

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ



**PROBLEMS OF HEALTH AND ECOLOGY**

**№ 4 (22)  
2009**

**Редакционная коллегия**

Главный редактор — А. Н. Лызиков (Гомель)

В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Витебск), Е. И. Барановская (Гомель), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Гомель), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), В. П. Ситников (Гомель) — зам. главного редактора, З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), С. В. Жаворонок (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), Е. А. Уланова (Гомель), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора

**Редакционный совет:**

А. Амброзайтис (Вильнюс), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), Е. Ф. Конопля (Гомель), Я. Э. Кенигсберг (Минск), М. И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д. К. Новиков (Витебск), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), Г. И. Сидоренко (Минск), В. П. Трошин (Брянск), В. В. Чумак (Киев), В. Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

**Секретариат:** *Н. И. Шолохова, С. М. Поладьева*

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

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

Журнал «Проблемы здоровья и экологии» зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь. Регистрационный номер 2351.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки. Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101.

**Адрес редакции:** 246000, г. Гомель, ул. Ланге 5, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Тел. 8(0232)74-21-78, Fax: 74-98-31, E-mail: plotkoN24@rambler.ru

© Издательство Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009

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

Подписано в печать 04.01.2010. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,9. Тираж 200 экз. Заказ 2.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

## СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ И ОБЗОРЫ  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>И. А. Искров</b> Современные подходы в лечении больных множественной миеломой (обзор литературы) .....	7
<b>Д. П. Саливончик</b> Острый коронарный синдром: современные возможности терапии (обзор литературы, часть I) .....	12
<b>Е. С. Ядченко, В. П. Ситников, И. Д. Шляга</b> Ототомикоз наружного и среднего уха: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы).....	18
<b>Е. К. Шестерина, И. А. Чешик, В. В. Коваленко</b> Конституциональный подход в прогнозировании риска развития заболеваний с наследственной предрасположенностью .....	27
<b>Т. В. Сатырова</b> Ацетиляторный статус: современный взгляд на проблему (обзор литературы).....	31
<b>Ю. И. Брель, А. Н. Лызилов, Э. С. Питкевич</b> Препараты расторопши: механизмы действия и применение при заболеваниях печени .....	36
<b>Н. В. Николаева</b> Изменение биоэлектретных свойств крови у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца .....	42
<b>Д. И. Гавриленко</b> Некоторые аспекты патогенеза и диагностики спонтанного бактериального перитонита.....	46
<b>С. А. Иванов, Н. М. Тризна, Д. В. Угольник</b> Выбор способа лечения рака кожи: позиция пациента .....	51
<b>Н. А. Максимович, Л. М. Беляева, Т. А. Лашковская, А. И. Кизелевич, В. В. Зинчук, Н. Е. Максимович</b> Влияние элиминации управляемых факторов риска на состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов у детей и подростков с вегетативной дисфункцией .....	53
<b>А. В. Мишин, Д. А. Зиновкин</b> Структура и морфологические особенности врожденных пороков развития почек в Гомельской области .....	58
<b>А. В. Люговская</b> Значение периодонтопатогенной микрофлоры в этиологии и патогенезе болезней пародонта .....	62
<b>Н. В. Новак</b> Флуоресценция зубов и пломбировочных материалов .....	67
<b>О. Н. Манюк</b> Актуальные проблемы современных технологий прямого восстановления твердых тканей зубов и пути их решения .....	71
<b>Г. М. Бронская, Т. А. Коршак, Д. В. Казакевич</b> Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, их место и роль в лечении артериальной гипертензии .....	74
<b>В. И. Сенько</b> Личностные свойства и их связь с соматотипом у пациентов с сахарным диабетом первого типа .....	79
<b>Н. Л. Громыко, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, Н. М. Голубых</b> Неспецифические антитела в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных беременных .....	84
<b>В. Б. Богданович, Н. Г. Шебушев, А. В. Рожко, В. В. Берещенко</b> Алгоритмы диагностики и лечения инциденталом надпочечников.....	90

**И. А. Искров, Г. Н. Романов**

Особенности костного метаболизма при множественной миеломе у пациентов с различными видами химиотерапии .....96

**А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Д. Б. Родько, Э. А. Надыров, С. М. Мартыненко, И. Б. Тропашко**

Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси .....100

**Ф. В. Багинский, В. Я. Латышева**

Течение рассеянного склероза в Гомельской области в зависимости от разных факторов .....107

**Т. А. Лашковская, А. А. Карчевский**

Синдром удлинённого интервала QT у детей.....111

**Ю. И. Рожко**

Континуум эндотелия роговой оболочки при первичной открытоугольной глаукоме.....116

**Г. А. Вечерский, Н. В. Николаева**

Анализ показателей кардиогемодинамики у больных ИБС в зависимости от биоэлектрических свойств крови.....120

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

**Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов, Е. М. Дорошенко**

Влияние аминокислотных композиций на фонд свободных аминокислот печени при хронической алкогольной интоксикации .....126

**Л. А. Евтухова, В. А. Игнатенко, А. Б. Горбунов**

Влияние фитоадаптогенов на процессы выведения <sup>137</sup>Cs из организма крыс .....131

#### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

**Т. М. Шаршакова, Г. В. Гатальская, А. Л. Лопатина**

Социально-психологические факторы риска ишемической болезни сердца у трудоспособного населения Гомельской области .....135

**О. А. Волкова**

Взаимосвязь факторов риска развития бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте .....145

#### СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**С. Л. Дудук, Е. Г. Королева**

Случай наблюдения пациента, страдающего смешанной деменцией при болезни Альцгеймера.....149

## C O N T E N T

## ARTICLES AND REVIEWS

## CLINICAL MEDICINE

<b><i>I. A. Iskrov</i></b> Modern approaches in treatment of patients of multiple myelomes (references review).....	7
<b><i>D. P. Salivonchik</i></b> The acute coronary syndrome: the possibility of the modern therapy (references review, part I).....	12
<b><i>E. S. Yadchenko, V. P. Sitnikov, I. D. Schlyaga</i></b> Otomycosis of the external and the middle ear: Clinic, diagnostics and treatments (references review).....	18
<b><i>E. K. Shesterina, I. A. Cheshik, V. V. Kovalenko</i></b> The constitutional approach in risk's prediction of development diseases with hereditary predisposition .....	27
<b><i>T. V. Satyrova</i></b> The acetylated status: present-day point of view on the subject (references review) .....	31
<b><i>Y. I. Brel, A. A. Lyzikov, E. S. Pitkevich</i></b> Hetrbal preparations from milk thistle: mechanisms of action and application in liver diseases.....	36
<b><i>N. V. Nikolaeva</i></b> Estimation of bioelectret properties of blood in patiens of clinical groups sick with ischemic heart disease .....	42
<b><i>D. I. Gavrilenko</i></b> Some aspects of pathogenesis and diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis.....	46
<b><i>S. A. Ivanov, N. M. Trizna, D. V. Ugolnik</i></b> Choice of the way of treatment of the cancer of the skin: the position of the patient .....	51
<b><i>N. A. Maksimovich, L. M. Belyaeva, T. A. Laschkovskaj, A. I. Kizelevich, V. V. Zynchuk, N. Ye. Maksimovich</i></b> Influence of the elimination of changing risk factors on vasoactive properties of the vessels endothelium at children and adolescens with vegetative dysfunction.....	53
<b><i>A. V. Mishin, D. A. Zinovkin</i></b> Structure and morphological features congenital malformations of kidneys in the Gomel region .....	58
<b><i>H. V. Liuhouskaya</i></b> Role of suspected periodontopathogens in the pathogenesis of periodontal diseases .....	62
<b><i>N. V. Novak</i></b> Fluorescence of teeth and filling materials.....	67
<b><i>O. N. Manjuk</i></b> Actual problems of modern technologies of direct teeth restoration and their decisions.....	71
<b><i>G. M. Bronskaya, T. A. Korshak, D. V. Kazakevich</i></b> Thiazides and related diuretics, their current position and role in the treatment of arterial hypertension.....	74
<b><i>V. I. Senko</i></b> Personality features and their connection with somatotype in patients with 1 type diabetes millitentis.....	79
<b><i>N. L. Gromyko, E. I. Baranovskaya, S. V. Zhavoronok, N. M. Golubih</i></b> Nonspecific antibodies in blood serum in HIV-positive pregnant women .....	84
<b><i>V. B. Bogdanovich, N. G. Shebushev, A. V. Rozhko, V. V. Bereschenko</i></b> The algorithms of diagnostics and treatment of adrenal gland incidentalom.....	90

**I. A. Iskrov, G. N. Romanov**

The features of bone metabolism in multiple myelomas at the patients with different types of chemotherapy.....96

**A. E. Silin, V. N. Martinkov, D. B. Rodjko, E. A. Nadyrov,  
S. M. Martynenko, I. B. Tropashko**

Estimation of genetic predisposition to breast cancer by testing of most frequent mutations of BRCA1 and BRCA2 genes in group of patients from Gomel region of Belarus.....100

**F. V. Bahinski, V. J. Latysheva**

Multiple sclerosis current in the Gomel area depending on different factors.....107

**T. A. Lashkovskaja, A. A. Karcheuski**

Long QT syndrom in children .....111

**Yu. I. Rozhko**

Continuum of cornea endothelium in patients with primary open-angle glaucoma.....116

**G. A. Vechersky, N. V. Nikolaeva**

The analysis of parameters echocardiography at patients with coronary heart disease depending on bioelectret properties of blood.....120

#### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**Y. E. Razvodovsky, V. Y. Smirnov, E. M. Doroshenko**

Effect of amino acids compositions on the level of free amino acids of the liver under chronic alcohol intoxication .....126

**L. A. Evtuhova, V. A. Ignatenko, A. B. Gorbunov**

The effect of phyto adaptogens on the <sup>137</sup>Cs elimination from rats' bodies .....131

#### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**T. M. Sharshakova, G. V. Gatalskay, A. L. Lopatina**

Socio-psychological risk factors of ischemic disease among belarusian able-bodied citizens .....135

**O. A. Volkova**

Intercoupling of health risks of evolution of a bronchial asthma and ropinesses in nursery age .....145

#### CASE STUDIES

**S. L. Duduk, E. G. Koroleva**

The case of the supervision of patient suffering mixed dementia with alzheimer's disease.....149

---

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

---

УДК 616-006.448-08

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ  
(обзор литературы)****И. А. Искров****Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель**

Множественная миелома (ММ) является В-клеточной опухолью, которая характеризуется накоплением плазматических клеток в костном мозге.

Ключевые слова: множественная миелома, патогенез и лечение.

**MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF PATIENTS OF MULTIPLE MYELOMES  
(references review)****I. A. Iskrov****Republican Scientifically-practical Centre of Radiating Medicine  
and Human Ecology, Gomel**

Multiple myelomas (MM) is the B-cellular tumor which is characterized by accumulation of plasmatic cells in bone marrow.

Key words: Multiple myelomas, Pathogenesis and treatment.

**Введение**

Опухолевый клон продуцирует моноклональный иммуноглобулин (М-протеин), имеющий подтипы легких и тяжелых цепей, который может быть определен в сыворотке крови или моче методом электрофореза и может служить маркером активности болезни. ММ составляет 1 % от всех злокачественных заболеваний и 10 % от всех гемобластозов. Заболеваемость ММ составляет в среднем 4 случая на 100 тыс. человек в год, со средним возрастом больных 60 лет. Несмотря на интенсивные клинические исследования, проводимые в течение последних 30 лет, ММ до настоящего времени является неизлечимым заболеванием. Для примера, подтверждающего низкую курабельность больных ММ, можно привести данные по США, где за 2000 год было зарегистрировано 13600 новых и 11200 летальных случаев от этой патологии.

Этиология заболевания не установлена. В настоящее время обсуждаются только предрасполагающие факторы, к которым относят генетическую предрасположенность (косвенно об этом свидетельствуют расовые различия частоты встречаемости ММ, описание случаев ММ у монозиготных близнецов и членов одной семьи), хроническую антигенную стимуляцию (инфекции, хроническое воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания), воздействие

на гемо- и иммуногенез вирусов (вирус приобретенного иммунодефицита человека, вирус гепатита С, герпесвирус 8 типа и некоторые другие) и ионизирующего излучения.

В качестве первого этапа развития ММ рассматривается появление ограниченного количества клональных плазматических клеток, секретирующих моноклональный иммуноглобулин. Это состояние обозначают как моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ или MGUS в иностранной транскрипции). Клинически МГНЗ, как правило, никак не проявляется, но в 1 % случаев в год имеет место трансформация МГНЗ в ММ. При ММ объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов, прошедшая этапы антиген-зависимой дифференцировки, переключения изотипов Н-цепей Ig и гипермутаций V-региона. Будучи опухолевой, эта клетка способна дифференцироваться до конечного этапа — плазмочита, секретирующего моноклональный Ig. Опухолевая трансформация клетки-предшественницы В-лимфоцитов является результатом транслокации или нарушения экспрессии онкогенов в локусе IgH (тяжелых цепей иммуноглобулинов) на 14 хромосоме в регионе q32. Кроме того, в патогенезе опухолевой трансформации принимает участие, по крайней мере, один из пяти генов-партнеров: BCL1/PRAD-1/cyclin D1 (11q23), cyclin D3 (6p21),

FGFR3-MMSET (4p16.3), c-maf (16q23), mafB (20q11). В 50 % случаев может иметь место делеция или моносомия 13 хромосомы.

До появления алкилирующих агентов средняя продолжительность жизни больных с ММ составляла всего 17 месяцев.

Инфекции и почечная недостаточность являются наиболее частыми жизнеугрожающими осложнениями ММ, тогда как анемия и поражение костей основными причинами ухудшения качества жизни пациентов. Желание улучшить результаты лечения пациентов с ММ и повысить качество их жизни направило исследователей на изучение новых путей противоопухолевой терапии.

### Стандартная химиотерапия

Стандартная химиотерапия — традиционный метод лечения ММ, направленный на уменьшение массы опухолевых клеток. Несмотря на то, что первые описания ММ относятся к 1844–1850 годам, первые обнадеживающие результаты лечения были достигнуты только в 1958 году, когда сотрудниками Российского онкологического научного центра под руководством профессора Н.Н.Блохина стал применяться синтезированный ими препарат — сарколизин [1]. Затем в 1962 году D. Bergsagel с соавторами подтвердили значительную противоопухолевую эффективность мелфалана (левоэпимера сарколизина), на фоне которого общий ответ наблюдался у трети пациентов [1].

Низкий процент ответов на мелфалан (19 %) и короткая выживаемость (Me — 18 месяцев) получены при использовании его по 0,025 мг/кг/день в режиме длительного приема. Прерывистое лечение мелфаланом по 1 мг/кг/день увеличило число ответов до 35 % при прежней выживаемости, добавление преднизолона повысило объективный ответ до 65–73 %, а Me выживаемости достигла 24–31 месяца [1].

При терапии циклофосфаном по 150 мг/день Me выживаемости не превышала 20 месяцев. Терапия по программе ЦП (циклофосфан + преднизолон) сопровождалась низкой частотой ответов (40 %) и их короткой длительностью (Me — 5 месяцев). Между тем, при разовых дозах циклофосфана 600 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 3 недели Me выживаемости увеличилась до 26 месяцев [2].

Была изучена противоопухолевая активность и других цитостатических препаратов, таких как производные нитрозомочевины, адриамицин, вепезид. Но препараты нитрозомочевины в сочетании с преднизолоном оказались эффективны лишь у 30–34 % первичных больных ММ, адриамицин — у 10–30 %, Me выживаемости не превышала 27 месяцев [2].

Результаты дальнейших исследований показали, что при изменении режимов введения

цитостатических препаратов, использовании их в различных комбинациях можно получить больший противоопухолевый эффект. Широкое распространение нашла программа МП (мелфалан + преднизолон). Средний ответ на МП (по 50 и 75 % редукции Ptg) — около 56 %, а Me выживаемости — 30 месяцев [3].

В последние годы предложено множество программ ХТ, и анализ их результативности показал, что комбинации цитостатических препаратов различаются по терапевтическому ответу. Комбинации, представленные тремя цитостатическими препаратами, по эффективности нередко равны, а зачастую даже уступают средним результатам МП. Например, A. Riccardi et al. [4] сравнили эффективность МП и программы ХТ, включающей пептихемию, винкристин и преднизолон. Было отмечено, что Me выживаемости не зависела от программы терапии и составила 78 месяцев для больных в I стадии, 46,3 месяца — во II стадии и 24,3 месяца — в III стадии. В то же время комбинированная терапия обладала более выраженной миелотоксичностью.

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что при стандартной терапии МП медиана выживаемости не превышает 3 лет, и лишь наращивание доз цитостатических агентов, применение новых высокоэффективных химиотерапевтических средств, более широкое внедрение в практическую медицину трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяет повысить этот показатель. Получить полные ремиссии (ПР) при применении МП практически не удается [3].

Однако программа МП не потеряла своего значения при лечении пациентов пожилого и старческого возрастов либо пациентов, отягощенных сопутствующей патологией; может использоваться также в качестве терапии поддержки у больных, достигших ремиссии заболевания [5].

Высокая эффективность зарегистрирована при использовании в качестве терапии I линии протокола М-2. Объективный ответ на эту программу, по данным различных исследователей, колеблется от 56 до 76 % (60 % — для больных ММ II стадии и 51 % — III стадии) с Me продолжительностью 24 месяца.

Me выживаемости при использовании М-2 достигает 50 месяцев, а 5-летняя выживаемость — 26 % [6]. При сопоставлении эффективности М-2 и стандартного протокола МП оказалось, что ответ на МП — не более 51 % (полный или частичный ответ), Me выживаемости — 30 месяцев, 5-летняя выживаемость — 19 %.

В то же время большинство программ ПХТ обладают достаточно высокой токсичностью, что ограничивает их использование у людей пожилого и старческого возраста (> 70 лет). Поэтому при лечении таких пациентов исполь-

зуют более «мягкие» схемы, отличающиеся меньшей длительностью и токсичностью.

В последние годы современная комплексная терапия ММ, включающая химиотерапевтические препараты, локальную лучевую терапию, ортопедические пособия и операции, меры по устранению метаболических нарушений, позволила увеличить общую выживаемость больных. По данным Southwest Oncology Group (SWOG) она может достигать 33–34 месяцев. Тем не менее рецидивы неизбежно наступают у подавляющего большинства больных.

#### Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

В 1983 году McElwain и Powles [7] впервые описали аутологичную трансплантацию костного мозга у пациента с плазмноклеточным лейкозом. Пациент получил внутривенно мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>, в последующем после рецидива, наступившего через 16 месяцев, он повторно получил мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> с последующей трансплантацией костного мозга, забранного в период ремиссии. В дальнейшем они использовали данный подход у пациентов с множественной миеломой. Двое из четырех первичных пациентов с множественной миеломой достигли полной ремиссии, тогда как 1 из 4 пациентов, до этого получавших терапию, также достиг полной ремиссии.

Selby и соавторы сообщали об 11 (27 %) из 41 пациента с множественной миеломой, ранее получавших лечение, которые получили полную ремиссию после единственного внутривенного введения мелфалана в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>. К сожалению, большинство пациентов рецидивировали с медианой длительности ремиссии 19 месяцев [7].

Значительная по длительности и глубине миелосупрессия, сопровождавшая такую терапию, диктовала необходимость трансплантации гемопоэтических клеток. В 1987 г. В. Barlogie и соавт. опубликовали весьма обнадеживающие результаты высокодозной химиорадиотерапии и трансплантации аутологичного костного мозга при резистентных формах ММ. Частота полных ремиссий в результате такого лечения достигала 20–50 % и явно зависела от фазы заболевания на момент трансплантации [8].

Многочисленные, нерандомизированные исследования по применению высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией показали высокую эффективность при лечении пациентов с рецидивной и рефрактерной формами заболевания.

В этих исследованиях были подобраны оптимальные дозы мелфалана и определена целесообразность проведения двойной трансплантации, подтверждена высокая значимость химиочувствительности опухолевого клона.

Первое рандомизированное исследование, сравнивающее результаты стандартной многокомпонентной и высокодозной химиотерапии при ММ, было предпринято Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) в начале 90-х годов. В исследовании было включено 200 первичных больных. Стандартная терапия состояла из винкристина, мелфалана, циклофосфида и преднизолона (VMCP) или кармустина, винкристина, доксорубина и преднизолона (BVAP) и проводилась в течение 1 года.

Высокодозная тактика терапии включала в себя короткую по продолжительности индукцию теми же препаратами (VMCP/BVAP) с последующей консолидацией мелфаланом (140 мг/м<sup>2</sup>), тотальным облучением тела (8 Gy) и трансплантацией аутологичного костного мозга. В группе больных, рандомизированных на высокодозную консолидацию, были отмечены достоверно более высокие показатели частоты полной ремиссии (22 против 5 %), продолжительности бессобытийной (медиана 28 мес. против 18 мес.) и общей выживаемости (медиана 57 мес. против 44 мес.), чем у больных без аутотрансплантации.

Хотя 7-летняя бессобытийная выживаемость больных после высокодозной химиотерапии составляла всего 16 %, такая стратегия вполне оправдывала надежды на улучшение результатов лечения больных ММ [8].

Несколько рандомизированных исследований, выполнявшихся в последующие годы, подтвердило достоверно лучшую бессобытийную и общую выживаемость [8], а также более высокую частоту достижения полных ремиссий [8] у больных ММ после аутотрансплантации, чем у пациентов, которым не проводилась высокодозная химиотерапия (таблица 1).

Таблица 1 — Стандартная терапия в сравнении с однократной аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Результаты рандомизированных исследований

Исследование	Кол-во пациентов	ПР/ОХЧР(%)		Бессобытийная выживаемость (мес.)		Общая выживаемость (мес.)	
		СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК
IFM 90	200	13	38†	18	28†	44	57†
MRC7	401	8	44†	20	32†	42	54†
MMSG	194	6	25†	16	28†	42	58†

Приложение. ПР — полная ремиссия, ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия, СТ — стандартная терапия, ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, IFM — Intergroupe Français du Myélome, MRC — Medical Research Council, MMSG — Italian Multiple Myeloma Study Group., † — достоверно значимо.

Оптимальный режим кондиционирования перед проведением аутологичной трансплантации стволовых клеток еще не определен. Большинство режимов включает в себя венное введение мелфалана в качестве монотерапии в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> и применяется как при однократной, так и при повторной трансплантации, связанная с лечением летальность в этом случае не превышала 5 %, а самым частым побочным эффектом после гематологической токсичности являлась клиника поражения желудочно-кишечного тракта [9].

Попытки интенсифицировать этот режим кондиционирования не привели к успеху. При выполнении трансплантации аутологичных стволовых клеток на фоне частичной ремиссии 100 пациентам в качестве высокодозной консолидации были назначены мелфалан 160 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с фракционированным тотальным облучением тела 12 Gy и этопозидом 60 мг/м<sup>2</sup>. Авторы отметили значительное увеличение частоты тяжелых осложнений, а показатели связанной с трансплантацией летальности возросли до 12 % [10].

Другим направлением в поиске повышения эффективности аутоотрансплантации у больных множественной миеломой стало выполнение двойной (тандемной) трансплантации гемопоэтических клеток. В 1992 г. J. Haguoseau и соавт. опубликовали результаты двойных трансплантаций аутологичного костного мозга, выполнявшихся последовательно с небольшим интервалом. У 44 пациентов высокодозная химиотерапия проводилась на поздних сроках заболевания и у 53 пациентов — вскоре после установления диагноза ММ [10]. В результате первой аутоотрансплантации, выполненной после назначения мелфалана в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>, у 71 % больных был достигнут общий ответ и у 25 % — полная ремиссия, однако 8 % больных умерли от осложнений, связанных с лечением.

В начале 90-х годов В. Barlogie предложил новую лечебную программу для первичных больных ММ — «total therapy», которая состояла из нескольких последовательных курсов полихимиотерапии и высокодозной консолидации с помощью двойной аутоотрансплантации. Индукционная химиотерапия включала химиотерапевтические препараты, не приводящие к перекрестной резистентности: винкристин – доксорубин – дексаметазон (VAD, 3 курса), высокие дозы циклофосфамида с последующим назначением колониестимулирующего фактора для мобилизации гемопоэтических клеток периферической крови, а также этопозид – дексаметазон – цитарабин – цисплатин (EDAP). Первую аутоотрансплантацию выполняли на фоне введения высоких доз мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>), которую через 3–6 мес.

повторяли, если после первой удавалось получить полную или частичную ремиссию. В тех случаях, когда ремиссия достигнута не была, для второй аутоотрансплантации мелфалан (140 мг/м<sup>2</sup>) дополняли фракционированным тотальным облучением тела (8,5–10,2 Gy) или циклофосфамидом (120 мг/кг). После второй аутоотрансплантации назначали интерферон-α, введение которого продолжали до развития рецидива заболевания [11].

В исследование был включен 231 больной в возрасте до 70 (медиана 51 год) лет, из них 84 % была выполнена одна и 71 % — две аутоотрансплантации. Анализ результатов лечения показал, что каждый этап программы «total therapy» сопровождался повышением частоты достижения ремиссии. Так, полная ремиссия была документирована после 3 курсов VAD у 5 % больных, после завершения индукционной химиотерапии — уже у 15 %, после первой аутоотрансплантации — у 26 % и после второй аутоотрансплантации — у 41 % больных. При этом общий ответ после двойной аутоотрансплантации (полная + частичная ремиссия) достигал 83 %. Летальность, связанная с лечением, оказалась весьма умеренной и составила 3 % на фоне индукции, 1 % во время первой и 4 % при второй аутоотрансплантации. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость больных составила 58 и 42 % соответственно. Рецидив заболевания развивался в среднем через 52 мес. после завершения терапии.

Более выраженный противоопухолевый эффект двойной аутоотрансплантации по сравнению с однократной отметили французские исследователи из группы IFM [12]. Авторы обратили внимание, что, несмотря на отсутствие различий в частоте достижения ремиссии, показатели выживаемости пациентов после выполнения им двойной аутоотрансплантации достоверно превышали таковые в группе пациентов с однократной аутоотрансплантацией. Так, 6-летняя бессобытийная выживаемость больных составляла 28 против 19 % ( $p = 0,03$ ), а 6-летняя общая выживаемость — 46 против 26 % ( $p = 0,02$ ).

В то же время два других рандомизированных исследования, посвященных сравнению эффективности однократной и двойной аутоотрансплантации, не смогли подтвердить существенных различий в выживаемости больных [13]. Возможно, это связано с непродолжительным периодом наблюдения, медиана которого не превышала 27–30 мес. Тем не менее благодаря результатам этих трех больших рандомизированных исследований удалось заключить, что двойная аутоотрансплантация, во-первых, выполняема у пациентов с ММ (была применена 78 % больным с вновь диагностированным заболеванием), во-вторых, безопас-

на (связанная с лечением летальность не превышала 3 %), в-третьих, может способствовать увеличению продолжительности бессобытийной и общей выживаемости больных.

#### Поддерживающая терапия

Новые программы терапии с использованием талидомида, бортезомиба, леналидомида, а также высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток позволяют улучшить результаты лечения больных множественной миеломой.

Однако средняя длительность ремиссии даже с использованием современных программ терапии у большинства больных множественной миеломой не превышает 3 лет.

Таким образом, разработка эффективных программ поддерживающей терапии, особенно после высокодозной химиотерапии, является одной из важнейших задач в лечении данной группы пациентов. Роль поддерживающего лечения (после того, как с помощью только химиотерапии или с помощью химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток удалось достичь стабилизации) пока не ясна. Информации о поддерживающем лечении по-прежнему нет, за исключением данных об интерфероне. Продолжать стандартную химиотерапию после достижения стабилизации не имеет смысла [14].

Несколько рандомизированных исследований показали, что поддерживающая терапия алкилирующими агентами не удлиняла общую выживаемость [15].

В исследованиях, посвященных поддерживаемому лечению, изучали несколько препаратов: интерферон, глюкокортикоиды и новые препараты — талидомид, и его аналоги, бортезомиб.

Ретроспективное исследование «случай — контроль», основанное на данных регистра Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, выявило значительное увеличение безрецидивного периода и выживаемости среди больных, получавших поддерживающее лечение интерфероном после высокодозной химиотерапии. Однако это исследование не было рандомизированным, поэтому велика вероятность погрешностей, обусловленных отбором больных [16].

Рандомизированное исследование Марсденского Королевского госпиталя, в котором интерферон назначали 85 больным после ауто-трансплантации стволовых клеток, вначале выявило увеличение безрецидивного периода и выживаемости, но спустя длительное время разница между группами стерлась [16]. В ходе метаанализа были изучены данные 12 испытаний, в которых 1543 участникам интерферон назначали после индукционной химиотерапии, и результаты 12 других испытаний, в которых 2469 участникам интерферон назначали одновре-

менно с индукционной химиотерапией (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 2001). Интерферон, назначенный совместно с индукционной терапией, многим больным продолжали вводить и в качестве поддерживающего лечения. У больных, получавших только поддерживающее лечение интерфероном, безрецидивный период был значительно больше ( $P = 0,00001$ ); медиана безрецидивного периода выросла приблизительно на 6 мес., медиана выживаемости — на 7 мес. При анализе данных всех 24 испытаний увеличение медианы выживаемости при лечении интерфероном составило только 4 мес.

Высокодозное лечение при ММ все же не предотвращает развитие рецидивов. С целью контроля минимальной остаточной болезни для поддержания ремиссии после высокодозной терапии назначается  $\alpha$ -интерферон. Cunningham D. и соавт. показали, что назначение  $\alpha$ -интерферона в дозе 3 млн. МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю удлиняет медиану безрецидивной выживаемости до 42 мес. по сравнению с 27 мес. в контрольной группе без лечения. Bjorkstrand B. с соавт. в ретроспективном анализе показали, что назначение  $\alpha$ -интерферона после высокодозной терапии увеличивает не только безрецидивную выживаемость на 9 мес., но и почти на 2,5 года общую выживаемость.

Высокие результаты при поддерживающей терапии интерфероном показаны в исследовании European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. В ретроспективном исследовании было включено около 900 пациентов, более 50 % пациентов получали интерферон. Общая выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, получающих интерферон (78 vs 47 мес.;  $P = 0,007$ ). Парадоксально, но группа пациентов с частичным ответом имели лучшие показатели общей выживаемости, чем пациенты с полной ремиссией (97 vs 46 мес. интерферон vs без интерферона; ( $P = 0,03$ ) в отличии с полной ремиссией (64 vs 51 мес.;  $P = 0,1$ ).

Дозы интерферона в приведенных исследованиях были разными; по-видимому, повышать их более чем до 3 МЕ/м<sup>2</sup> п/к 3 раза в неделю нет смысла. Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена.

Проведено только одно исследование поддерживающей монотерапии глюкокортикоидами, сравнивали эффективность преднизона у больных с множественной миеломой после успешной индукционной терапии по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) плюс преднизолон в сочетании с хинином или без него. Преднизолон назначали внутрь 3 раза в неделю в двух разных дозах — 10 и 50 мг. Безрецидивный период (14 против 5 мес.) и выживаемость (37 против 26 мес.) заметнее увеличивались на фоне дозы 50 мг (фармакологической) по сравнению с дозой 10 мг (физиологи-

ческой) [17]. Медиана ремиссии была, таким образом, короткой в обеих группах, как и следовало ожидать при использовании VAD без последующей высокодозной химиотерапии.

Alexanian et al. (2000) отобрали больных с химиочувствительной опухолью для поддерживающей терапии интерфероном или пульс терапии дексаметазоном, 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 4 суток, каждый месяц. Лечение проводили до возникновения рецидива. Обе схемы обеспечивали одинаковую продолжительность ремиссии и выживаемость.

Глюкокортикоиды могут оказаться эффективным средством поддерживающей терапии, однако рекомендовать их применение на основании имеющихся данных пока нельзя.

В настоящее время изучается применение для поддерживающего лечения в фазе стабилизации, достигнутой с помощью химиотерапии или трансплантации стволовых клеток, нескольких новых препаратов, включая талидомид, леналидомид и бортезомиб [18].

Пока данных об их эффективности недостаточно, хотя предварительные результаты указывают на удлинение ремиссии. Доза талидомида для поддерживающего лечения не определена. Недостаток данных пока не позволяет рекомендовать для поддерживающей терапии талидомид, его аналоги или бортезомиб, за исключением тех случаев, когда лечение проводится в рамках клинических испытаний.

Аналог талидомида — леналидомид по активности, видимо, не уступает своему предшественнику [19]. В настоящее время изучается комбинированная терапия этими препаратами. Снижается ли риск тромбозоблических осложнений при лечении аналогами талидомида по сравнению с самим талидомидом, пока неясно.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности и побочных эффектов этих препа-

ратов, а также качества жизни больных, получающих такое лечение.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бессмельцев, С. С. Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы / С. С. Бессмельцев // Медико-фармацевтический форум (29 окт. – 2 нояб.): тез. докл. — М., 2002. — С. 36–37.
2. Blokhin, N. [et al.] // Ann NY Acad Sci. — 1958. — Vol. 68. — P. 1128–1132
3. Cancer Chemother.Rep. — 1962. — Vol. 21. — P. 87–99.
4. Bergsagel, D. E. Some unusual manifestations of plasma cell neoplasma / D. E. Bergsagel, P. W. Pruzanski // Neoplastic disease of the Blood / Ed. P. H. Wiernik. — N.-Y., 1985. — P. 553–573.
5. A methodological evaluation of 15 controlled clinical trials in myelomatosis / H. S. Birgens [et al.] // Scand. J. Haematol. — 1985. — Vol. 35. — P. 26–34.
6. Peptichemio, vincristine, prednisone induction treatment in multiple myeloma / G. Merlini [et al.] // Tumori. — 1985. — Vol. 71. — P. 581–588.
7. Treatment of multiple myeloma in old patients / I. P. Palva [et al.] // Eur. J. Haematol. — 1989. — Vol. 43. — P. 328–331.
8. Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple myeloma / A. Riccardi [et al.] // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70. — P. 1203–1210.
9. Westin, J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma / J. Westin // Pathol. Biol. (Paris). — 1999. — Vol. 47. — P. 169–171.
10. The therapeutic efficacy of VBCMP-M2 protocol in multiple myeloma / M. D. Colovic [et al.] // Haematologica (Budap). — 1994. — Vol. 26. — P. 91–96.
11. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon in patients with multiple myeloma / M. M. Oken [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1996. — Vol. 20. — P. 447–452.
12. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479 / M. M. Oken [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1561–1567.
13. McElwain, T. J. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma / T. J. McElwain, R. L. Powles. — Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 822–824.
14. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan / P. J. Selby [et al.] // Br J Haematol. — 1987. — Vol. 66. — P. 55–62.
15. Barlogie, B. [et al.] // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 869–872.
16. Attal, M. [et al.] // N. Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.
17. Child, J. A. [et al.] // Ibid. — 2003. — Vol. 348. — P. 1875–1883.
18. Blade, J. [et al.] // Ibid. — 2001. — Vol. 98. — P. 815a.
19. Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma / M. Attal [et al.] // N Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.

Поступила 07.09.2009

УДК 616.132.-002-085

## ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть I)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В 4 частях обзора представлена информация о современной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

## THE ACUTE CORONARY SYNDROME: THE POSSIBILITY OF THE MODERN THERAPY (REFERENCES REVIEW. PART I)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardiac Dispensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in the four parts of this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.

**ОКС** — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Включает в себя ИМ с подъемом ST (ИМпST), ИМ без подъема ST (ИМбпST), ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС [1, 2].

Термин ОКС введен в клиническую практику ввиду необходимости проведения ранней активной медикаментозной терапии, не дожидаясь установления окончательного клинического диагноза. Этим термином объединяют такие клинические состояния, как ИМ и НС, которые являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии (КА) и развитием последующих дистальных тромбоэмболий [1, 2].

Для оптимизации принятия своевременных решений по поводу терапии пациентов с ОКС принято подразделять на 2 основные формы — с элевацией или депрессией сегмента ST на ЭКГ.

**ОКСпST.** Это больные с наличием боли или других неприятных ощущений (дискомфорта) в грудной клетке и стойкими подъемами сегмента ST или «новой» (впервые возникшей или предположительно впервые возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ [2].

**ОКСпбST.** Больные с наличием боли в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST. В данной ситуации наблюдаются стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия зубца T на ЭКГ [1].

### Лечение ОКС

#### 1. Обезболивание

Первостепенная задача лечения пациента с ИМ — быстрое и полное купирование болевого синдрома ввиду выраженной активации симпатической активности и мучительного субъективного состояния больного.

