Один кусочек являлся контролем, в двух — фиксация была отсрочена на 6 и 12 часов. Проведено стандартное иммуногистохимическое исследование HER2, ER, PR и Ki-67 реактивами фирмы «ДАКО» (Дания).

**Результат.** При отсроченной на 6 часов фиксации в инвазивном компоненте опухоли имело место появление Ki-67 в строме в виде мелких гранул и наличие артифициальных щелей. При отсрочке на 12 часов эти изменения были более выражены. При отсроченной фиксации во всех случаях отмечено снижение степени экспрессии HER2. Изменения количественных показателей (%) экспрессии ER и PR были менее однозначны.

**Заключение.** Наличие Ki-67 в строме опухоли молочной железы может являться признаком некачественной фиксации при анализе материала, поступающего на иммуногистохимическое исследование. Некачественная фиксация искажает результаты иммуногистохимического исследования операционного материала.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование, отсроченная фиксация, маркер пролиферации Ki-67.

## FEATURES OF EXPRESSION OF THE KI-67 PROLIFERATION MARKER AS A FIXATION QUALITY INDICATOR IN BREAST CANCER

Yu. V. Krylov<sup>1</sup>, A. Yu. Krylov<sup>2</sup>, A. N. Mlyaviy<sup>1</sup>, U. V. Yanchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau,  
Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel  
of the State Committee of Forensic Expertise of the Republic of Belarus,  
Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Vitebsk State Medical University Vitebsk, Republic of Belarus

**Objective:** to study the opportunity of using the localization features of the Ki-67 proliferation marker in tumor samples with delayed fixation as an indicator of poor-quality fixation in breast cancer.

**Material and methods.** The material of the study was 9 tumors diagnosed with breast cancer removed during surgery which were divided into 3 parts. One piece was for control, in the two other pieces fixations were delayed for 6 and 12 hours. The standard immunohistochemical study of HER2, ER, PR and Ki-67 with DAKO reagents (Denmark) was carried out.

**Result.** Ki-67 appeared in the stroma in the form of small granules and artificial fissures were present in the invasive component of the tumor in the 6-hour delayed fixation. In the 12-hour delayed fixation, these changes were more pronounced. A decrease in the degree of HER2 expression was observed in all the cases of the delayed fixation. Changes in the quantitative indices (%) of ER and PR expression were less unambiguous.

**Conclusion.** The presence of Ki-67 in the mammary tumor stroma can be a sign of poor-quality fixation in the testing of the material received for the immunohistochemical examination. Poor-quality fixation distorts the results of the immunohistochemical study of the surgical material.

**Key words:** breast cancer, immunohistochemical examination, delayed fixation, Ki-67 proliferation marker.

### Введение

Высокая стоимость диагностики и лечения пациенток с диагнозом: «Рак молочной железы» (РМЖ) в настоящее время существенно повышает требования к качеству проводимых иммуногистохимических (ИГХ) исследований, результаты которых позволяют онкомаммологу оценивать прогноз заболевания и выбирать тактику лечения. Отсюда весьма актуальна их стандартизация и воспроизводимость. Одним из подходов к оценке качества, предложенными нами ранее, является оценка процента тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) в различных лабораториях. Этот показатель несомненно зависит от качества фиксации. Плохо фиксированный материал может быть тройным негативным, поэтому оценка качества фиксации особенно в случаях, предполагающих ИГХ-исследование, весьма актуальна. Анализ процента ТНРМЖ в иммуногистохимических лабораториях также может быть одним из подходов к оценке качества ИГХ-исследования при РМЖ [1]. В наших

предыдущих исследованиях на материале оперативно удаленных лейомиом показана возможность оценки скорости и полноты фиксации материала путем добавления пищевого красителя (заявка на патент РБ № а20160264 от 07.07.2016 г.). Данный подход может быть использован при мониторинге полноты фиксации биопсийного материала при РМЖ [2, 3]. Вместе с тем очевидна необходимость иметь в арсенале морфолога чувствительный способ оценки качества фиксации препаратов, поступающих на гистохимическое исследование. Маркер пролиферации Ki-67 входит в обязательный набор, рекомендуемый для ИГХ-исследования РМЖ наряду с HER2, ER и PR, отсюда целесообразно выявить возможность использования его в качестве маркера некачественной фиксации.