Чаще всего пациенты, имеющие в анамнезе стабильную стенокардию (СС), принимают неоднократно короткодействующие нитраты. При сохранении болевого синдрома более 20 минут и безуспешности использования нитратов (чаще 3-кратного использования) необходимо внутривенное введение наркотических анальгетиков [1, 2, 3].

Помимо выраженного анальгезирующего эффекта морфин способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен,

что особенно важно при отеке легких. Ни в одном из рандомизированных исследований не определен уникальный вклад морфина в снижение внутрибольничной летальности и смертности в целом [4].

Уменьшению болевого синдрома также способствуют восстановление проходимости КА, кровоснабжающей зону ИМ, устранение гипоксемии, использование нитратов и  $\beta$ -адреноблокаторов [5, 6].

#### 2. Кислородотерапия

Кислород ( $O_2$ ) применяется для лечения ИМ и ОКС в течение 100 лет. Теоретическим обоснованием для этого в течение длительного периода являлось увеличение доставки  $O_2$  к ишемизированному миокарду, которое уменьшало площадь ИМ и улучшало клинические исходы. Подтверждением данной тактики явились предшествующие экспериментальные исследования, свидетельствующие о снижении зоны некроза при моделировании ИМ и увеличении выживаемости подопытных животных [7]. Пациенты с цианозом, дыхательной недостаточностью или другими признаками высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) должны получать  $O_2$  в остром периоде заболевания. Кислородотерапия показана при артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови  $O_2 < 90\%$ ), сохраняющейся ишемии миокарда, явном застое в легких через носовые катетеры со скоростью 2–8 мл/мин [8].

#### 3. Статины

Атеросклероз — одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Применение статинов по праву должно находиться в основном ряду лекарственных средств, учитывая этиологию ишемической болезни сердца (ИБС). Данные последних исследований показали необходимость использования статинов, учитывая также их «ценный» плейотропный эффект в первые часы-дни острого периода ИМ [9–17].

Об эффективности статинов в коррекции дислипидемических состояний убедительно свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, в которых показано снижение частоты ишемических поражений миокарда на 25–60 %, риска смерти на 30 % [14, 18]. Благоприятное воздействие статинов на клинические конечные точки было получено как у больных ИБС (исследования 4S [19], LIPID [20], CARE [22]), так и лиц без признаков ССЗ (исследования AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS [21, 22]). При этом современные рекомендации предписывают применение статинов не только у лиц с выраженной дислипидемией (ДЛП), но и при относительно невысоком уровне холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Кроме основного липидснижающего действия статинов свойственны так называемые нелипидные, или плейотропные эффекты, оказывающие положительное влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза [23]. На фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы улучшается функция эндотелия [24], отмечается уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов [25] и С-реактивного белка, что может уменьшать активность воспаления на поверхности атеросклеротических бляшек. Важным фактором стабилизации последних считается снижение количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ, а также тканевого фактора, подавление накопления эфиров ХС в макрофагах и образование пенистых клеток [25]. Суммарное влияние статинов на частоту развития ССО при ИБС и ее эквивалентах связывают с торможением процесса атеросклероза в КА, что продемонстрировано в «классических исследованиях» с достижением регресса атеросклеротической бляшки [26].

#### **4. Антиишемические препараты**

Эти препараты уменьшают потребление  $O_2$  миокардом (снижая ЧСС, АД, подавляя сократимость ЛЖ) или вызывают вазодилатацию:

##### **• нитраты**

Нитраты уменьшают потребность миокарда в  $O_2$ , усиливая в то же время снабжение миокарда  $O_2$ . Являясь эндотелийнезависимым вазодилататором, они оказывают воздействие как на периферические, так и на коронарные сосуды, снижая преднагрузку, напряжение стенок желудочка, обуславливающее потребность миокарда в  $O_2$  [27].

Менее выраженное воздействие на артериальное кровообращение заключается в понижении систолического напряжения стенки желудочка (постнагрузки), что способствует дальнейшему снижению потребности в  $O_2$ .

Нитроглицерин (НТГ) расширяет нормальные и атеросклеротические измененные эпикардальные КА, способствует расширению крупных КА, а также коллатеральному кровотоку и перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные области. Следует учитывать, что применение нитратов при НС основывается на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые обосновывали бы оптимальные дозировки и длительность применения НТГ, отсутствуют. Эффект использования нитратов не был доказан в крупных рандомизированных исследованиях ISIS-4, GISSI-3 [27, 28]. Однако при сохраняющейся ишемии миокарда (повторные ангинозные приступы), артериальной гипертензии (АГ) или застойной сердечной недостаточности (СН) инфузию нитратов продолжают до 24–48 ч и более.

Таким образом, в основе доводов в пользу использования НТГ при НС/ИМпбСТ лежат патофизиологические принципы и распространенные, хотя и неконтролируемые клинические наблюдения [27].

##### **• $\beta$ -адреноблокаторы**

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов в остром периоде ИМпбСТ за счет снижения потребности миокарда в  $O_2$  и улучшения коронарного кровотока способствуют уменьшению ишемии миокарда, ограничению размеров ишемического поражения и, как следствие, достоверно уменьшают летальность, частоту повторного ИМ, угрожающих жизни нарушений ритма, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ), а по некоторым данным и частоту разрывов сердца, особенно на фоне тахикардии или АГ. Эффект  $\beta$ -адреноблокаторов отмечен при любом варианте лечения ИМ, причем чем раньше начата терапия, тем быстрее проявляется их действие. В/венный путь предпочтителен у пациентов с АГ, сохраняющейся ишемией. При этом ЧСС не должна быть ниже 44–46 ударов в 1 мин в ночные часы в покое [5, 6, 29, 30–33].

При НС/ИМпбСТ ингибция  $\beta$ -адренорецепторов приводит к уменьшению работы сердца и потребности миокарда в  $O_2$ , увеличению продолжительности диастолы, от которой зависит антеградный (прямой) и коллатеральный кровоток.

При мета-анализе 28 исследований (в дотромболитический период) с внутривенным введением  $\beta$ -адреноблокаторов было установлено значительное уменьшение смертности в течение 7 дней с 4,3 до 3,7 %, что соответствовало сохранению 6 жизней на каждые 1000 пациентов, получавших лечение [33a].

Поэтому исследователями [1, 2] рекомендуется исходное пероральное введение  $\beta$ -адреноблокаторов в течение первых 24 часов в отсутствие противопоказаний.

Мета-анализ 82 рандомизированных исследований предоставил убедительные доказательства эффективности длительного применения  $\beta$ -адреноблокаторов после выписки из стационара с целью снижения заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших острый ИМ [30].

В совокупности результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы должны использоваться всеми пациентами, перенесшими острый ИМ и не имеющими противопоказаний [22].

##### **• блокаторы кальциевых каналов (БКК)**

БКК уменьшают ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы клеточных мембран, что ингибирует сократимость как миокарда, так и гладкомышечной ткани сосудов; некоторые из них также замедляют атрио-вентрикулярную (АВ)-проводимость и подавляют формирование импульсов синусового узла. Дейст-

вующие вещества этого класса варьируют по степени, в которой они вызывают вазодилатацию, сниженную сократимость миокарда, АВ-блокаду и замедление активности синусового узла [34].

Мета-анализы влияния БКК на смертность и развитие нефатальных ИМ при НС показали, что этот класс препаратов не предотвращает развитие острого ИМ и не снижает смертность. Более того, анализ данных некоторых несравнительных исследований показал, что применение коротко действующего нифедипина может быть связано с увеличением смертности [35, 36]. Использование препаратов этой группы скорее ухудшает исходы заболевания, поэтому использование их не рекомендуется [2].

### **5. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)**

Данная группа препаратов обладает широким спектром действия, существенно уменьшает летальность и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у больных с ИМ и систолической дисфункцией ЛЖ [37].

ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной сократительной способностью ЛЖ (фракция выброса (ФВ)  $\leq 40\%$ ), симптомами СН, сахарного диабета (СД), у многих пациентов с хронической ИБС высокого риска, включая больных с нормальной ФВ [38]. Вместе с тем они улучшают прогноз и у больных без клинически значимого уменьшения ФВ. Положительное влияние на снижение смертности отмечается с самого начала ИМ и увеличивается при продолжении использования иАПФ [39]. Наиболее убедительные доказательства были получены в тех РКИ, в которых иАПФ назначались больным с явной или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ. Это исследование SAVE, AIRE, TRACE [38, 40].

По сводным данным этих исследований, у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ применение иАПФ позволяет снизить общую смертность на 25 %, риск развития повторного ИМ — на 16 %, частоту регоспитализаций в связи с СН — на 27 % [41]. В 4 наиболее распространенных исследованиях — ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, SMILE-1 иАПФ назначались с малых доз внутрь [42]. В исследовании ISIS-4 отмечалось снижение смертности на 7 % при терапии каптоприлом [27], в GISSI-3 — у 19394 пациентов с применением лизиноприла — отмечено снижение смертности на 32 % у больных СД [43].

Раннее применение иАПФ при ИМ полезнее у больных в возрасте 55–64 года, независимо от пола, снижает смертность на 14 % у больных с передним ИМ, не зависит от проведения тромболитической терапии (ТЛТ). Абсолютная польза от ранней терапии иАПФ была больше у больных с тахикардией (более 100 уд./мин) при поступлении

(23 спасенных жизни), с признаками СН или классом тяжести более I по классификации Киллипа (14 предотвращенных смертей), при повторном ИМ (8,9 спасенных жизней), СД (17 жизней) и АГ (9 жизней) в анамнезе. По данным мета-анализа вышеприведенных исследований [37], из всех предотвращенных за 30 дней случаев смерти 40 % приходилось на 0–1 дни острого ИМ, 45 % — на 2–7 дни, 15 % — на 3–30 день.

Таким образом, на основании вышеуказанных исследований достигнуто согласие по поводу назначения иАПФ в первые 24 часа при отсутствии противопоказаний [44, 45].

### **• блокаторы рецепторов ангиотензина II**

Группа препаратов, сравнимая с эффектами иАПФ (валсартан, кандесартан), используется при непереносимости последних. В программе CHARМ лечение кандесартаном пациентов с ХСН (50 % после ИМ) позволило выявить снижение частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций с СН, независимо от ФВ или исходного лечения [46].

Комбинация валсартана и каптоприла увеличивала частоту неблагоприятных событий и ухудшала показатели выживаемости [46].

### **6. Антагонисты альдостерона**

В исследовании EPHESUS селективный блокатор альдостероновых рецепторов эплеренон, применявшийся у пациентов с ИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ либо СН, СД, снижал заболеваемость и смертность [47]. Эти данные дополняют результаты более раннего исследования RALES, в котором блокада альдостероновых рецепторов спиронолактоном уменьшала заболеваемость и смертность среди пациентов с выраженной СН, у 50% из которых заболевание было вызвано ишемическими изменениями [48].

### **7. Другие виды антиишемической терапии**

В последнее время обсуждается возможность использования других методов, позволяющих облегчить проявления ишемии, такие как стимуляция спинного мозга, пролонгированная контрпульсация [49].

При НС/ИМбпST рассматривается вопрос использования никорандила, открывающего  $K_{\text{атр}}$ -каналы и обладающего гемодинамическими и кардиопротективными эффектами. Препаратом, требующим дальнейших пилотных исследований, является ранолазин, который обладает антиангинальным действием без снижения ЧСС или артериального давления (АД). Эффект препарата, возможно, связан с воздействием на ионные каналы и схож с эффектом применения амиодарона. Однако эффективность его использования при НС/ИМбпST не доказана [50].

### **8. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК)**

Опыт использования ВАБК достаточно большой. В проспективном регистре 22 663 пациентов,

подвергшихся ВАБК, у 5495 из которых был острый ИМ, введение баллона для ВАБК пациентам с ИМ преимущественно осуществлялось при кардиогенном шоке (КШ), для гемодинамической поддержки во время катетеризации и чрезкожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), перед хирургическим вмешательством высокого риска, при механических осложнениях ИМ или при рефрактерной НС после ИМ. Введение баллона было успешным у 97,7 % пациентов, а наиболее тяжелые осложнения возникли у 2,7 % пациентов после использования ВАБК в течение 3 суток [51, 52]. Современные исследования показали, что применение ВАБК необходимо и полезно у пациентов с возвратной ишемией, не купируемой медикаментозной терапией, при нестабильной гемодинамике, пока не станет возможной процедура коронароангиографии (КАГ) или реваскуляризации [1, 2, 22].

### **9. Применение анальгетиков**

Прием ингибиторов циклооксигеназы-2 и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) должен быть прекращен ввиду повышенного риска развития ССО у данной категории пациентов [53]. Вторичный анализ данных EXTRACT TIMI-25 продемонстрировал повышенный риск смерти, повторного ИМ и шока у пациентов, принимавших НПВС в течение 7 дней после госпитализации [54].

### **10. Профилактика ФЖ, метаболическая терапия**

Целесообразно поддерживать концентрацию калия в крови  $> 4$  ммоль/л, магния  $> 1$  ммоль/л. Нарушение содержания электролитов в крови, в частности, снижение концентрации калия при ИМпСТ наблюдается настолько часто, что в/в инфузия препаратов солей калия — почти универсальное мероприятие в начальном периоде заболевания. Введение «поляризующих смесей», содержащих в высокой концентрации глюкозу, калий и большие дозы инсулина, не оправдали себя, как и применение антиоксидантов. В первые 24–48 часов ИМпСТ повышенный уровень глюкозы следует нормализовать с помощью в/в инфузии инсулина, особенно у больных с осложненным течением заболевания. В последующем можно индивидуализировать лечение, подбирая сочетание инсулина, его аналогов и гипогликемических препаратов для приема внутрь, обеспечивающее наилучший контроль гликемии. Эффективным является сочетание использования инсулина и метформина [1, 2, 3, 22].

### **11. Антитромботические и антитромбоцитарные препараты**

Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикоронарному тромбозу. Тромб состоит из фибрина и тромбоцитов. Соответственно, уменьшают тромбообразование ингибиторы тромбина — прямые (гирудин), или непрямые (неф-

ракционированный гепарин (НФГ), или низкомолекулярные гепарины (НМГ)); и антитромбоцитарные агенты (аспирин (АСК), тиенопиридины, блокаторы гликопротеиновых П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> рецепторов тромбоцитов).

#### **• нефракционированный гепарин**

НФГ оказывает антикоагулянтный эффект, ускоряя действие циркулирующего антитромбина-протеолитического фермента, который инактивирует фактор Па (тромбин), фактор IXa и фактор Xa. Он предотвращает рост тромба, но не лизирует существующие тромбы [55, 56].

Опубликованы данные рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением НФГ [57]. В одних исследованиях сравнивали сочетание АСК и гепарина с изолированным применением АСК. В группах применения НФГ отмечено снижение смертности и частоты развития ИМ за первую неделю лечения на 54 % ( $p = 0,016$ ). В подобных исследованиях с использованием НФГ либо НМГ снижение смертности достигло 63 % [58].

Проведенные мета-анализы (3 рандомизированных исследования) показали эффективность сочетания АСК и НФГ со снижением риска смерти и развития ИМ в первые 5 суток на 56 % ( $p = 0,03$ ) [59]. Во втором мета-анализе, который охватил 6 исследований, анализ исходов определялся интервалом от 2 до 12 недель от начала заболевания, относительный риск (ОР) смерти и повторно ИМ был снижен на 33 % ( $p = 0,06$ ) [60].

НФГ имеет важные фармакокинетические ограничения, которые относятся к его неспецифическому связыванию с белками и клетками, что проявляется в его низкой биодоступности, особенно при низких дозах, и выраженной вариабельности реакции пациентов на антикоагуляцию [61]. Поэтому антикоагулянтный эффект гепарина нуждается в мониторинге с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — теста, который чувствителен к ингибирующему воздействию НФГ на тромбин (фактор 2a), фактор Xa и фактор IXa. Рекомендованный режим с учетом массы тела представляет собой первоначальный болюс 60 Ед/кг (максимум 4000 Ед) и первоначальную инфузию 12 Ед/кг/ч (максимум 1000 Ед/ч). Таким образом, использование НФГ имеет свои определенные трудности более сложным прогнозом эффективности вводимой дозы, связывания препарата с белками плазмы крови [62], что требует постоянной корректировки дозы после 6-часовых измерений АЧТВ. Инфузия НФГ продолжается до тех пор, пока АЧТВ не станет отражать терапевтический уровень. Если 2 последовательно измеренных значения АЧТВ покажут, что они находятся в терапевтических диапазонах, можно перейти к измерениям через каждые 24 ч и при необходимости проводить корректировку дозы [1, 2, 22].