### Цель исследования

Изучить возможность использования в качестве показателя некачественной фиксации особенности локализации маркера пролиферации Ki-67 в образцах опухоли с отсроченной фиксацией.

**Материал и методы**

Для исследования использовали операционный материал пациенток, с РМЖ, полученный после удаления опухоли. Материал был разделен на три группы: 1-я группа — контроль (фиксированная в течение 1 часа после взятия); 2-я группа — опытная (фиксация через 6 часов после взятия; кусочки помещенные в марлевый мешочек и оставленный на 6 часов при комнатной температуре); 3-я группа — опытная (фиксация через 12 часов после взятия; кусочки помещенные в марлевый мешочек и оставленный на 12 часов при комнатной температуре). Для проверки различий между

двумя выборками парных измерений, не соответствующим законам нормального распределения (малая выборка), применили непараметрический метод (критерий Вилкоксона), значения показателей приводим в виде медианы и величины интерквартильного размаха (Me (25 %; 75 %)). Различия считали достоверными при вероятности  $p < 0,05$ .

Гистологические варианты опухоли были представлены: инфильтративным дольковым раком — 3 случая; инфильтративной неспецифической карциномой — 6 случаев. Клинико-морфологическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клинико-морфологическая характеристика исследованного материала РМЖ

№ п/п	Возраст	Гистология	Размер	Грейд	*LVSI	Mts (N)
1.	61	Инфильтративная неспецифическая карцинома	3 см	3	+	—
2.	43	Инфильтративный дольковый рак	2 см	2	+	1+
3.	81	Инфильтративная неспецифическая карцинома	2,5 см	2	—	—
4.	60	Инфильтративный дольковый рак	2 см	3	+	2+
5.	68	Инфильтративный дольковый рак	6 см	2		—
6.	36	Инфильтративная неспецифическая карцинома	2 см	3	+	6+
7.	38	Инфильтративная неспецифическая карцинома	3 см	3	+	1+
8.	51	Инфильтративная неспецифическая карцинома	2 см	2	+	7+
9.	52	Инфильтративная неспецифическая карцинома	3 см	2	+	5+

\* — lymph-vascular space invasion (LVSI)

Учитывая рекомендации по использованию в качестве положительного контроля при исследовании Ki-67 слизистой оболочки тонкой кишки [4], нами проведены исследования материала подвздошной кишки со стандартной и отсроченной на 6 и 12 часов фиксацией от умершего 66 лет с диагнозом: «Инфаркт мозга», без видимых макроскопических изменений в кишечнике. Вскрытие проведено через 4 часа после смерти.

Весь материал фиксировался в 10 % забуференном формалине, в том числе и в случаях с отсроченной фиксацией, осуществлялась проводка материала по стандартной методике. Проводились ИГХ-исследования на Ki-67, HER2, ER и PR реактивами фирмы «DAKO» (Дания). Оценка ре-

зультатов ИГХ-исследования HER2 проводилась полуколичественным методом, согласно общепринятым рекомендациям [4]. При изучении ER, PR и Ki-67 подсчитывалось количество позитивно окрашенных клеток не менее чем в трех полях зрения, высчитывали их процент.

**Результаты и обсуждение**

При анализе контрольного материала (подвздошная кишка) (рисунок 1) при окраске на Ki-67 видны железы с отчетливым ядерным окрашиванием.

При отсроченной на 6 часов фиксации в материале появлялись железы с признаками дисконкомплексации, наличием Ki-67 в строме (рисунок 2).