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Stable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction — 2002: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 1893–1900.
2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E. M. Antman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 211.
3. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention — Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 156–175.
4. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative / T. J. Meine [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 1043–1049.
5. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the CUSTO-I experience Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries / M. Pfisterer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 634–640.
6. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial / P. A. Poole-Wilson [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 7–13.
7. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: Systematic review / M. Wijesinghe [et al.] // *Heart*. — 2009. — Vol. 95. — P. 198–202.
8. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1–157.
9. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial / J. A. de Lemos [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 1307–1316.
10. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial / S. Nissen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1071–1080.
11. Effects of Atorvastatine on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Trial / G. G. Schwartz [et al.] // *J.A.M.A.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1711–1718.
12. Heart Protection Collaborative Group MRC/BNF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individual: a randomized placebo-controlled trial / *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 7–22.
13. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 227–239.
14. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1495–1504.
15. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy / C. P. Cannon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 438–445.
16. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1349–1357.
17. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality / J. B. Muhlestein [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 257–261.
18. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs. Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial / T. R. Pedersen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2005. — Vol. 294. — P. 2437–2445.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 1383–1389.
20. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1349–1357.
21. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) / A. M. Gotto [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 477–484.
22. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, П. Г. Оганов. — М.: Геотар-Медиа, 2007. — 1232 с.
23. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction // *J.A.M.A.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1643–1650.
24. Benefits of Lipid Lowering on Vascular Reactivity in Patients with Coronary Artery Disease and Average Cholesterol Levels: A Mechanism for Reduction Clinical Events? / J. D. Cohen [et al.] // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139. — P. 734–738.
25. Effect of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Briel [et al.] // *J.A.M.A.* — 2006. — Vol. — 295. — P. 2046–2056.
26. For the Asteroid Investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy in Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial / T. J. Nissen [et al.] // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 1556–1565.
27. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58050 patients with myocardial infarction // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 669–685.
28. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 669–685.
29. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study / L. K. Newby [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1832–1837.
30. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis / N. Freemantle [et al.] // *B.M.J.* — 1999. — Vol. 32. — P. 634–640.
31. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial / H. J. Dargie // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 1385–1390.
32. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial / Z. M. Chen [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1622–1632.
33. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport trials / K. Ellis [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 299–305.
- 33a. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials / S. Yusuf [et al.] // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11, № 4. — P. 61–73.
34. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone / J.F. Hansen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 738–741.
35. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Trombolysis / W. E. Boden [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1751–1756.
36. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies / S. Yusuf [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1295–1297.
37. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 2202–2212.
38. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction:

- follow-up to 12 years / P. Buch [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 145–152.
39. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
40. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patient / M. D. Flather [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1575–1581.
41. The BARI Investigators Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 1122–1129.
42. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 study / Z. Zuanetti [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 4239–4245.
43. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review / K. K. Teo [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1037–1043.
44. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. R. Dagenais [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 581–588.
45. Fox, K. M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 782–788.
46. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program / M. A. Pfeffer [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 759–766.
47. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1309–1321.
48. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt [et al.] // Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709–717.
49. The Working Group on Neurocardiology Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris / I. A. Ten Vaarwerk [et al.] // Heart. — 1999. — Vol. 82. — P. 82–88.
50. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial / D. A. Morrow [et al.] // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1775–1783.
51. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation / Jr. Holmes [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2067–2073.
52. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry / G. W. Stone [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1940–1945.
53. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials / P. M. Kearney [et al.] // B.M.J. — 2006. — Vol. 332. — P. 1302–1308.
54. For the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.
55. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) / W. Klein [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 61–68.
56. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial / S. Yusuf [et al.] // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1519–1530.
57. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction / E. M. Antman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.
58. Antithrombotics Trialists Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // B.M.J. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–86.
59. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial Circulation / M. Cohen [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 89. — P. 81–88.
60. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators / R. C. Becker [et al.] // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 137. — P. 59–71.
61. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease / E. M. Ohman [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. — 2005. — Vol. 19. — P. 11–19.
62. Hirsh, J. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Hirsh, R. Raschke // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 188–203.

Поступила 04.09.2009

УДК 616.28 – 002.828

## ОТОМИКОЗ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

Е. С. Ядченко, В. П. Ситников, И. Д. Шляга

Гомельский государственный медицинский университет

Данная работа представляет собой обзор литературы, посвященной проблемам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения микотического поражения наружного и среднего уха с современных позиций.

**Ключевые слова:** отомикоз, клиника, диагностика, микотическое лечение.

## OTOMYCOSIS OF THE EXTERNAL AND THE MIDDLE EAR: CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENTS (REFERENCES REVIEW)

E. S. Yadchenko, V. P. Sitnicov, I. D. Schlyaga

Gomel State Medical University

In article the review of modern representations dedicated problems etyopathogenesis, clinic, diagnostics and treatment mycotic affection external and middle ear.

**Key words:** otomycosis, clinic, diagnostics, antimycotics treatment.

Инфекционные заболевания человека, вызываемые грибами, носят общее название «микозы». Этиология, патогенез и клинические проявления микозов чрезвычайно разнообразны [1]. С грибковыми инфекциями — микозами цивилизация познакомилась в глубокой древности. Молочница была описана Гипократом и Галеном в античные времена [2]. Первые наблюдения отдельных случаев грибкового поражения кожи наружного слухового прохода были отмечены еще в середине XIX в., а описал первый случай в литературе Н. В. Мауег в 1844 г. Вскоре появились сообщения о клинических наблюдениях отомикоза и других исследователей (Rasini, 1851; Cramer A, 1859; Bezold F., 1870). Во всех наблюдениях возбудителями отомикоза были грибы рода *Aspergillus*, и речь шла о микотическом поражении наружного слухового прохода. Более полная характеристика этого заболевания приведена в работе Р. Р. Вредена (1867). Микотическое заболевание уха им было названо «аспергилловый мирингомикоз» [3]. Первое сообщение о грибковом поражении послеоперационной полости среднего уха принадлежит Cavadas (1930). Послеоперационный микоз уха описал Лев Н. А. (1966). Этому автору принадлежит наиболее полное описание грибкового поражения послеоперационной полости среднего уха. За последние годы в литературе появляются сообщения о том, что после saniрующих и слухоулучшающих операций у пациентов наблюдается упорное гноетечение из уха, плохое заживление послеоперационной полости, мокнутие пластического лоскута, вызванные различного рода плесневыми и дрожжеподобными грибами. На рубеже XIX–XX веков были описаны почти все основные микозы человека и их возбудители [2]. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, к 1995 году микозами различной локализации страдало 20 % населения планеты, а к началу XXI века этот показатель, по некоторым данным, возрос вдвое [1, 4].

Существенный рост удельного веса грибковых поражений обусловлен значительным увеличением факторов риска их развития. Возникновению и развитию микозов, в том числе в области уха способствуют различные факторы, среди которых наиболее важными являются иммунодефицитные состояния (особенно СПИД) и злокачественные заболевания, а также ятрогенные причины (иммуносупрессивное, цитостатическое лечение, длительная антибиотикотерапия, операции по трансплантации органов и тканей) [1, 2, 5, 6]. Отдельные сообщения указывают на нарастание скорости роста патогенных и антигенных свойств *Candida albicans* под влиянием кортикостероидов (Кудрявская В. М., 1985; Быков В. Л., 1990). Имеет

значение хроническое лучевое воздействие малых доз изотопов, возрастающее экологическое неблагополучие, усиливающее грибковую контаминацию внешней и внутренней среды [1]. Длительное пребывание в сырых помещениях также способствует развитию микотической инфекции (Васильева Е. И., Соколова В. И., 2003). Среди факторов риска развития кандидозного поражения различных органов выделяют и несбалансированное питание с дефицитом в пищевом рационе белков, витаминов. В эксперименте на животных показано, что недостаточное поступление белка в организм сопровождается снижением фагоцитарной и бактериальной активности макрофагального звена иммунной системы, незавершенным фагоцитозом и повышением проницаемости слизистых оболочек для грибов рода *Candida* (Златкина А. Р. и др., 2001; Redmod H. P., 1991).

Проблема выявления и лечения микозов в оториноларингологии приобретает большое значение не только из-за их все более широкого распространения. Это связано с тем, что грибковые поражения верхних дыхательных путей и уха протекают тяжелее, чем другие воспалительные процессы данной локализации и могут явиться первичным очагом висцерального микоза или стать причиной сепсиса, особенно в детском возрасте [5–8]. Рост заболеваемости микозами, инфицирование и суперинфицирование грибами нередко способствуют переходу острых процессов в хронические, возникновению рецидивов и более тяжелому течению заболевания. Запоздавшая диагностика и нерациональное лечение может привести к генерализации грибковой инфекции, протекающей особенно тяжело [5].

Отомикоз — грибковое заболевание, при котором на коже ушной раковины, стенках наружного слухового прохода, барабанной перепонке, в барабанной или послеоперационной полости среднего уха развиваются плесневые и дрожжеподобные грибы [7].

На основании обобщенных литературных данных было установлено, что частота отомикоза в странах с умеренным климатом составляет у взрослого населения от 10 % (Р. Н. Реброва, 1970) до 37,8 % (С. А. Павленко, 1989); а в детском возрасте — от 15 % (Е. В. Пронина, 1996) до 26,3 % (Н. Д. Челидзе, 1984) среди прочих воспалительных заболеваний уха. Отомикоз встречается во всех странах мира. В России наиболее полная характеристика отомикоза представлена в монографии В. Я. Кунельской [3]. В. Я. Кунельская (1989) и Н. Д. Челидзе (1984) показали, что в России частота грибкового поражения достигает 26–27 % среди всех отитов у детей и 18 % — у взрослых. По данным Московского НИИ уха, горла и но-

са это заболевание встречается в 50 % всех диагностируемых случаев микозов ЛОР-органов [6, 9, 10]. Отомикоз можно наблюдать в любом возрасте, однако наиболее часто он встречается у людей трудоспособного возраста. По данным литературы, нет прямой связи между частотой возникновения отомикоза и социальным статусом или родом деятельности человека. Не отмечено также и половой предрасположенности к отомикозу, хотя *Candida albicans* чаще встречается у женщин [11].

Возбудители микотических инфекций могут быть условно подразделены на ряд групп: грибы с «истинным» паразитарным диморфизмом и условно-патогенные дрожжеподобные и плесневые грибы — возбудители «оппортунистических» инфекций — наиболее многочисленная группа микозов [1, 2, 12]. Большинство из них являются представителями естественной биоты кожи и слизистых оболочек и могут существовать обособленно или в сочетании с бактериальной. Реализация их патогенного потенциала возможна только при нарушении защитных барьеров организма человека [2, 3, 12]. В настоящее время некоторые виды условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) по своей инвазивной активности, токсигенности и способности вызывать у ослабленных лиц контагиозные инфекции в виде вспышек приближаются к «истинным» возбудителям инфекционных заболеваний [12]. В Европейском регионе наибольшее число микозов ЛОР-органов вызывается грибами — «оппортунистами», которые обладают выраженной способностью к колонизации слизистых оболочек, могут вызывать местные воспалительные процессы, гранулематозные поражения, висцеральные и септические инфекции [1, 12]. Большинство исследователей придерживаются мнения, что отомикоз является следствием активации именно сапрофитной биоты, а не истинного инфицирования уха [11]. В восточно-европейской климатической зоне основными возбудителями отомикоза считаются плесневые *Aspergillus* и *Penicillium* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [1]. По данным различных авторов аспергиллез диагностируют в среднем в 61–65 % случаев (54–75,2 %), [10, 13–18], пенициллез — в 8–10 % [10, 18], кандидоз — в 24–29 % [4, 6, 9, 10, 18]. В отдельных случаях грибковое поражение уха вызывают грибы родов *Mucor*, *Alternaria*, *Kladosporium* и др. [4, 18]. По данным клинико-лабораторных исследований Г. Б. Шадрина (2007) установлено, что спецификой микотического поражения уха является наличие бактериальной биоты, встречающейся в 57 % случаев. По данным исследований В. Т. Пальчуна (2008), грибковая биота также высевалась из антрума в виде

грибково-бактериальных ассоциаций и не встречалась в виде монобиоты. Таким образом, у большинства пациентов автономный грибковый средний отит отмечается довольно редко.

При идентификации наиболее часто выявляют следующие виды грибов: *Aspergillus*: *A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*; *Penicillium notatum*; *Candida*: *C. albicans*; *C. Krusei* [1, 11]. Ведущая роль аспергиллеза в микотическом поражении наружного и среднего уха у взрослых связана с их широким распространением в природе. Грибы рода *Aspergillus* содержатся в любом гниющем органическом материале, почве, сене, испорченной пище, домашней пыли. Тубарный путь инфицирования среднего уха обусловлен благоприятными условиями в виде застойного секрета на слизистой оболочке носа и носоглотки, куда они попадают при вдохе аэрогенным путем [19].

Основной патогенеза микотического заболевания являются: адгезия грибов, колонизация, инвазивный рост. При тяжелых формах микоза следующими этапами оказываются генерализация процесса, проникновение возбудителя в кровь с диссеминацией и появлением вторичных очагов микозов в различных органах и тканях [1]. Микозы могут выступать своеобразными «маркерами» нарушения иммунитета, так как иммунодефицит является ключевым моментом в патогенезе грибковой инфекции [4, 12]. При этом адгезивная способность грибов различна у разных штаммов. В патогенезе отомикоза имеют значение самые разные факторы эндогенной и экзогенной природы, а частота грибкового поражения уха находится в прямой зависимости от условий жизнедеятельности грибов. Оптимальная температура для роста грибов от 25 до 37 °С, большинство из них обладают аэробным типом дыхания и развиваются в кислых средах (рН 6–6,5), поэтому для эффективного роста грибов нужна также определенная концентрация углекислого газа [2]. Данные условия возникают при воспалительных процессах в наружном слуховом проходе (нормальный уровень CO<sub>2</sub> в наружном слуховом проходе несколько ниже оптимального для роста грибов) и в неотимпанальной полости, когда длительный воспалительный процесс сопровождается повреждением эпителия и образованием воспалительного экссудата, который является хорошей питательной средой для активизации и развития грибов за счет содержания в нем белков и минеральных солей на фоне оптимальных условий [18, 19]. Также необходимым условием существования грибов служит наличие воды. Влажность, равная 70–80 %, выявляемая при экзематозных процессах, также способствует развитию микоза [4, 18]. В анатомическом от-

ношении наружный слуховой проход представляет собой кожное углубление, которое обуславливает сохранение в нем постоянного устойчивого микроклимата, что отводит в патогенезе заболевания ведущую роль местным факторам, при нарушении которых активизируется грибковая биота [19]. В развитии отомикозов также отмечена роль аллергического фона, патологии ЖКТ (нарушение микробиоценоза кишечника различной степени выраженности) и эндокринной системы, особенно сахарный диабет (в ушной сере накапливается глюкоза, что способствует активизации грибов) [1, 4, 5, 18].

В развитии микотических поражений слизистых оболочек основную роль играет нарушение равновесия между колонизацией и защитными факторами, противостоящими развитию инвазивного процесса [12]. Согласно данным О. К. Хмельницкого (1999), грибы рода *Candida* в просвете полостей самостоятельно не способны быть достаточной причиной болезни. Довольно часто грибковая инфекция сочетается с бактериальной и вирусной, и тогда в результате взаимного влияния создаются условия для их интеграции с формированием паразитоценоза. В тех случаях, когда подобная интегративная ассоциация не сопровождается инвазией гриба в слизистую оболочку, она рассматривается как кандидозоносительство, а обретение агрессивных свойств у грибов рода *Candida* связано как с угнетением защитных сил организма, так и с возникновением паразитоценоза. Как фактор вирулентности также рассматривают способность к быстрому образованию нитей псевдомицелия, которая наиболее выражена у *Candida albicans* [20]. В последующем происходит инвазия грибов в эпителий. Значительная роль в развитии воспалительного процесса отводится патогенным факторам грибов, к которым относятся ферменты (протеиназы, эластазы, гликозидазы и прочие) и эндотоксины. Данные вещества способны интенсивно подавлять активность антифунгальных соединений макроорганизма [20]. Кроме того, грибы обладают способностью нарушать механизмы иммунной защиты организма хозяина. У возбудителей кандидоза присутствуют антигенные компоненты, сходные по специфичности с антигенами тканей хозяина. Это не только затрудняет процесс формирования защитной иммунной реакции, но и может индуцировать возникновение аутоиммунных поражений [20]. Подавление иммунного ответа хозяина может осуществляться как посредством прямого угнетающего воздействия на размножение лимфоцитов и секрецию ими медиаторов, так и через активацию иммуноцитов – супрессоров.

Неспецифические механизмы антифунгальной резистентности макроорганизма пред-

ставлены биологическими барьерами — «пограничными тканями». Целостные, нормально функционирующие «пограничные» ткани (кожные и слизистые покровы) являются эффективным препятствием для проникновения грибов во внутреннюю среду [1, 12, 20]. Помимо этого имеется ряд соединений, циркулирующих в крови и секретируемых на поверхность кожи и слизистых оболочек, которые способны блокировать адгезию грибов к клеткам эпителия. К ним относятся: лизоцим, трансферрин и лактоферрин, церулоплазмин, белки острой фазы, маннозосвязывающий протеин, секреторные иммуноглобулины — антитела, относящиеся к sIgA, муцины и пр. Дефицит некоторых из этих факторов предрасполагает к развитию кандидоза [1, 12, 20]. Антифунгальные свойства кожи обусловлены также наличием представителей микробиоты — основных антагонистов грибов (колонизационный иммунитет). В случаях гибели нормальной микробиоты (например, в ходе антибактериальной терапии) происходит колонизация грибами «пограничных» тканей [4, 6, 12, 18]. Только при недостаточности этого «первичного» звена защиты в иммунную реакцию вовлекаются специфические факторы и механизмы, реализующие процессы формирования приобретенного иммунитета [12]. Проникновение гриба через названные барьеры во внутреннюю среду организма возможно либо после колонизации или при механическом нарушении барьеров (например, травматизация кожи наружного слухового прохода, чаще в результате неправильного его туалета) [18]. Установлено также, что микотическая инфекция часто встречается у пациентов, пользующихся слуховыми аппаратами, особенно теми, вкладыши которых закрывают наружный слуховой проход [21, 22, 23].

Симптоматика и течение отомикоза разнообразны. Клиническая картина обусловлена, в большинстве случаев, следующими факторами: видом гриба — возбудителя, локализацией патологического процесса, характером течения заболевания, наличием сопутствующей патологии [1, 6, 11]. По времени течения патологического процесса отомикозы можно разделить на острые — процесс купируется в пределах одного месяца, подострые — от 1 до 6 месяцев, хронические — более 6 месяцев. При хроническом отомикозе признаки общей интоксикации отсутствуют, характерна цикличность обострений процесса, постоянная тупая ноющая боль в ухе, мацерация кожи наружных слуховых проходов.

По локализации микотические поражения уха делятся на наружный отит, мирингит, микотическое поражение среднего уха, микоз послеоперационной полости среднего уха. Наружный грибковый отит встречается в 60–62,8 %

случаев всех отомикозов (в 48,8 % протекает остро), грибковый мирингит — в 1 %, грибковый средний отит — в 18 % (острый — 4,5 %, хронический — 95,5 % случаев), грибковый средний послеоперационный отит — в 18–22 % случаев [3, 4, 18, 24].

Основными жалобами больных с микотическими наружными отитами являются: наличие различных по характеру выделений, тупая ноющая боль в области наружного слухового прохода, образование корочек, пробок, зуд, чувство заложенности в ухе, снижение слуха. У ряда больных также могут быть жалобы на головную боль, повышение температуры, повышенную чувствительность ушной раковины и наружного слухового прохода. Наиболее частыми возбудителями наружного отита у взрослых являются плесневые грибы рода *Aspergillus* и *Penicillium*, а в детском возрасте — дрожжеподобные грибы рода *Candida*, что и определяет особенности клинических проявлений заболевания. При наружном отите, вызванном грибами рода *Aspergillus*, сужение слухового прохода за счет инфильтрации кожи более выражено в костном отделе. Отмечаются наложения серого цвета на стенках наружного слухового прохода, иногда на барабанной перепонке, которые снимаются с трудом, оставляя после себя кровоточащую поверхность. Патологическое отделяемое при аспергиллезном поражении, как правило, обильное. Цвет отделяемого в большинстве случаев различных оттенков серого цвета, с черными точками, может быть холестеатомо- или сероподобным. При поражении наружного слухового прохода *Aspergillus glaucus* отделяемое имеет зеленоватый цвет. Почти во всех случаях в процесс вовлекается барабанная перепонка, которая инфильтрирована, утолщена, без опознавательных контуров. В ряде случаев могут наблюдаться грануляции.