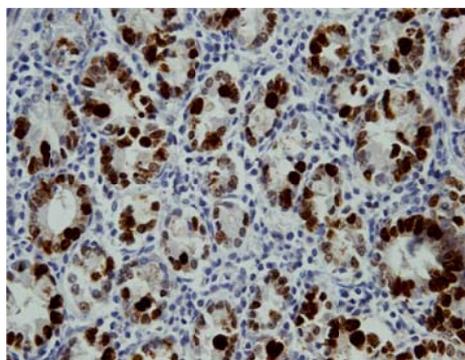


Рисунок 1 — Препарат подвздошной кишки — контроль (фиксирован в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 1 часа, подвздошная кишка от трупа, вскрытие через 4 часа после смерти), отчетливая ядерная экспрессия антигена Ki-67 (увеличение: x400)

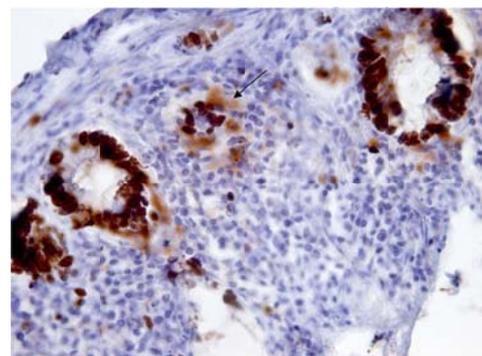


Рисунок 2 — Препарат подвздошной кишки — отсроченная на 6 часов фиксация. Дисконкомплексация желез, наличие Ki-67 в строме показано стрелкой (увеличение: x400)

При отсроченной на 12 часов фиксации по сравнению с отсроченной фиксацией на 6 часов искусственные щели, участки с дискомплексацией желез и выявление Ki-67 в строме встречались чаще (рисунок 3).

При РМЖ в контроле имело место четкое ядерное окрашивание Ki-67 клеток опухоли в коричневый цвет (рисунок 4).

При отсроченной на 6 часов фиксации в инвазивном компоненте опухоли имело место увеличение размеров опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, и появления Ki-67 в строме в виде мелких гранул (рисунок 5). В отдельных полях зрения

встречались искусственные разрывы стромы.

При отсроченной на 12 часов фиксации в инвазивном компоненте опухоли имели место искусственные разрывы в строме практически во всех полях зрения, увеличение размеров опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, появления «кляксовидных» фигур, окрашенных Ki-67, наличие Ki-67 в строме большинства полей зрения в виде гранул неправильной формы по сравнению с отсроченной на 6 часов фиксацией (рисунок 6).

Результаты ИГХ-исследования изучаемого материала представлены в таблице 2.

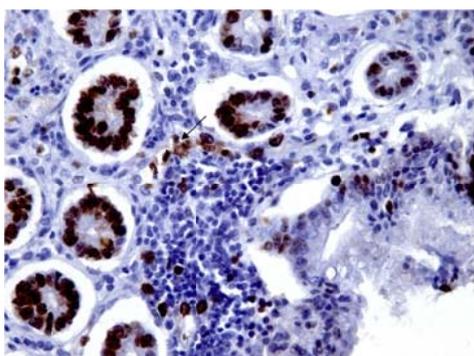


Рисунок 3 — Препарат подвздошной кишки — отсроченная на 12 часов фиксация. Наличие Ki-67 в строме показано стрелкой (увеличение: x400)

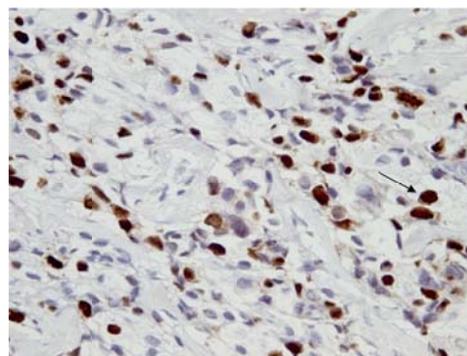


Рисунок 4 — Инвазивная неспецифическая карцинома, Грейд 2 — контроль (фиксированная в 10 % нейтральном забуференном формалине, взята в течение 1 часа после радикальной мастэктомии). Отчетливая ядерная экспрессия маркера Ki-67 клетками опухоли (увеличение: x400)