Пенициллинозное поражение наружного уха характеризуется специфическим видом патологического отделяемого, которое имеет различные оттенки желтоватого цвета, и в ряде случаев напоминает ушную серу. Отделяемое расположено на всем протяжении наружного слухового прохода. Оно может сочетаться с сухими корочками и пленками. Процесс локализуется чаще в хрящевом отделе. Отмечается умеренная инфильтрация кожи наружного слухового прохода, не приводящая к его полному закрытию. Барабанные перепонки в большинстве случаев гиперемированы, иногда их поверхность эрозирована или имеется выпячивание, что создает ложное впечатление о наличии перфорации.

Кандидозное поражение отмечается умеренным сужением наружного слухового прохода, более выраженное в хрящевом отделе, барабанные перепонки могут быть гиперемиро-

рованы. Наиболее выраженная реакция кожи наружного слухового прохода с переходом на ушную раковину с развитием экземоподобного поражения и даже хондроперихондрита ушной раковины с последующей ее грубой деформацией. Патологическое отделяемое более жидкой консистенции, чем при плесневых микозах. Налеты множественные белого или серого цвета могут быть очень тонкими и более плотными, точечными и островчатыми, легко снимаются. Отделяемое часто имеет вид творожистых масс или слушенного эпидермиса, сухих корочек в хрящевом отделе наружного слухового прохода. Характерны повышенная болевая чувствительность кожи слухового прохода и ушной раковины. Барабанная перепонка тусклая со сглаженными контурами.

Изолированное поражение барабанной перепонки имеет место в казуистических случаях.

Наиболее частыми возбудителями микоза среднего уха являются: *Aspergillus* (74 %), *Candida* (20 %), *Penicillium* (4 %), *Mucor* (2 %). В структуре поражения данной локализации у детей преобладают дрожжеподобные грибы рода *Candida* [5].

Грибковый средний отит в отличие от наружного отита в основном является не первичным этиологическим заболеванием, а вторичным, то есть длительный хронический гнойный средний отит бактериальной природы суперинфицируется грибковой биотой, что значительно утяжеляет клинические проявления уже имеющегося воспалительного процесса. Отомикоз возникает и после хирургических вмешательств, тогда в основе заболевания лежит операционная травма. Во время оперативного вмешательства за счет повреждения кожи и слизистой оболочки открываются пути для внедрения гриба, облегчается проникновение инфекции вглубь тканей, ослабляются защитные реакции на месте повреждения, что способствует развитию и размножению грибов. Длительный воспалительный процесс в неотимпанальной полости в условиях постоянной температуры, влажности и свободного доступа воздуха приводит к тому, что выделяемый секрет травмированного покровного эпителия является хорошей питательной средой в оптимальных условиях для активизации, развития и размножения грибов [6, 18]. Особенностью течения хронического гнойного среднего отита микотической этиологии является упорно рецидивирующее гноетечение из уха, дерматит наружного слухового прохода, зуд в слуховом проходе, чувство полноты и заложенности уха, снижение слуха, связанные с накоплением в слуховом проходе грибкового мицелия, головная боль, резистентность к традиционным методам лечения (антибактериаль-

ной терапии). Может отмечаться регионарный лимфаденит. В ряде случаев имеет место глубокое поражение слизистой оболочки среднего уха, надкостницы и кости остеомиелитического характера [19]. В послеоперационной полости среднего уха наблюдается замедление или отсутствие эпидермизации, а также массивные патологические грануляции с большим количеством отделяемого, корок темного цвета.

Имеются некоторые особенности отоскопической картины, вызванные микотическим процессом. Для аспергиллеза характерны явления грануляционного мирингита, резко выраженная мацерация кожи и сужение слухового прохода, выделения в виде пленок и пробок черного, коричневого или белого цвета (напоминающие свернутую бумагу), снижение слуха кондуктивного характера с повышением воздушных порогов по всему диапазону частот до 20–25 дБ и более. Аспергиллы вызывают более глубокое поражение с распространением процесса со слизистой оболочки на надкостницу и кость, что нередко приводит к их некрозу и протекает по типу остеомиелитического поражения. Пенициллез протекает наиболее легко и проявляется клинически скудным слизистым отделяемым, нередко с неприятным запахом, образованием корочек, сохраненным слухом. При кандидозе отделяемое творожистого вида или жидкое, образование множественных перфораций барабанной перепонки, небольшое (до 10 дБ) снижение слуха. При обострении отита выделения становятся сукровично-гнойными. Особую опасность представляет мукороз, так как нередко он сопровождается лимфангоитом и тромбозом окружающих сосудов с распространением воспаления в полость черепа и высокой летальностью [5]. При данном поражении выделения кровянисто-серозные, наблюдается образование кровянистых корок и прогрессирующая деструкция костной ткани. Особенно тяжело протекает при наличии фоновых состояний (сахарный диабет, лейкозы), поэтому лечится только оперативно.

Стойкая, не поддающаяся консервативной терапии оторрея свидетельствует об активности и выраженности гнойно-воспалительного процесса в среднем ухе, что является основанием для проведения тщательного специального микробиологического исследования. У всех больных должно быть проведено комплексное обследование, предусмотренное стандартными протоколами (общеклиническое, отоскопическое, отомикроскопическое, аудиометрическое исследование, камертональные пробы, бактериологическое, гистологическое, микроскопическое, рентгенологическое, иммунологическое).

Микологическая диагностика основывается на микроскопическом исследовании натив-

ных и окрашенных препаратов, бактериологическом (посев патологического отделяемого на диагностические питательные среды) и гистологическом исследовании, микроскопическом методе экспресс диагностики (с помощью операционного микроскопа), серологических, молекулярно-биологических методах (ПЦР) [1, 6, 12, 25]. С помощью только клинических методов установить диагноз затруднительно ввиду того, что их клинические проявления и признаки не имеют абсолютной специфичности. Диагноз микотических заболеваний не может основываться исключительно на данных лабораторного исследования, так как многие возбудители микозов могут обнаруживаться на слизистых оболочках и коже здоровых лиц. Поэтому при микозах ЛОР-органов для постановки диагноза используется комплекс клинико-лабораторного обследования пациента. Он включает: целенаправленное изучение анамнеза (применение антибиотиков, иммунодефицитные состояния), клинические проявления микотической инфекции, выделение гриба-возбудителя с подтвержденным его участием в данном инфекционном процессе (микроскопическое исследование в нативных или окрашенных мазках; выделение возбудителя на питательных средах; серологические методы; кожно-аллергические пробы; молекулярно-биологические методы (ПЦР)) [25, 26].

Диагностическая значимость обнаружения возбудителя в патологическом материале при разных микотических инфекциях неодинакова. При микозах, вызываемых условно-патогенными дрожжеподобными и плесневыми грибами, веским диагностическим критерием является обнаружение возбудителя в стерильных областях слизистых оболочек. При поражениях кожи наружного слухового прохода диагностические критерии этих микозов более сложные. Подтверждением кандидоза служат: обнаружение при микроскопии грибов в значительном количестве и с признаками активного роста (ветвящийся мицелий) и повторное выделение гриба одного и того же вида в возрастающих количествах (мерные посева) [11, 12].

Традиционные микологические методы исследования (микроскопия, посев, гистология) нередко недостаточно чувствительны и (или) неспецифичны, поэтому разработка серологических методов диагностики микозов является актуальной задачей. Однако, несмотря на длительные исследования в данной области, чувствительные и специфичные стандартизированные серологические методы диагностики в настоящее время разработаны лишь для криптококкоза, инвазивного аспергиллеза и эндемичных микозов. Определение специфических антител нередко затруднено в

связи с нарушением их продукции у иммунокомпроментированных пациентов, а методы выявления антигенов часто характеризуются низкой чувствительностью в связи с малой концентрацией антигенов в исследуемых жидкостях. Применение серологических методов диагностики для выявления поверхностных микозов нецелесообразно [25].

Для подтверждения грибковой природы сопутствующей микозам реактивной аллергии возможно определение в крови больных специфических в отношении грибов иммуноглобулинов класса E [12].

Иммунологические методы исследования (реакция агглютинации, непрямой гемагглютинации, преципитации в геле, лейкоцитолита, связывания комплемента) самостоятельного значения не имеют, однако в комплексе с культуральными и микроскопическими методами позволяют уточнить микотический характер заболевания. Антитела к маннановому и белковому антигенам *Candida* отражают колонизацию слизистой оболочки грибами или ранее перенесенную инфекцию (Jones J. M., 1980; Navarro D., 1993).

В настоящее время изучается возможность применения для диагностики грибковых инфекций молекулярно-биологических методов, в частности, различных вариантов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Отличительной особенностью этих методов является быстрота проведения и очень высокая диагностическая чувствительность. С другой стороны, существует возможность контаминации исследуемого биосубстрата (А. Н. Екимов, Г. А. Шипулин, 2003). В настоящее время молекулярно-биологические методы продолжают изучаться, а в связи с отсутствием стандартизированных тестов они не являются общепринятыми способами диагностики микозов (А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев, 2000).

Начальным этапом в диагностике грибкового отита является микроскопическое исследование нативного материала. Культуральное микологическое обследование дает информацию не только о родовой, но и видовой принадлежности гриба-возбудителя, а активность патологического процесса определяется по характеру роста грибов. Однако высеив условно-патогенных грибов, и в первую очередь, в составе смешанных грибково-бактериальных ассоциаций требует дальнейшего изучения в плане этиологической значимости при развитии отомикоза [2, 3].

Разработанный в 90-х годах прошлого века кристаллографический метод идентификации микроорганизмов, основанный на получении кристаллограмм изучаемых культур и сравнение их с кристаллограммами эталонных штаммов, позволяет идентифицировать грибы рода

*Candida* (Баженов Л. Г., Артемова Е. В., 2003). Однако этот метод не нашел широкого применения. Перспективным современным методом выявления метаболитов является определение циркулирующего маннопротеинового антигена клеточной стенки *Candida spp.* с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора. Метод основан на реакции образования иммунного комплекса антиген-антитело на поверхности биочувствительной части сенсора, для получения которого проводится совместная иммобилизация антител против соответствующих антигенов и фермента холинэстеразы. В качестве антител используются поликлональные гипериммунные кроличьи антисыворотки (Кутырева Л. П. и др., 1998).

В настоящее время существенно изменилась тактика лечения отомикоза: основной принцип — дифференцированный выбор комплексного лечения на основе полученной микограммы, включающего антифунгальные препараты общего и местного действия, коррекцию иммунного статуса и дисметаболических нарушений, коррекцию биоценоза кишечника, так как условно-патогенные грибы вызывают заболевание только при определенных предрасполагающих факторах, о которых говорилось выше. При терапии больных с отомикозом необходимо учитывать все условия, при которых возникло данное заболевание у конкретного больного с целью их возможного устранения: отмена антибиотиков, проведение комплексного общеукрепляющего лечения, витаминотерапия, прием эубиотиков [5, 11, 26]. Следует учитывать и роль микогенной аллергии и проводить десенсибилизирующую терапию [4]. Общая терапия должна сочетаться с местным воздействием на микотический очаг инфекции, а так как грибковые процессы склонны к рецидивированию, необходимы повторные курсы лечения [5, 6, 27].

Для специфического противогрибкового лечения в настоящее время применяется целый ряд эффективных антимикотических препаратов. В целом противогрибковая лекарственная терапия должна основываться на результатах лабораторных исследований чувствительности грибов к применяемым препаратам [6]. В настоящее время существуют следующие группы противогрибковых средств: антибиотики, производные пиримидина, азолы, аллиламины, тиокарбаматы, морфолины, производные гидроксипиридона и прочие. Механизм действия большинства данных препаратов связан с их влиянием на основные ферменты, участвующие в процессе биосинтеза эргостерола, входящего в состав мембраны клеток гриба, однако уровень их воздействия различен [2]. Основными средствами этиотропной терапии отомикозов являются антифунгальные анти-

биотики и обладающие антифунгальными свойствами препараты из группы азолов. К производным азолов относятся имидазолы (клотримазол, миконазол, кетоканазол) и триазолы (флуконазол, итраконазол, вориканозол). Противогрибковым препаратам данной группы свойственны широкий спектр активности, простота применения и ограниченная токсичность. Они могут применяться местно и системно, однако значительную проблему составляют рецидивы кандидоза слизистых оболочек у многих пациентов. Это связано с развитием резистентности *Candida albicans* к азольным соединениям. Поэтому определение чувствительности к азолам крайне важно при выборе препарата. Примерно у 64 % больных инфекция, рефракторная к флуконазолу, отвечает на терапию итраконазола [2]. Наиболее широкий спектр противогрибковой активности свойствен полиеновому антибиотику — амфотерицину В, но системное его применение резко ограничено за счет высокой токсичности, поэтому наиболее предпочтительно его местное применение: в послеоперационном периоде проводится дренирование и лаваж послеоперационной полости амфотерицином В (возможно его местное применение в виде растворов — на тампонах и турундах) [1, 2, 6]. Стандартизированные методики определения чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам доступны далеко не во всех лабораториях [19]. Поэтому в практической работе правильный выбор антимикотика для лечения кандидоза можно сделать на основании вида возбудителя. К флуконазолу чувствительно подавляющее большинство штаммов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*. Практически все штаммы *C. krusei* первично устойчивы к флуконазолу. Большинство изолятов *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью (для успешного лечения дозу препарата следует удвоить), а 15 % — резистентностью к флуконазолу. К итраконазолу обычно чувствительны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*. 46 % изолятов *C. glabrata* и 31 % *C. krusei* резистентны к этому препарату, а большинство основных штаммов этих видов отличаются дозозависимой чувствительностью. Кроме того, следует отметить высокую (более 70 %) частоту перекрестной резистентности *Candida spp.* к флуконазолу и итраконазолу. Вторичная устойчивость *Candida spp.* к антимикотикам развивается относительно редко, она возникает, как правило, при длительном лечении кандидоза у иммуносупрессированных больных.

При отомикозах антифунгальные препараты в большинстве случаев применяются местно. Назначение системного противогрибкового лечения должно быть обосновано в каждом конкретном случае, что обусловлено, в частности, высокой токсичностью большинства ан-

тимикотических препаратов [28]. Системные препараты назначаются в случае рецидива инфекционного процесса в ухе [29]. Дозировка и длительность приема системных противогрибковых препаратов зависит исключительно от распространенности грибкового процесса, а не от его локализации [6]. Непременным условием проведения местной противогрибковой терапии является тщательная предварительная очистка уха от патологического отделяемого [3, 18]. Применяют различные противогрибковые растворы и мази для обработки кожи наружного слухового прохода: жидкость Бурова (8 % раствор алюминия ацетата), растворы анилиновых красителей, хинозола, жидкость Кастелани, 2 % раствор иодистого калия, 2 % раствор уксусной кислоты, 3 % раствор борной кислоты, клотримазол (канестен), нистатин, суспензию пимафуцина [11]. Выраженная эффективность при лечении аспергиллеза отмечается при применении нитрофунгина и нафтифина; клотримазол, натамицин и тербинафин целесообразно применять при кандидозных поражениях [5, 6, 7]. С успехом применяются и комбинированные препараты (например, кандибиотик), обладающие антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и обезболивающим действием [30]. Сушко с соавт. (1993) для лечения пациентов с грибковым средним отитом и микозом послеоперационной полости, предложили использовать лекарственную смесь, состоящую из протеолитического фермента микробного происхождения террилитина, ингибитора протеиназ гордокса и одного из противогрибковых препаратов (клотримазол или нитрофунгин), при этом были достигнуты хорошие результаты при лечении данной категории больных [31]. В. Р. Чистякова (2001) рекомендует для местного лечения отомикоза использование триазольных соединений в форме мазей и лосьонов, таких как травоген, низорал (кетоканазол), байкутен, на турундах в течение месяца с учетом микрограммы [5, 6]. В. Я. Кунельская (2004) для местного лечения грибкового среднего отита при аспергиллезе рекомендует применять нитрофунгин и экзодерил, клотримазол и пимафуцин использовать при кандидозных поражениях среднего уха. Для специфического местного лечения отомикоза при ассоциативных грибковых процессах (аспергиллез и кандидоз) по данным исследования наиболее эффективным оказался противогрибковый препарат экзодерил (нафтифина гидрохлорид), являющийся производным аллиламинов. Экзодерил дополнительно обладает противовоспалительным и антибактериальным действием [10, 32].

Для системной терапии грибковых заболеваний уха используются различные противо-

грибковые препараты: нистатин, леворин, низорал, пимафуцин, дифлюкан, флюкостат, орунгал, ламизил [2, 5]. На основании клинико-лабораторных исследований В. Я. Кунельской подтверждена эффективность применения дифлюкана, пимафуцина и ламизила при кандидозных поражениях ушей и орунгала — при аспергиллезе. Автор предлагает использование дифлюкана в течение 10 дней в дозе 50–100 мг/сут, пимафуцин — 3 раза в сутки по 100 мг в течение 10 дней, ламизил — по 125 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Курс терапии орунгалом — 14 дней по 100 мг один раз в сутки [7]. Г. Б. Шадрин (2007) терапию грибковых средних отитов начинал с комбинации местных и системных препаратов. При кандидозном поражении уха препаратом выбора был флюконазол (дифлюкан) в дозировке 50–150 мг один раз/сут 10–14 дней, а в качестве препарата резерва при неэффективности дифлюкана использовали итраконазол 100 мг/сут 14 дней, тербинафин 250 мг один раз/сут 14–28 дней, а при аспергиллезе — итраконазол 100 мг один раз/сут 10–14 дней, тербинафин 250 мг один раз/сут 14–28 дней. Лечение наружного грибкового отита и микоза послеоперационной полости начнется с местного применения противогрибковых препаратов. Препаратом выбора был нафтифин в виде пятнадцатиминутных аппликаций на турунде 2 раза/сут 14–28 дней, при неэффективности применяли нитрофунгин в комбинации с клотримазолом, амфотерицин В, пимафуцин, нистатиновую мазь. В случае отсутствия эффекта от местного лечения присоединялись системные противогрибковые препараты по вышеописанной схеме [18].

Использование в лечении микозов иммунологических методов заслуживает особого внимания. Применение иммунотерапии приводит к нормализации механизмов антифунгальной защиты пораженного организма и может выступать ведущим лечебным фактором, позволяя ограничить этиотропную терапию ее местным вариантом или вовсе избежать ее [12]. Однако современные возможности иммунокоррекции ограничены. Кроме того, сведения о характере иммунологических расстройств при некоторых формах микозов недостаточны (А. Ю. Сергеев, С. А. Бурова, 2000). Иммунодефицитное состояние, сопровождающее микоз, подлежит коррекции назначением иммуномодуляторов (ликопид, иммунофан, полиоксидоний и другие) (Кунельская В. Я., 1989; Быков В. Л., 1990; Лопатин А. С., 1999; Хайтов Р. М. и др., 2000; Васильева Е. И., Соколова В. И., 2003). Арсенал иммуномодуляторов, эффективных при лечении больных с оппортунистическими инфекциями, в настоящее время невелик. При поверхностных формах кандидоза большинство современных иммуномодуляторов малоэффективно, при неко-

торых формах инфекции системные показатели иммунитета зачастую вообще не отражают местных иммунологических расстройств [20]. Наумова И. В. (1999) при комплексном лечении отомикоза у детей применяла заместительную интерфероновую терапию с помощью индукторов интерферона общего действия (виферон) и местного действия (мазь «мегасин»), биологически активные препараты — зубиотики, восстанавливающие микробиоценоз кишечника, курсами продолжительностью от 3 недель до 3 месяцев: бактисубтил, линекс, бификол.

Таким образом, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по грибковым заболеваниям уха предполагает сделать следующие **выводы**: в настоящее время в этиологии отита значительное место отводится грибковой инфекции, вызванной условно-патогенными дрожжеподобными и плесневыми грибами — возбудителями; в современной литературе отсутствует описание четкой картины патологических изменений в полостях среднего уха при различных клинических вариантах отомикоза; в патогенезе отомикоза значимая роль принадлежит состоянию иммуносупрессии; своевременное выявление и лечение микотической инфекции является наиболее перспективным направлением в решении проблемы отомикоза и способствует предотвращению осложнений, обусловленных патогенными грибами.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Заболотный, Д. И.* Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха / Д. И. Заболотный, И. С. Зарицкая, О. Г. Вольская // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2002. — № 5. — С. 2–15.
2. *Сергеев, А. Ю.* Грибковые инфекции: руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: Бино, 2004. — 430 с.
3. *Кунельская, В. Я.* Микозы в оториноларингологии / В. Я. Кунельская. — М.: Медицина, 1989. — С. 44–98.
4. *Кунельская, В. Я.* Микозы в оториноларингологии / В. Я. Кунельская // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 8. — С. 371–374.
5. *Чистякова, В. Р.* Отомикозы в детском возрасте / В. Р. Чистякова, И. В. Наумова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 176 с.
6. *Крюков, А. И.* Микозы в оториноларингологии / А. И. Крюков // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 46–58.
7. Отомикоз: метод. рекомендации / В. Я. Кунельская [и др.]. — М., 2002. — 12 с.
8. Микозы верхних дыхательных путей и уха: метод. рекомендации / М. М. Сергеев [и др.]. — Краснодар, 1999.
9. Место грибковой флоры среди заболеваний наружного и среднего уха / В. П. Нечипоренко [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2002. — № 5. — С. 143.
10. *Кунельская, В. Я.* Микоз среднего уха / В. Я. Кунельская, Г. Б. Шадрин // Вестник оториноларингологии. — 2004. — № 1. — С. 57–60.
11. *Борисенко, О. Н.* Отомикоз: клиника, диагностика и лечение / О. Н. Борисенко // Институт отоларингологии им. проф. Колумийченко АМНУ, 2007.
12. Микотическая инфекция и антифунгальный иммунитет при оториноларингологической патологии [электронный ресурс] Н. А. Арефьева [и др.] Режим доступа: <http://www.lorcentr.ru>. — Дата доступа 05.01.2009.
13. Fungal otitis in Libreville. Study of 83 cases. / M. Kombila [et al.] // Bull Soc Pathol Exot Filiales. — 1989. — №82 (2). — P. 201–207.
14. Otomycosis — a clinico-mycological study and efficacy of mercurochrome in its treatment / J. Clander [et al.] // Mycopathologia. — 1996. — № 135 (1). — P. 9–12.

15. Otomycosis: a clinicomycologic study / R. Kaur [et al.] // *Ear Nose Throat J.* — 2000. — № 79. — P. 606–609.
16. Mucotic infection of the ear (otomycosis): a prospective study / K. O. Paulose [et al.] // *J. Laryngol Otol.* — 1989. — № 103. — P. 30–35.
17. Landry, M. M. Calcium oxalate crystal deposition in necrotizing otomycosis caused by *Aspergillus niger* / M. M. Landry // *Mod Pathol.* — 1993. — № 6. — P. 493–496.
18. Шадрин, Г. Б. Грибковые заболевания уха: современное состояние проблемы / Г. Б. Шадрин // *Матер. VI Всероссийской науч.-практ. конф. оториноларингологов (Вестник оториноларингологии).* — 2007. — № 5 (приложение). — С. 327–330.
19. Петрова, Л. Г. Наружный и средний отит (микотической этиологии): учеб.-метод. рекомендации / Л. Г. Петрова, В. Л. Чекан. — Мн., 2009. — 37 с.
20. Сергеев, А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: Триада-Х, 2001. — 472 с.
21. Pathology of the external ear. A year's review / G. J. Dalmau [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol. Esp.* — 1990. — № 41(2). — P. 89–92.
22. Hueghe, E. Otitis externa / E. Hueghe, J. H. Lee // *Pediatr Rev.* — 2001. — № 22(6). — P. 191–197.
23. Lucente, F. E. fungal infections of the external ear / F. E. Lucente // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 1993. — № 26(6). — P. 995–1006.
24. Отмикоз. Диагностика, клиника, лечение: метод. рекомендации 19 комитета здравоохранения Правительства Москвы. — М., 2002. — С. 1–11.
25. Аравийский, Р. А. Диагностика микозов / Р. А. Аравийский, Н. Н. Клишко, Н. В. Васильев. — СПб.: СПбМАПО, 2004. — 186 с.
26. Клишко, Н. Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей / Н. Н. Микозы. — М.: Премьер МТ, 2007. — 336 с.
27. Кунельская, В. Я. Новые подходы к терапии грибкового отита / В. Я. Кунельская // *Вестник оториноларингологии.* — 2004. — № 2. — С. 48–50.
28. Richardson, M. D. Fungal infection: diagnosis and management / M. D. Richardson, D. W. Warcock. — 2<sup>nd</sup> edn. — Oxford: Blackwell Science, 1997.
29. Araiza, J. Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases / J. Araiza, P. Canseco, A. Bonifath // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* — 2006. — № 127(4). — P. 251–254.
30. Шляга, И. Д. Клиника, диагностика, лечение отомикозов / И. Д. Шляга // *Проблемы медицинской микологии.* — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 8–13.
31. Soushko, Y. A. Application combine de preparations antimycosiques et d'inhibiteurs naturels de proteinases dans l'otomycose / Y. A. Soushko, O. N. Borisenko, L. I. Volosevith // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).* — 1993. — № 114 (1). — P. 59–61.
32. Кунельская, В. Я. Эффективность и безопасность ступенчатой терапии наружного грибкового отита препаратом экзодерил / В. Я. Кунельская, Г. Б. Шадрин // *Вестник оториноларингологии.* — 2008. — № 5. — С. 59–62.

Поступила 10.09.2009

УДК 612.014.5:612.6.05]:616-039.1

## КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Е. К. Шестерина, И. А. Чешик, В. В. Коваленко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены и обобщены накопленные в последние годы данные о конституциональных особенностях индивида как генетических маркерах предрасположенности к различным видам заболеваний, в том числе имеющих наследственную основу. Проведен анализ возможности использования данных маркеров для формирования групп риска с целью донозологической диагностики отдельных заболеваний.

**Ключевые слова:** конституция, антропометрия, дерматоглифика, генетические маркеры.

## THE CONSTITUTIONAL APPROACH IN RISK'S PREDICTION OF DEVELOPMENT DISEASES WITH HEREDITARY PREDISPOSITION

E. K. Shesterina, I. A. Cheshik, V. V. Kovalenko

Gomel State Medical University

In the article authors produced and generalized data which were accumulated during the last few years about constitutional peculiarities of an individual as a genetic marker of predisposition to different kinds of diseases including those that have hereditary basis. The analysis was done to learn about possibility of using these markers for formation of high-risk group with the purpose of prenosological diagnostics of particular diseases.

**Key words:** constitution (type), anthropometry, dermatoglyphics, genetic marker.

В современном понимании конституция представляет собой целостность морфологических и функциональных свойств, унаследованных и приобретенных, относительно устойчивых во времени, определяющих особенности реактивности организма, профиль (темпы) его индивидуального развития и материальные предпосылки способностей человека [1].

Различают общую и частные конституции. Под общей конституцией обычно понимают генотип, частные же рассматриваются в качестве его фенотипических проявлений в преде-

лах организма, психической сферы человека, отдельной анатомо-физиологической системы и группируются по системной принадлежности. Сочетанием частных конституций является локальная конституция, отражающая специфику анатомического строения отдельно взятого органа. Так, соматотип — частная анатомическая конституция, тип темперамента — частная психодинамическая, групповая принадлежность крови — частная серологическая, пальцевой и ладонный узоры — локальная дерматоглифическая конституция [2].

К фундаментальным аспектам учения о конституции относится проблема поиска внутренних связей между частными конституциями, а также сопряженности последних со структурно-функциональными состояниями организма. Прослежена ассоциированность соматотипа с размерами сердца и крупных сосудов по данным флюорографической кардиометрии в подростковом периоде: эти размеры оказались наименьшими у лиц эктоморфного типа телосложения, у эндоморфного — наибольшими; выявленные различия в размерах определяются темпами развития сердца, замедленными у эктоморфов и ускоренными у эндоморфов [3].

В настоящее время методы антропометрии позволяют дополнить признаки, характеризующие заболевание морфологическими показателями и, тем самым, уточнить диагноз [4], спрогнозировать течение болезни, а также выделить группы риска. Своеобразие антропометрического статуса выявлено у лиц с генетическими дефектами, заболеваниями внутренних органов, опорно-двигательной системы, психическими болезнями [5, 6]. Длина тела, относительная длина туловища, относительное содержание мышечного и костного компонентов состава тела в значительной степени коррелируют с двигательными проявлениями поясничного остеохондроза. Антропометрия издавна применяется в акушерстве в целях прогнозирования течения беременности, родов, веса плода [7]. Установлены конституциональные параллели некоторых антропометрических показателей с особенностями слизистой желудка и прямой кишки, размеров сердца, легких, печени [8].

Соматометрические характеристики коррелируют с рядом биохимических показателей, изменение которых повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Так, например, риск смерти взрослых от ИБС повышается для лиц, имевших минимальную МТ при рождении и в годовалом возрасте. Максимальному риску смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета подвергаются люди с андронидным типом распределения жировой ткани. Установлены достоверные корреляционные связи некоторых антропометрических признаков и компонентов состава тела с частотой сердечных сокращений, АД и физической работоспособностью [9].

Женщин с центральным типом жиротложения можно отнести в группу риска по желчно-каменной болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям. Имеется положительная связь между жировой компонентой тела и риском артериальной гипертензии и ИБС. Лица гиперстенического типа конституции наиболее подвержены заболеваниям органов пищеварения. Среди больных с язвенной болезнью число лиц с астеническим телосложением в 3,2 раза вы-

ше, а с нормостеническим — в 2,6 раза ниже, чем в контроле [10]. Характер распределения жира на теле достоверно связан с риском развития эндометриоза. В многочисленных работах показана связь между антропометрическими характеристиками и плодовитостью супругов [11]. Антропометрические отличия показаны для женщин гетер- и гомозигот с ломкой X-хромосомой, лиц с синдромом Тернера. Больных хореей Гентингтона можно дифференцировать от здоровых с вероятностью около 90 % при помощи всего четырех антропометрических признаков [12].

Л. Н. Тарарыв (2007) на достаточно представительных выборках получил значимые корреляционные связи между количественными признаками дерматоглифики, соматотипом и психологическими характеристиками [13]. Показано, что частота встречаемости различных соматотипов среди больных шизофренией отличается от таковой у здоровых. Характер распределения жира на теле достоверно связан с личностными характеристиками и особенностями поведения. Ряд соматометрических показателей отклоняется от нормы у лиц с нарушениями полового поведения [14].

Используя показатели длины и массы тела ребенка, можно определить наличие риска развития ожирения и ювенильной гипертензии. Обнаружена положительная связь между жировой компонентой тела и предрасположенностью к возникновению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [15]. Вместе с тем риск смерти взрослых от ишемической болезни сердца повышается у лиц, имевших минимальную массу тела при рождении и в годовалом возрасте. Наибольшему риску смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета подвержены люди с андронидным типом распределения жировой ткани [16]. Вопросам связи соматотипа с физиологическими биохимическими, иммунологическими особенностями организма человека, изучению предрасположенности к инфекционным и неинфекционным заболеваниям уделяется внимание и в настоящее время, этой проблеме посвящено достаточно большое количество работ. Накопленные данные говорят о том, что астенический тип телосложения встречается среди больных туберкулезом в 66,3 % случаев, при гастрите — в 59,0 %, при артериальной гипотонии — в 74,8 %, при вегетососудистой дистонии — у 49,7 % больных, в то время как пикнический (гиперстенический) соматотип отмечен у 64,0 % лиц с эссенциальной артериальной гипертензией [17].

В литературе есть исследования, посвященные изучению особенностей проявлений таких заболеваний, как гастриты, гастроудодениты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в

зависимости от конституциональной принадлежности. Выявлена повышенная подверженность лиц грудно-мускульного типа заболеваниям органов пищеварения. Среди больных язвенной болезнью частота астенического телосложения в 3,2 раза выше, а нормостенического — в 2,6 раза ниже, чем среди здоровых. У гиперстеников имеет место тенденция к атрофическому изменению слизистой желудка и снижению секреции соляной кислоты. У астеников же наблюдается увеличение числа обкладочных клеток в фундальных железах и, как следствие, повышение секреции соляной кислоты; у нормостеников гастрит в ряде случаев сочетается с кишечной метаплазией и повышением секреции соляной кислоты [18].

Исследована зависимость между соматотипом и клиническими проявлениями ряда болезней: остеохондроза (возрастом его начала, клиникой, течением) [19], сахарного диабета [20], некоторых хирургических и гинекологических заболеваний, крипторхизма, варикозного расширения вен нижних конечностей, психических заболеваний [21].

Таким образом, многие заболевания, а также риск и прогноз психических и соматических отклонений явно связаны с соматометрическими переменными. Необходимо также помнить, что, кроме всего прочего, снижение функциональных возможностей организма является следствием ускорения или замедления темпов нарастания величины основных показателей соматотипа. Особенно явно это проявляется в ухудшении физиологической регуляции [22].

На основе достижений в конституциологии была разработана биомедицинская клинко-антропологическая модель. По мнению Н. А. Корнетова (2004), основной принцип конституционального подхода состоит не в поисках прямолинейной связи между определенным соматотипом и конкретным заболеванием, а в попытках определить видовую трансформацию родовых свойств болезни на генетическом пересечении биологических основ конституциональных типов с факторами, обуславливающими возникновение болезни [23].

Значение особенностей типа телосложения человека для понимания этиопатогенетических механизмов, выбора терапии, прогнозирования и течения заболевания всегда признавалось клиницистами. Медико-антропологическим направлением в конституциологии учитывалась сопряженность ряда состояний организма (аномалии конституции, диатезы) с возникновением определенных заболеваний, проявляющихся уже в детском возрасте [24].

Особое внимание уделяется маркерам, предполагающим возможность количественной оценки, к которым относятся особенности дерматоглифики.

Дерматоглифика является источником генетических маркеров с выраженной наследственной компонентой и позволяет выявлять факторы риска целого ряда заболеваний. В последние десятилетия активно развивалась медицинская дерматоглифика, особенно такие ее направления, как конституциональная дерматоглифика и роль показателей кожного рельефа в качестве маркера различных заболеваний. Дерматоглифические показатели имеют преимущества перед другими типами маркеров, так как определяются четкими количественными и качественными методами, представлены несколькими признаками, каждый из которых имеет диагностическое значение; они достаточно доступны для исследования, не меняются с возрастом и при изменениях пропорций тела [25].

Практический интерес к дерматоглифическому методу остается актуальным на современном этапе его изучения. В литературе в последние годы обращается внимание на ассоциативность пальцевых узоров с особенностями телосложения человека, многими врожденными и наследственными заболеваниями, а также адаптированности человека к изменяющимся условиям окружающей среды.

В силу того, что показатели дерматоглифики не меняются с возрастом и наследственно обусловлены, можно говорить, о комплексе признаков, несущих информацию, закодированную в генах. Исходя из различной частоты встречаемости дерматоглифических рисунков, установить степень их информативности невозможно, но, исходя из различной частоты их встречаемости, отношения друг к другу, можно говорить о взаимосвязи отдельных дерматоглифических показателей и соответствующих патологических процессов, обусловленных перестройками в системе генотипа индивида.

По мнению Гусевой И. С. (1986), формирование типа узора детерминировано генами, определяющими чувствительность элементов зачатка (эпидермиса и дермы) к действию генов, которые регулируют распределение жидкости. Это действие сводится к образованию воллярных возвышений различной формы, обуславливающих различную конфигурацию морфогенетических полей, в которых возникают гребни и, как следствие, появляются специфические рисунки [26].

Объем сведений по генетике гребешковой кожи в настоящий момент значительно расширился, и не вызывает сомнения наследственный характер дерматоглифических признаков. Хотя единого мнения о локализации и количестве генов, определяющих образование папиллярных узоров, до сих пор нет, большинство авторов отстаивает полигенную теорию наследования.

На сегодняшний день считаются доказанными коррелятивные связи между индивиду-

альными графическими элементами кожного рисунка и особенностями хромосомного набора индивидуума [27].

Высказанное еще в начале XX века предположение американских исследователей Камминса и Мидло (1926, 1929, 1943) о возможности использования дерматоглифики для диагностики заболеваний стало реальностью и широко используется в качестве скрининг-тестов болезни Дауна, синдромов Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, а также многих психических, соматических, инфекционных заболеваний [28].