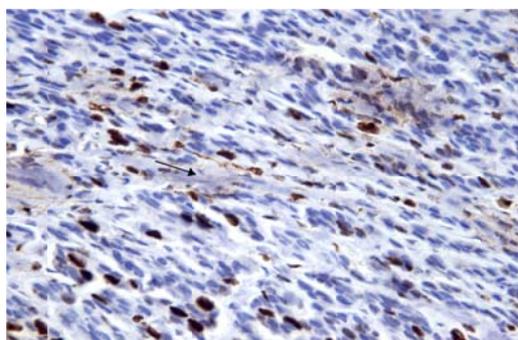


Рисунок 5 — Эта же опухоль с отсроченной на 6 часов фиксацией. Наличие Ki-67 в строме показано стрелкой (увеличение: x400)

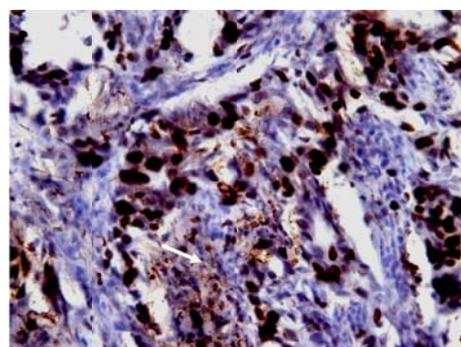


Рисунок 6 — Эта же опухоль с отсроченной на 12 часов фиксацией. Искусственные разрывы стромы. Наличие Ki-67 в строме показано стрелкой (увеличение: x400)

Таблица 2 — ИГХ-характеристика опухолей РМЖ в случаях отсроченной фиксации 6 и 12 часов

№ п/п	Контроль				6 часов				12 часов			
	Er	Pg	HER2	Ki-67	Er	Pg	HER2	Ki-67	Er	Pg	HER2	Ki-67
1.	90 %	40 %	0	16 %	80 %	30 %	0	40 %	70 %	20 %	0	40 %
2.	0 %	1 %	0	70 %	0 %	0 %	0	70 %	90 %	80 %	0	70 %
3.	80 %	80 %	2	10 %	80 %	80 %	1	10 %	80 %	80 %	1	10 %
4.	98 %	15 %	2	20 %	96 %	10 %	1	30 %	0 %	0 %	1	40 %
5.	99 %	98 %	0	2 %	95 %	95 %	0	6 %	90 %	80 %	0	6 %
6.	0 %	0 %	1	18 %	0 %	0 %	0	40 %	0 %	0 %	0	30 %
7.	97 %	97 %	1	20 %	95 %	95 %	1	40 %	95 %	95 %	0	35 %
8.	3 %	1 %	3	25 %	2 %	0 %	2	40 %	1 %	0 %	2	40 %
9.	0 %	0 %	1	30 %	0 %	0 %	1	40 %	0 %	0 %	0	50 %

Анализ данных таблицы 2, в которой представлены стандартные ИГХ-показатели, используемые при исследовании РМЖ, показал, что при отсроченной фиксации все случаи со значением 0 для HER2 при 6 и 12 часах не изменились. В трех случаях со значением HER2 +1 перешли в 0 при 12 часах отсроченной фиксации, причем один — на 6 часах. У двух женщин с HER2 +2 статус изменился на HER2 +1 при 6- и 12-часовых отсрочках фиксации. В одном наблюдении с гиперэкспрессией HER2 +3 статус снизился до +2 на 6 и 12 часах. Изменения уровня экспрессии ER и PR в процессе отсроченной фиксации были менее зна-

чимы по сравнению с контролем, за исключением двух случаев. В случае № 4 при высоких значениях ER и PR в контроле и отсроченных на 6 и 12 часов фиксации они были нулевыми. В случае № 2 при низком и отрицательном значении контроля и на 6 часах экспрессия ER и PR на 12 — составила, соответственно, 90 и 80 %.