Изучается возможность использования дерматоглифических признаков для диагностики параметров адаптированности индивидуумов к тем или иным условиям их существования в социуме [29].

Признаки дерматоглифики обнаруживают некоторую связь с полом. У мужчин чаще встречаются сложные узоры (завитки и петли), у женщин — простые узоры (петли и дуги). У женщин кожные гребни несколько тоньше, то есть их больше на 1 кв. см. Но ни расовый, ни половой компоненты генотипа существенно не влияют на распределение основных типов узора по ладоням и пальцам. Дуги и ульнарные петли чаще встречаются на пальцах левых рук; завитки и радиальные петли — на пальцах правых рук. Это объясняется особенностями взаимодействия генетических элементов с тканевыми структурами, в области которых они функционируют. Описанная асимметрия характерна для праворуких, у левшей она инвертирована [26].

Установлено, что для папиллярных узоров пальцев ног, так же как и для рук, наследование происходит в основном от доминирующего родителя, варибельность в передаче характеристик папиллярных узоров от родителя к ребенку для пальцев ног больше, чем для пальцев рук и, наконец, «передача узора» на пальцах рук может происходить от одного из родителей, а на пальцах ног от другого.

Передача графических элементов кожи из поколения в поколение дает основание для практического применения дерматоглифики при спорном отцовстве, материнстве, подмене детей [30].

В исследованиях Колкутина В. В. (2001) предложен морфологический метод, выявляющий симптомокомплекс психического заболевания, важнейшей частью которого служит картина папиллярных узоров пальцев рук и ладоней, являющаяся морфологическим маркером психического статуса. Этот маркер не меняется в течение всей жизни. Он «маркирует» не только развившееся заболевание, но и все его скрытые латентные формы, тем самым прогнозирует возможные психические и поведенческие расстройства, всякого рода дезадаптации, скрытые в данный момент и проявляю-

щиеся в стрессовой ситуации или отдаленный период служебной деятельности [31].

Дерматоглифическая конституция является по существу совокупностью генетических маркеров. Структура конституции такова, что отдельный ее признак способен отразить общие для данного типа конституции состояния реактивности и ростовых процессов. Темпы внутриутробного соматического развития у лиц женского пола ниже, чем мужского, что определяет отставание в среднем девочек на момент рождения по массе и длине тела. Отклонение лиц мужского пола от эволюционной тенденции замедления внутриутробного роста совпадает с большей усложненностью в среднем пальцевых узоров у мужчин сравнительно с женщинами. Форма узора характеризует темп роста экто-мезодермальных образований создающих кожные покровы на пальцевой подушечке; простая форма (дуга, петля) возникает при торможении ростовых процессов, сложная форма (завиток) — при ускоренности последних. Рисунок узора усложняется при «заполнении» пространства пальцевой подушечки структурами, образующимися в убыстренном темпе. Существует определенная связь дерматоглифических признаков с размерами тела или их отношениями. Астенический вариант соматотипа ассоциирован с преобладанием простых кожных узоров на пальцевых подушечках, что объясняется замедлением внутриутробного роста экто-мезодермальных закладок [32].

Дерматоглифическая конституция изучалась и у детей с врожденными пороками сердца. В работах Хрисели А. И. (1974) проанализированы отпечатки пальцев у девочек и мальчиков с врожденными пороками сердца. Было установлено, что у больных с ВПС наиболее часто встречаются ульнарные петли, менее часто — радиальные петли. Выявлена тесная взаимосвязь между признаками дерматоглифики и врожденными пороками сердца в группе у больных со стенозом легочной артерии, аортальным стенозом и открытым артериальным протоком [33].

#### **Заключение**

Таким образом, анализ литературных данных показал информативность использования особенностей типа телосложения и частной дерматоглифической конституции как генетических маркеров предрасположенности к целому ряду заболеваний, в том числе и с выраженной наследственной компонентой. Имеющиеся данные могут быть использованы для разработки наиболее информативных конституциональных признаков для мониторинга детского населения с целью прогнозирования возможных отклонений в состоянии здоровья, планирования и своевременного проведения адекватных профилактических мероприятий.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никитюк, Б. А. Конституция человека / Б. А. Никитюк // Итоги науки и техники. Сер. «Антропология» // ВИНТИ. — 1991. — № 4. — С. 3–149.
2. Никитюк, Б. А. Генетические маркеры – конституция – клиника / Б. А. Никитюк // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 152–169.
3. Никитюк, Б. А. Конституция как прогностический фактор в медицинской и спортивной антропологии / Б. А. Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 1. — С. 34–51.
4. Meaney, F. I. Anthropologists in medical genetics: a developing niche / F. I. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1984. — Vol. 63, № 2. — P. 65–69.
5. Pobisova, A. Vybrane antropometricke nalezky u zen s porusenou glukozovou tolerancia s gipertenzi / A. Pobisova, U. Zamrazil, P. Blaha // Lek. — 1990. — Т. 36, № 6. — P. 521–525.
6. Psychosocial correlates of body fat distribution in black and white young adults / S. A. Kaye [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 251–277.
7. Хинг, Э. К. Использование антропологических методов в акушерстве / Э. К. Хинг // Вопросы физической антропологии: тез. докл. науч. конф. — Тарту, 1982. — С. 63–64.
8. Вапра, Ю. О зависимости форм и размеров печени от конституциональных особенностей человека / Ю. Вапра, Я. Касмел, Э. Когерман-Лепш // Вопросы антропологии. — Тарту, 1985. — С. 9–10.
9. Кочетова, Н. В. Состояние гемодинамических показателей в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма / Н. В. Кочетова, А. В. Шалауров // Соврем. пробл. мед. антропол.: матер. конф. и науч. шк. мол. ученых-медиков и спец. практ. здравоохран. Тюмень, 4–8 июня, 1990. — Тюмень, 1990. — С. 17–19.
10. Мелешкина, К. Г. Влияние конституциональных особенностей на фенотипические проявления язвенной болезни / К. Г. Мелешкина, Н. П. Буглак // I Съезд мед. генет. УССР: тез. докл. — Львов, 1988. — С. 67.
11. Hull, C. A study of the physical, behavioral and medical phenotype, including anthropometric measures, of females with fragile X syndrome / C. Hull, R.J. Hagerman // Am.J. Dis. Child. — 2003. — Vol. 147, № 11. — P. 1236–1241.
12. Farrer, L. A. An anthropometric assessment of Huntington's disease patients and families / L. A. Farrer, F. J. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1985. — Vol. 67, № 3. — P. 185–194.
13. Тарарьев, Л. Н. К проблеме изучения статистических связей между количественными показателями дерматоглифики и соматопсихическими признаками / Л. Н. Тарарьев // Экологическая антропология. — 2007. — С. 442–444.
14. Piasecki, E. Ciezar ciala noworodkow polskich / E. Piasecki // Mater. i pz. antropol. zakl. antropol. PAN. — 2003. — № 104. — P. 139–186.
15. Utilizzazione del peso e dell'altezza riferiti in indagini di screening per l'obesita e l'ipertensione arteriosa giovanile / A. Piazzini [et al.] // Minerva med. — 1990. — Vol. 81, № 9. — P. 617–623.
16. Larrson, B. O. Obesity and prospective risk for associated diseases. With special reference to the importance of adipose tissue distribution / B. O. Larrson // Metab. Complicat. Hum. Obesities: proc. 6th Int. Meet. Endocrinol. — Amsterdam, 1985. — P. 21–29.
17. Значение антропологического подхода в диспансерных подходах / В. Г. Николаев [и др.] // Актуальн. вопр. биомед. и клинич. антропологии: тез. докл. науч. конф. — Красноярск, 1992. — С. 60.
18. Шарайкина, Е. П. Соматотип и болезни органов пищеварительной системы / Е. П. Шарайкина // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 91–92.
19. Гончарова, Л. С. Временная и стойкая нетрудоспособность больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза в зависимости от соматотипа / Л. С. Гончарова // Периферическая нервная система. — Мн., 1997. — Т. 20. — С. 93–96.
20. Хрисанфова, Е. Н. Конституциональный аспект изучения гетерогенных форм сахарного диабета / Е. Н. Хрисанфова, Л. В. Бец, И. А. Глащенко // Новости спортивной и медицинской антропологии. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 91–92.
21. Корнетов, Н. А. Клиническая антропология: теоретический подход и основные принципы / Н. А. Корнетов // Актуал. вопр. мед. и клин. антропологии. — Томск, 1991. — С. 41–47.
22. Cercetari asupra heritabilitatii staturii la copii (7–5 ani) / M. Cristescu [et al.] // Stud. si cerc. anthropol. — 1999. — № 20. — P. 10–18.
23. Корнетов, Н. А. Клиническая антропология — методологическая основа целостного подхода в медицине / Н. А. Корнетов // Biomedical and biosocial anthropology. — 2004. — № 2. — С. 101–105.
24. Чтецов, В. П. Состав тела и конституция человека / В. П. Чтецов // Морфология человека: сб. тр. — М., 1983. — С. 15–18.
25. Звягин, В. Н. Медико-антропологические аспекты дерматоглифики фаланг кисти / В. Н. Звягин, Л. Ю. Шпак // Суд.-мед. экспертиза. — 2000. — Т. 43, № 4. — С. 16–20.
26. Гусева, И. С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И. С. Гусева. — Мн., 1986. — 158 с.
27. Трепаков, Е. А. Кожный рисунок руки: наследственность и здоровье / Е. А. Трепаков // Фенология здоровья. — 1989. — № 1. — С. 25–33.
28. Гусева, И. С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии / И. С. Гусева, Т. Т. Сорокина // Вопр. антропологии. — 1998. — № 89. — С. 99–111.
29. Бутова, О. А. Корреляции некоторых параметров конституции человека / О. А. Бутова, И. М. Лисова // Морфология. — 2001. — Т. 119, Вып. 2. — С. 63–66.
30. Гладкова, Т. Д. Элементы кожного рельефа пальцев и ладоней в группах родственников / Т. Д. Гладкова // УП Международного конгресса антропологических и этнографических наук. — М., 1967. — С. 299–305.
31. Колкутин, В. В. Перспективы применения дерматоглифики для оценки психического статуса военнослужащих / В. В. Колкутин, Т. Г. Крымова // Военно-медицинский журнал. — 2001. — Т. 322, № 11. — С. 9–12.
32. Никитюк, Б. А. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки / Б. А. Никитюк, В. М. Мороз, Д. Б. Никитюк // Киев - Винница: «Здоров'я», 1998. — С. 162–186.
33. Хрисели, А. И. Дерматоглифика у больных с врожденными пороками сердца // Кардиология. — 1974. — Вып. 1. — С. 131–134.

Поступила 24.08.2009

УДК 615.038

## АЦЕТИЛЯТОРНЫЙ СТАТУС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (обзор литературы)

Т. В. Сатырова

Гомельский государственный медицинский университет

Изучение ацетиляторного полиморфизма не утрачивает своей актуальности не только потому, что многие лекарственные средства и канцерогенные вещества метаболизируются путем реакций ацетилирования, но также и потому, что были достигнуты успехи в понимании молекулярных основ ацетилирования. Именно эти генетически обусловленные вариации метаболизма лекарственных средств являются одной из причин индивидуальных особенностей эффекта фармакотерапии. У человека обнаружены два гена, отвечающих за деятельность фермента N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2. Исследования показали, что некоторые аллели этих генов влияют на индивидуальную восприимчивость к отдельным заболеваниям.

**Ключевые слова:** N-ацетилтрансфераза, фенотип, генотип, полиморфизм ацетилирования, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор, биотрансформация.

## THE ACETYLATED STATUS: PRESENT-DAY POINT OF VIEW ON THE SUBJECT (references review)

T. V. Satyrova

Gomel State Medical University

The study of acetylated polymorphism does not lose its actuality not only because plenty of remedies and carcinogenic substances metabolize by means of acetylation reactions, but also because much success has been achieved in the understanding of molecular bases of acetylation. Just these genetically due variations of remedy metabolism are one of the causes of individual peculiarities of pharmacotherapeutic effects. A man has two discovered genes, responsible for the activities of N-acetyltransferase enzyme — NAT1 и NAT2. The research has shown, that some alleles of these genes influence individual sensitivity to single illnesses.

**Key words:** N-acetyltransferase, phenotype, genotype, polymorphism of acetylation, quick acetylator, slow acetylator, biotransformation.

### Введение

Все лекарственные препараты проходят свой фармакокинетический путь с помощью определенных ферментов, которые контролируются генетически. Учитывая широкий полиморфизм человеческих популяций, можно предполагать, что судьба каждого лекарства на каком-то фармакокинетическом этапе связана с полиморфной системой фермента или белка. Это и обуславливает разнородные реакции индивидов на лекарства [1]. Изучение процесса ацетилиро-

вания является актуальным подходом в рационализации фармакотерапии, позволяющим выбрать оптимальное соотношение лечебного и побочного действия соответствующего препарата.

Некоторые лекарственные средства, широко распространенные загрязнители окружающей среды, канцерогенные вещества, содержащиеся в пище и табачном дыме, эндогенные соединения (серотонин, гистамин, дофамин) метаболизируются в печени с участием изоферментов ариламинов- N-ацетилтрансфераз: NAT1 и NAT2.

Таблица 1 — Субстраты фермента N-ацетилтрансферазы 2

Загрязнители окружающей среды	Лекарственные средства
— Бензидин, аминифлюорен, 4-аминобифенил — β-нафтиламин (производство красок, резины, каменноугольного газа, табачный дым) — Ароматические амины (2-аминофлюорен, 2-аминоантрацен)	— Изониазид — Сульфаниламиды — Гидралазин — Новокаинамид — Амринон — Кофеин — Аминоглутетимид — Дапсон — Натрия аминсалицилат — Нитразепам

Эти ферменты передают ацетильную группу от кофермента А к аминогруппе или гидроксиновой группе метаболизируемого состава. Скрининг субстратов показал, что NAT1 и NAT2 имеют перекрывающиеся, но четко отличающиеся профили специфических активностей [1]. Существует значительная изменчивость в их деятельности у различных индивидов из-за генетического полиморфизма. Таким образом, были установлены несколько диких и мутантных генотипов фермента NAT2 [2, 3]. На сегодняшний день проведено много исследований по распределению генотипов и фенотипов N-ацетилтрансфераз в различных популяциях. Результаты этих исследований позволяют объяснить некоторые изменения в фармакокинетике, токсичности препарата и восприимчивости к злокачественным образованиям в различных популяциях.

### Сравнение генотипов и фенотипов NAT2

У человека имеется два функциональных локуса, кодирующих N-ацетилтрансферазы NAT1 и NAT2. Гены, кодирующие N-ацетилирование, локализованы в хромосоме 8p21.3–23.1. На сегодняшний день известно 29 аллелей, кодирующих белки с разной степенью ацетилирующей способности. Все исследованные гены NAT состоят из открытых для считывания 870 пар оснований, кодирующих каталитически активные белки со средней молекулярной массой 33,5 кДа [1]. Оба фермента способны к N-ацетилированию, O-ацетилированию и N, O-ацетилированию и вовлечены в метаболизм лекарственных препаратов и детоксикацию канцерогенных веществ. NAT1 имеет различные мутантные формы, связи которых с фенотипом ацетилирования лекарств до конца не определены. Аллельные варианты

NAT2 связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушают каталитическую функцию и (или) стабильность фермента. Именно аллельные варианты NAT2 отвечают за полиморфизм и определяют бимодальное и тримодальное распределение статуса ацетилирования у человека [1]. NAT2\*4 считают аллелью дикого типа из-за отсутствия замен в экзоне гена, обуславливающей быстрый тип ацетилирования. Однако NAT2\*4 для многих этнических групп не является самой общей аллелью [3]. Присутствие же аллели NAT2\*5B является маркером для медленного ацетилирования [4]. Два аллеля (NAT2\*5B и NAT2\*6A) составляют 72–75 % всех NAT2 аллелей и минимум 94 % всех мутантных аллелей у европейцев, японцев и испанцев, 83 % — у афроамериканцев. NAT2\*5B наиболее часто встречается у европейцев (40–46 %), но имеет низкую частоту у японцев (0,5 %) [1]. Аллели NAT2, содержащие нуклеотидные замены в кодирующем регионе гена, связаны с медленным ацетилированием. Усиление этнических различий в частотах этих замен ведет к соответствующим этническим различиям в частоте медленных ацетиляторных аллелей.

Ацетиляторный фенотип определен при изучении метаболизма определенных лекарственных средств, таких как сульфадимидин, изониазид, дапсон или кофеин. Сульфадимидин и изониазид — типичные субстраты для NAT2, тогда как NAT1 катализирует трансформацию р-аминосалицилатов, р-аминобензоатов. Кофеин подвержен воздействию обоих ферментов [3]. Как правило, отношение концентрации метаболита к концентрации исходного препарата измеряют в сыворотке, моче или слюне спустя определенное время после его перорального приема. Распределение частоты отношения в группе здоровых людей является, в большинстве случаев, бимодальным. Антимода используется для того, чтобы определить границу между медленными и быстрыми ацетиляторами. Некоторые исследователи предпочитают приспосабливать свои данные к тримодальному распределению.

Печень — главный орган для осуществления реакций при участии NAT2, где данный фермент регулирует биотрансформацию и детоксикацию лекарственных препаратов и ксенобиотиков. NAT1 проявляет активность и в других внутренних органах, включая толстую кишку.

К сожалению, ряд заболеваний могут влиять на результаты при определении ацетиляторного статуса, таким образом, ацетиляторный фенотип, возможно, не согласуется с соответствующим генотипом. Например, синдром мальабсорбции, патология печени или почек могут влиять на концентрацию метаболита независимо от генотипа NAT2. Однако у здоровых людей отмечено достаточно высокое соответствие между генотипом и фенотипом. Так, при исследо-

вании ацетиляторного статуса среди китайских женщин установлено, что у 78 и 76 % был быстрый ацетиляторный фенотип и генотип соответственно [5]. Распределение медленных ацетиляторов среди 222 белых американцев составило 58,1 и 59,5 % по фенотипу и генотипу соответственно. Конкордантность генотипа NAT2 и фенотипа составила 97,8 % в бимодальной модели [6].