При анализе экспрессии Ki-67 в двух наблюдениях (случаи 2 и 3) экспрессия не изменилась. Во всех остальных случаях отсроченная фиксация приводила к увеличению процента экспрессии Ki-67, начиная с 6 часов и продолжаясь на 12 часах, результаты представлены в таблице 3 и на рисунках 7 и 8.

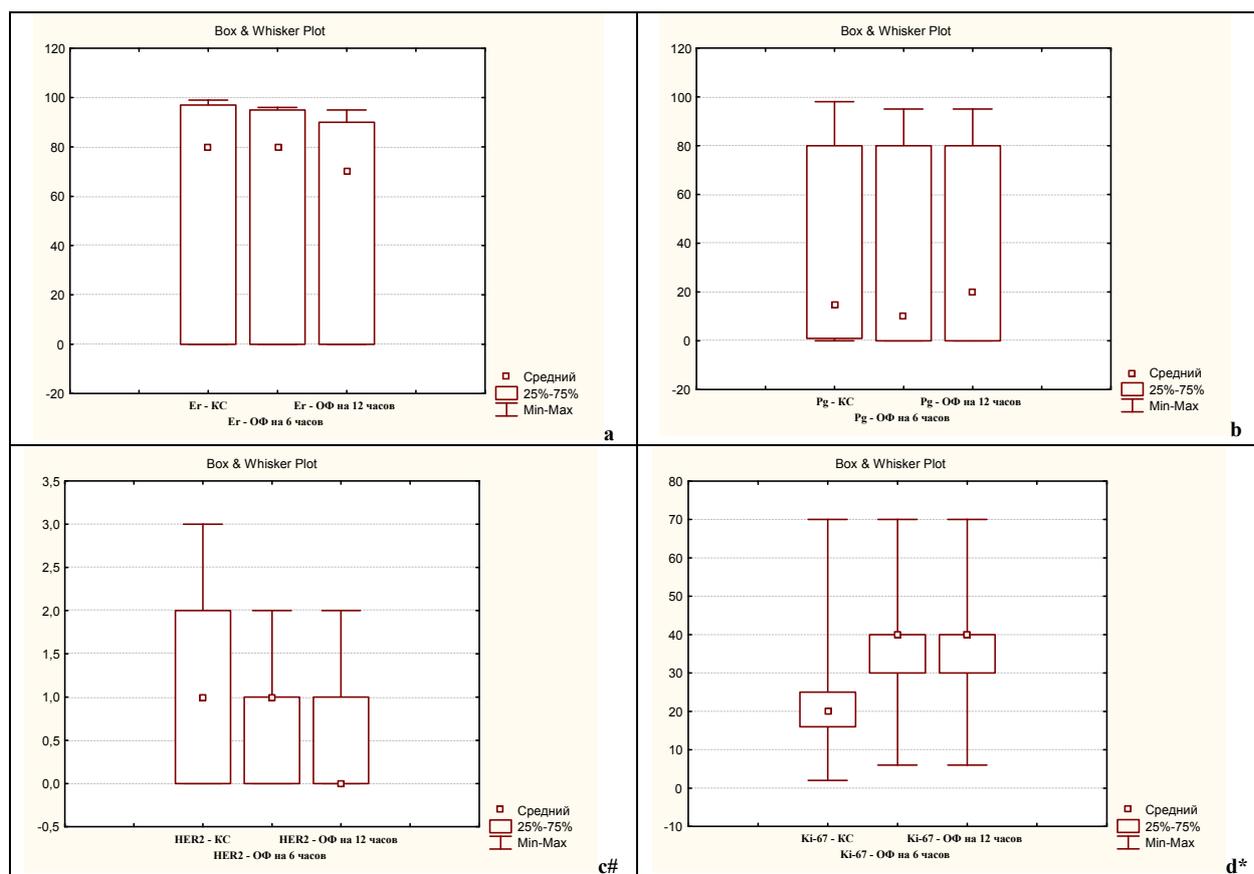


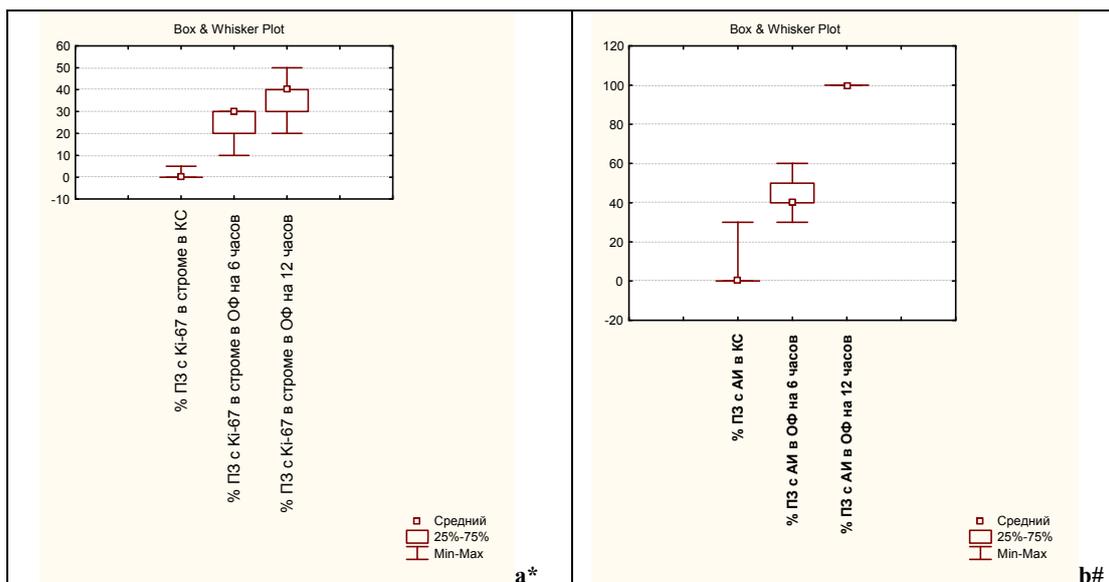
Рисунок 7 — Изменение экспрессии маркёров в зависимости от времени фиксации: а) ER; б) PR; в) HER2; д) Ki-67

\* — достоверное отличие между экспрессией Ki-67 в контрольной серии (КС) и сериями отсроченной фиксации (ОФ) на 6 и 12 часов,  $p=0,018$ ; # - статистически значимое отличие между экспрессией HER2 контрольной серии и отсроченной фиксации на 12 часов,  $p = 0,023$

Таблица 3 — ИГХ-динамика изменения полей зрения с выходом в строму маркёра пролиферации Ki-67 в препаратах РМЖ в случаях отсроченной на 6 и 12 часов фиксации и обнаружения артифициальных изменений, щелей

№ п/п	Контроль		6 часов		12 часов	
	% ПЗ с Ki-67 в строме	% ПЗ с АИ	% ПЗ с Ki-67 в строме	% ПЗ с АИ	% ПЗ с Ki-67 в строме	% ПЗ с АИ
1.	0	0	10	30	20	100
2.	5	0	30	40	50	100
3.	0	20	20	50	20	100
4.	0	0	30	40	40	100
5.	0	0	30	40	40	100
6.	0	0	30	50	30	100
7.	0	0	30	40	30	100
8.	0	30	20	60	40	100
9.	5	0	20	50	50	100

Примечание. Результаты округлены для удобства восприятия таблицы



**Рисунок 8 — Изменение полей зрения с выходом в строму маркера пролиферации Ki-67 в препаратах РМЖ и искусственные изменения в зависимости от времени фиксации: а) с выходом в строму маркера пролиферации Ki-67; б) с искусственными щелями**

\* — достоверное отличие между выходом в строму Ki-67 в контрольной серии (КС) и сериями отсроченной фиксации на 6 и 12 часов,  $p = 0,007$ ; # — статистически значимое отличие между количеством полей зрения с искусственными щелями контрольной серии и серий с отсроченной фиксацией на 6 и 12 часов,  $p=0,007$

Таким образом, во всех случаях с отсроченной фиксацией имеет место снижение экспрессии HER2. Изменения экспрессии ER, PR и Ki-67 были менее однозначны, что требует дальнейшего изучения.

Нами были проведен пересмотр микропрепаратов 32 случаев ТНРМЖ, диагностированных в отделении онкоморфологии УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» в 2016 г. В двух наблюдениях были обнаружены изменения, описанные нами на 6 часах отсроченной фиксации.

В исследовании Конышева К.В. (2017 г.) 25 случаев первичной опухоли РМЖ с неопределенным уровнем HER2 (+2) проведено сопоставление с результатами ИГХ-исследования их метастазов. При этом в 20 исследованиях уровень экспрессии в метастазах понизился и составил 0 и 1+ [5]. В этом плане, учитывая полученные данные, можно предположить, что лимфоузлы, обладающие капсулой, фиксировались до поступления на морфологическое исследование не разрезанными, что, к сожалению, нередко встречается в повседневной практике. Поэтому снижение уровня экспрессии HER2 в метастазах по сравнению с первичной опухолью, по-видимому, обусловлено несвоевременной недостаточной фиксацией, как и в нашем экспериментальном материале.

#### **Заключение**

Экспериментально подтверждено наше предположение о том, что некачественная фиксация

при РМЖ искажает результаты ИГХ-исследования. При отсроченной на 12 часов фиксации во всех случаях отмечено достоверное ( $p = 0,023$ ) снижение степени экспрессии HER2. Изменения количественных показателей (%) экспрессии ER, PR были менее однозначны. Экспрессия Ki-67 при отсроченной на 6 и 12 часов фиксации достоверно увеличивается ( $p = 0,18$ ). При отсроченной на 6 часов фиксации в инвазивном компоненте опухоли имело место появление Ki-67 в строме в виде мелких гранул и наличие искусственных щелей. При отсроченной на 12 часов фиксации эти изменения были более выражены ( $p = 0,007$ ). Наличие Ki-67 в строме опухоли молочной железы может являться признаком некачественной фиксации при анализе материала, поступающего на иммуногистохимическое исследование.

Данные о выявлении некачественной фиксации путем оценки особенности локализации Ki-67 в материале, несомненно, обладают научной новизной. Однако, учитывая, что этот маркер используется в повседневной практике исследования РМЖ, а результаты ИГХ-исследования операционного материала имеют важное значение для выбора противоопухолевой лекарственной терапии, мы решили не подавать заявку на патент и сделать эти результаты наших исследований по оценке Ki-67 в биопсийном материале общедоступными.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крылов, А. Ю. Оценка качества иммуногистохимического исследования при раке молочной железы / А. Ю. Крылов // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2017. — № 1(21). — С. 24–28.
2. Оценка скорости и качества фиксации биопсийного материала при раке молочной железы / А. Ю. Крылов [и др.] // Рецензируемый научно-практический журнал «Охрана материнства и детства». — 2016. — № 2(28). — С. 13–15.
3. Оценка скорости и полноты фиксации биопсийного материала добавлением в формалин пищевого красителя / А. Ю. Крылов [и др.] // Журнал «Судебная экспертиза Беларуси». — 2017. — № 1 (4). — С. 52–54.
4. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей / Ю.Ю. Андреева [и др.]; под ред. Г. А. Франк, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского. — М.: Практическая медицина, 2014. — 176 с.
5. Амплификация гена *erbB2* в клетках первичной опухоли и экспрессия белка HER2/neu в ткани регионарных метастазов при раке молочной железы / К. В. Кобышев // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. — Челябинск, 2017. — С. 155–156.

Поступила 06.07.2017

## РЕЦЕНЗИЯ

© А. Н. Лызиков, В. Н. Бортновский, 2018  
УДК 613.2:614.8

**В. С. НОВИКОВ, В. Н. КАРКИЩЕНКО, Е. Б. ШУСТОВ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ. — СПБ.: ПОЛИТЕХНИКА-ПРИНТ, 2017. — 346 с. — ISBN 978-5-906931-43-6**

В книге поднимаются актуальные и социально значимые проблемы и раскрываются перспективы развития такого направления профилактической медицины, как функциональное питание людей, жизнь и профессиональная деятельность которых проходит в экстремальных и особых условиях.

Авторы, известные и ранее своими многочисленными научными публикациями о результатах исследований в области общественного здоровья, в этой монографии выходят за рамки только медицинских или экспериментально-биологических вопросов. И это оправдано, поскольку изучение физиологии и гигиены питания человека в экстремальных условиях требует междисциплинарного подхода.

Рассмотрение этой проблемы авторы начинают с определения общих физиологических механизмов экстремальных воздействий как основы профилактики, коррекции и реабилитации функционального состояния организма.

Интерес представляют приводимые в монографии данные о влиянии экстремальных воздействий хронического стресса и длительных физических и нервно-эмоциональных нагрузок на систему иммунитета, акцентируя внимание на генетических механизмах, повышающих переносимость экстремальных воздействий.

Достоинством монографии является и то, что в ней дается физиолого-гигиеническая характеристика и оценка функционального питания как компонента государственной стратегии сохранения и повышения уровня здоровья всех групп населения, включая детей, в случаях изменения внешних условий жизни, влияющих на различные системы жизнедеятельности человека.

В качестве практического примера авторы в одной из глав подробно анализируют влияние экстрактов растений с адаптогенным и нейрогормонизирующим действием на работоспособность и эмоциональный статус организма человека показывая, что адаптогены, обладая сочетанным анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим, антистрессор-

ным действием, могут широко использоваться в практике восстановительной медицины.

Специальный раздел авторы посвятили использованию специализированного эргогенного функционального питания, предназначенного для повышения работоспособности и выносливости. По их мнению, оно должно рассматриваться и как незаменимый компонент спортивного питания, а также может активно использоваться работниками, занятыми тяжелым физическим трудом: шахтерами, спасателями в очагах ликвидации катастроф и стихийных бедствий, военнослужащими для повышения физической выносливости в ходе учений и выполнения боевых задач.

Не меньший интерес для специалистов будет представлять глава, посвященная функциональному питанию для повышения переносимости неблагоприятных климато-географических условий. Авторами впервые представлены результаты доклинических и клинических исследований эффективности специализированных продуктов питания человека в условиях Арктики, высокогорий, пустыни.

Таким образом, в монографии дана наиболее полная характеристика особенностей функционального питания как одного из перспективных направлений профилактической медицины и сделаны выводы об эффективности специализированных продуктов питания людей, проживающих или работающих в неблагоприятной или экстремальных условиях.

Написанная доступным языком, монография «Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях» будет полезна не только для специалистов, но и тем людям, которые проявляют интерес к этой области знаний.

*А. Н. Лызиков,  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАЕН.  
В. Н. Бортновский,  
кандидат медицинских наук,  
доцент, член-корреспондент РАЕН*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*При подачи публикации в редакцию журнала «Проблемы здоровья и экологии» необходимо 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. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — TimesNewRoman, 14.

4. 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**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100-150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком MedicalSubjectHeading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

10. 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 метод», «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.

11. 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.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. 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.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. 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.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouver style (стиль Ванкувера). Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желателен цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. 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.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

#### 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.