#### **Географические вариации фенотипов ацетилирования**

Существенное отличие выявлено в распределении фенотипов среди населения различных регионов мира. У эскимосов и японцев отмечен самый низкий процент медленных ацетиляторов (около 10 %), у китайцев — около 20 % [7]. Медленные ацетиляторы меньше распространены среди коренного населения Гонконга, Малайзии и Сингапура. Одно из исследований среди европеоидов Берлина выявило 62 % медленных ацетиляторов [8], в то время как во Франции данный показатель составил 53 % [9]. Медленные ацетиляторы преобладают в странах Ближнего Востока.

В нашем исследовании проанализированы данные, полученные при обследовании 129 практически здоровых добровольцев из европеоидной популяции г. Гомеля и Гомельской области в возрасте от 25 до 58 (Me = 36,0; 95 % ДИ 31,0–40,02) лет, среди которых было 45 (35 %) мужчин и 84 (65 %) женщины. Клиническое обследование добровольцев включало: сбор и анализ жалоб, анамнеза, определение фенотипа ацетилирования. Определение ацетиляторного фенотипа проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agelent 1100» с использованием тестового препарата изониазида. Результаты показали, что распределение фенотипа ацетилирования у европеоидов Гомельского региона носит бимодальный характер. Соотношение медленных и быстрых ацетиляторов составило 60:40 %, что соответствует распределению этого признака в большинстве регионов Европы.

Проведены популяционные исследования частоты фенотипов и генотипов NAT2 [10]. Частично изменение фенотипов в распределении, о котором сообщают данные исследования, вероятно, связано с методологическими различиями, выбором объектов исследования, а также с техническими аспектами измерения концентрации метаболитов. Однако генотип фермента NAT2 является более существенной и стационарной характеристикой популяции по изучаемому признаку и имеет важное значение для метаболизма и детоксикации лекарственных средств и других ксенобиотиков.

Таким образом, существуют значительные отличия в соотношении медленных и быстрых ацетиляторов в различных этнических группах (таблица 2).

Таблица 2 — Географические отличия распределения ацетиляторного фенотипа

Регион	Медленные ацетиляторы (%)
Россия	60
Аляска	10
Япония	10
Китай	20
Берлин	62
Южная Африка	41
Индия	60
Египет	82
США (европеиды)	58
США (афроамериканцы)	48
Франция	53
Швеция	68
Великобритания	62

### **Ацетиляторный статус и побочные эффекты фармакотерапии**

#### *Изониазид*

Исследования по изониазиду показали, что у лиц с медленным фенотипом ацетилирования даже при использовании средних терапевтических суточных доз наблюдается большое число побочных реакций в виде периферических невритов [11]. А у быстрых ацетиляторов, с другой стороны, отмечен низкий ответ на терапию изониазидом.

Учитывая различную интенсивность реакций ацетилирования изучались также токсические эффекты изониазида. Большинство результатов показали, что лица с медленным фенотипом ацетилирования имеют большую склонность к гепатотоксичности при приеме препарата.

Совместное применение изониазида с фенитоином у больных туберкулезом с эпилептическими осложнениями чаще вызывает у медленных ацетиляторов побочные эффекты последнего [1]. Это происходит вследствие того, что изониазид является неконкурентным ингибитором микросомального окисления фенитоина, что приводит к увеличению концентрации антиконвульсанта в крови.

При комбинированной терапии изониазидом и рифампицином у медленных ацетиляторов чаще фиксируется гепатотоксичность, что обусловлено образованием ацетилгидразина [1].

#### *Сульфасалазин*

Сульфасалазин применяется при лечении язвенного колита, болезни Крона, ревматоидного артрита. При его метаболизме в толстой кишке высвобождаются два компонента: 5-АСК и сульфамиридин. Сульфамиридин всасывается и подвергается печеночному метаболизму посредством ацетилирования, гидроксилирования и глюкуронизации, экскретируется почками, поэтому он оказывает и местное, и системное действие. 5-АСК действует местно и практически не реабсорбируется. 5-АСК ацетируется микроорганизмами, эпителием и ресекретиру-

ется в просвет кишки, при этом ацетилированная 5-АСК не возвращается в эпителий и, как следствие, незначительно абсорбируется [12, 13]. Побочные явления при применении сульфасалазина в виде тошноты, головной боли, нарушения сна, гастроинтестинальных и гематологических нарушений обусловлены токсическими концентрациями сульфамиридина из-за медленного или слабого ацетилирования его в печени, при этом медленные ацетиляторы страдают раньше и сильнее.

#### *Волчаночный синдром*

Апрессин (гидралазин), изониазид, прокаинамид, сульфасалазин способны вызывать волчаночный синдром. Медленный ацетиляторный генотип и HLA гаплотип, ассоциированный с системной красной волчанкой (СКВ), признаны факторами риска сульфасалазин-индуцированного волчаночного синдрома. Медленный ацетиляторный фенотип в сочетании с женским полом и наличием предрасположенности антигенов HLA-DR являются факторами риска развития гидралазин-индуцированного волчаночного синдрома.

В одном из исследований, где 106 пациентам с ревматоидным артритом проводилась терапия сульфасалазином, у медленных ацетиляторов было отмечено существенное увеличение печеночного фермента аспартатаминотрансферазы (АСТ), но это повышение не было связано с основным заболеванием. Вероятно, что ацетиляторный статус не оказывает значительного влияния на эффективность или токсичность терапии сульфасалазином при ревматоидном артрите [14]. При применении сульфасалазина у медленных ацетиляторов с язвенным колитом, требуется более низкая суточная доза препарата для поддержания ремиссии без побочных эффектов, чем у пациентов с быстрым ацетилированием.

#### *Реакции идиосинкразии.*

Медленный ацетиляторный статус связан с неблагоприятными реакциями во время терапии сульфамиламидами. Различия в метаболизме препарата могут увеличить вероятность

ковалентного связывания реактивных метаболитов с клеточными антигенами, приводящего к цитотоксичности и иммунному ответу на неантигены [15]. С учетом редкости этих реакций даже у медленных ацетиляторов другие факторы, такие как различия в уровне образования и детоксикации гидроксиламиновых метаболитов могут быть весьма важными.

Резюмируя данный раздел статьи, можно отметить, что медленный ацетиляторный статус связан с повышенным риском развития гепатотоксичности и периферической нейропатии среди пациентов, получающих изониазид. Существует также высокий риск лекарственного волчаночного синдрома среди медленных ацетиляторов, которые получают изониазид, гидралазин (апрессин) или прокаинамид. Реакции идиосинкразии на прием сульфаниламидов также более часто наблюдаются у лиц с медленным ацетиляторным статусом.

#### **Статус ацетилирования и новообразования**

Обнаруженный фармакогенетический феномен различий в N-ацетилировании стимулировал многочисленные исследования по поиску ассоциаций между фенотипом ацетилирования и заболеваниями. Рассмотрим связь скорости реакций ацетилирования с онкологическими заболеваниями, экогенетический аспект которых хорошо известен.

Метаболизм некоторых потенциально канцерогенных веществ и ксенобиотиков, содержащихся в пище, окружающей среде или табачном дыме, находится под контролем ацетиляторного генотипа и может таким образом влиять на риск возникновения определенных злокачественных новообразований. По данному вопросу доступен большой объем литературы, но определенные доказательства взаимодействия гена NAT2 и окружающей среды на канцерогенез ограничены. Это происходит из-за методологических особенностей генотипирования и фенотипирования, выбора случаев и небольшого количества объектов в индивидуальных исследованиях [16].

Анализ 21 опубликованного исследования типа «случай-контроль» среди пациентов с раком мочевого пузыря показал ОШ 1.31 (95 %-ый ДИ 1.11–1.55) для медленного ацетилятора по сравнению с быстрым [17]. К тому же риск заболевания повышается у курящих по сравнению с некурящими, однако стратифицированный анализ был возможен только в 5 из 21 исследования из-за недостатка информации относительно статуса курения [18].

Ассоциацию между быстрым генотипом ацетилирования и колоректальным раком изучали несколько исследователей. В 10 из 11 исследований не было выявлено ассоциации между генотипом NAT2 и инвазивным колоректальным раком [10]. Была выдвинута гипотеза,

что быстрый фенотип ацетилирования может обусловить восприимчивость к колоректальному раку из-за большей активации пищевых гетероциклических аминов, находящихся в хорошо прожаренном мясе. Гетероциклические амины активизируются O-ацетилированием, предполагается, что генотипы NAT2 с высокой активностью O-ацетилтрансферазы (быстрый ацетиляторный фенотип) могут увеличить риск развития злокачественных новообразований, вызываемых этими компонентами. Вероятно, существует взаимосвязь между быстрым ацетиляторным генотипом и употреблением жареного мяса как фактор риска развития колоректального рака [19]. Проведены исследования, указывающие на подобную ассоциацию по раку молочной железы у женщин в постменопаузном периоде [20]. Взаимосвязь полиморфизма ацетилирования и предрасположенности к раку молочной железы вызывает интерес на протяжении длительного времени. В проведенных исследованиях прямых зависимостей между заболеванием и фенотипом ацетилирования не установлено. Однако с высокой достоверностью показано, что курящие женщины с медленным фенотипом ацетилирования более подвержены раку молочной железы [1]. Несомненную актуальность приобретают проблемы ферментативной детоксикации применительно к развитию рака легких. Медленный генотип NAT2, как показывает одно из исследований типа «случай-контроль» из Сингапура, был более частым среди некурящих китайских женщинах с раком легкого [21]. Другие исследователи сообщали о недостаточной связи с NAT2 генотипами, но более четкой ассоциации заболевания с NAT1 генотипами [22]. Взаимодействие между полиморфизмом NAT2, p53 генной мутацией и курением табака (активным или пассивным) является фактором риска возникновения рака легкого и рака молочной железы. Такая взаимосвязь была изучена несколькими центрами, но результаты этих исследований остались непоследовательными и неокончательными. Также не было выявлено достоверной ассоциации между ацетиляторным статусом и злокачественными новообразованиями полости рта и предстательной железы [23].

Учитывая приведенные данные становится очевидным, что исследования по выявлению связей фенотипа ацетилирования с заболеваниями требуют дальнейшего развития.

#### **Перспективы фармакогенетики**

Расширение знаний о геноме человека позволит фармакогенетике значительно продвигаться в решении своих главных задач. Очень важно получить возможность индивидуализировать фармакотерапию и уменьшить риск токсичности лекарственных средств. Понима-

ние взаимодействий между NAT2 генотипами, генами, идентифицированными при злокачественных новообразованиях (толстая кишка, молочная железа) и множеством экологических факторов, позволило бы выявлять лиц с высоким риском развития определенных злокачественных образований. Эти возможности, вероятно, окажут значительное влияние на медицину нескольких следующих десятилетий.

#### Заключение

Обнаруженный около 40 лет назад ацетиляторный полиморфизм остается весьма актуальным, так как ряд лекарственных средств и ксенобиотиков метаболизируются в печени с помощью реакций ацетилирования. За последнее время достигнуты значительные успехи в понимании молекулярной генетики процессов ацетилирования. Генетически обусловленные отличия в метаболизме лекарственного препарата являются одной из причин индивидуальных колебаний в эффектах лекарственного средства. Полиморфизм N-ацетилтрансферазы 2 имеет отношение к метаболизму многих ариламинов, гидразинов и канцерогенных веществ. У человека существует 2 гена, ответственных за деятельность N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2. Полиморфизм гена NAT2 определяет различное соотношение генотипов и фенотипов NAT2 в популяциях. Согласно результатам нашего исследования, соотношение медленных и быстрых ацетиляторов среди европеоидов Гомельского региона составило 60:40 %. Также существуют предположения, что некоторые аллельные варианты гена NAT2 влияют на индивидуальную восприимчивость к определенным заболеваниям и новообразованиям.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.
2. Meyer, U. A. Polymorphism of human acetyltransferases / U. A. Meyer // Environmental Health Perspectives. — 1994. — Vol. 102, № 6. — P. 213–216.
3. Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms / W. H. David [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 29–42.
4. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans / M. Blum [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 88. — P. 5237–5241.
5. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women / B. Zhao [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 56. — P. 689–692.
6. Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population / M. Gross [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 683–692.
7. Ellard, G. A. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis / G. A. Ellard // Clin. Pharmacol. Ther. — 1976. — Vol. 19. — P. 610–625.
8. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M. Hildebrand, W. Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 525–526.
9. N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk / C. Bouchardy [et al.] // Pharmacogenetics. — 1998. — Vol. 8. — P. 291–298.
10. N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: A HuGe review / N. Brockton [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 151. — P. 846–861.
11. Snider, D. E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy / D. E. Jr. Snider // Tubercle. — 1980. — Vol. 61. — P. 191–196.
12. Azad Khan, A. K. The disposition and metabolism of sulfasalazine (salicylazosulphapyridine) in man / A. K. Azad Khan, S. C. Truelove, R. Aranson // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 13. — P. 523–528.
13. Das, K. M. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine / K. M. Das, R. Dubin // Clin. Pharmacokinetics. — 1976. — Vol. 1, № 6. — P. 406–425.
14. Influence of acetylator status on sulphasalazine efficacy and toxicity in patients with rheumatoid arthritis / G. D. Kitas [et al.] // Scand. J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 21. — P. 220–225.
15. Spielberg, S. P. N-acetyltransferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism / S. P. Spielberg // J. Pharmacokinetics. Biopharm. — 1996. — Vol. 24. — P. 509–519.
16. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / D. W. Hein [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 29–42.
17. Johns, L. E. N-acetyltransferase-2 and bladder cancer risk: A meta-analysis / L. E. Johns, R. S. Houlston // Environ. Mol. Mutagen. — 2000. — Vol. 36. — P. 221–227.
18. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: An overview and consideration of the evidence for gene-environment interaction / J. Green [et al.] // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 83. — P. 412–417.
19. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England / M. R. Welfare [et al.] // Carcinogenesis. — 1997. — Vol. 18. — P. 1351–1354.
20. N-acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women / A. C. Deitz [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 905–910.
21. NAT2 slow acetylator genotype is associated with increased risk of lung cancer among non-smoking Chinese women in Singapore / A. Seow [et al.] // Carcinogenesis. — 1999. — Vol. 20. — P. 1877–1881.
22. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation / T. Oyama [et al.] // Anticancer Res. — 1997. — Vol. 17. — P. 577–581.
23. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people / T. Katoh [et al.] // Carcinogenesis. — 1998. — Vol. 19. — P. 1803–1807.

Поступила 21.09.2009

УДК 615.32:616.36-002

## ПРЕПАРАТЫ РАСТОРОПШИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Препараты расторопши пятнистой обладают выраженными гепатопротекторными свойствами. В настоящее время рост интереса к данному лекарственному растению связан как с увеличением распространенности различных форм патологий печени, так и с открытием новых свойств его действующих компонентов.

Предлагаемый обзор содержит информацию о фармакологии, механизме действия, эффективности применения препаратов расторопши при заболеваниях печени и демонстрирует возможности их использования при других патологических состояниях.

Ключевые слова: расторопша пятнистая, силимарин, гепатопротекторные свойства, гепатит, цирроз печени.

## HERBAL PREPARATIONS FROM MILK THISTLE: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN LIVER DISEASES

Y. I. Brel, A. A. Lyzikov, E. S. Pitkevich

Gomel State Medical University

Herbal preparations from Milk Thistle possess documented hepatoprotective properties. Nowadays the increase of interest to this herbal drug is connected with the prevalence of different forms of liver pathology and with the discovery of new properties of its active components. This review contains information on pharmacology, mechanism of action, efficiency of Milk Thistle preparations applications in liver diseases and demonstrates possibilities of their using in other pathological states.

Key words: Milk Thistle, silymarin, hepatoprotective properties, hepatitis, liver cirrhosis.

### **Введение**

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*-L.) с древних времен использовалась для лечения различных заболеваний печени. Первое упоминание о применении экстракта данного лекарственного растения содержится в трудах древнегреческого врача Теофраста (4 век до н.э.). Исследования швейцарского естествоиспытателя 18 века Альбрехта фон Галлера легли в основу практического применения расторопши в современной медицине [1, 2]. В 60-х годах прошлого столетия была установлена химическая структура основных действующих компонентов расторопши, известных под названием «силимарин». Силимарин обладает экспериментально и клинически доказанными гепатопротекторными свойствами, что позволяет использовать его при лечении таких нозологических форм печеночной патологии, как алкогольная болезнь печени, цирроз, вирусный и токсический гепатит. В настоящее время активно изучаются новые свойства и возможности применения данного лекарственного препарата, в частности, его противоопухолевое действие. Предлагаемый обзор содержит информацию о фармакологии, механизме действия, эффективности применения препаратов расторопши при патологии печени и демонстрирует возможности их использования при других патологических состояниях.

### **Химические и фармакокинетические свойства силимарина**

Действующим компонентом расторопши является силимарин — стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых главным и наиболее активным компонентом является силибин (синоним — силибинин). Силибин представляет собой смесь двух диастереомеров А и В приблизительно в равной пропорции. В экс-

тракте также присутствуют другие флавонолигнаны: изосилибин, дегибросилибин, силидианин, силикрестин и несколько флавоноидов, главным образом, таксифолин [2, 3]. Поскольку силимарин обладает низкой абсорбционной способностью в кишечнике, применяются методы увеличения его биодоступности путем комбинации активного компонента силибинина с фосфатидилхолином (препарат «Силипид») или липосомами. После перорального приема силимарина пик концентрации в плазме достигается через 1–2 часа, период полувыведения составляет 6–8 часов [4, 5]. Силимарин метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, выводится преимущественно с желчью и в меньшей степени — с мочой. Наличие энтерогепатической циркуляции затрудняет изучение абсорбции силимарина. Побочные эффекты (слабительное действие, аллергические реакции) при применении препаратов расторопши встречаются редко [1, 5].

Препараты расторопши относятся к категории низкотоксичных веществ. В эксперименте на животных LD<sub>50</sub> при внутривенной инфузии составила для мышей 400 мг/кг, для крыс 385 мг/кг, для кроликов и собак 140 мг/кг. Величина LD<sub>50</sub> увеличивалась с замедлением скорости инфузии, а при пероральном применении препарата достигала 10 г/кг. При острой интоксикации смерть наступала от сердечно-сосудистой недостаточности [1].

### **Механизм действия**

Гепатопротекторное действие препаратов расторопши обеспечивается несколькими механизмами, из которых наиболее важными являются антиоксидантные свойства и способность повышать регенерацию клеток печени.

*Антиоксидантное действие.* Одним из основных патогенетических механизмов пораже-

ния гепатоцитов при воздействии токсинов является избыточное накопление свободных радикалов, что сопровождается повреждением клеточных органелл и макромолекул. Антиоксидантный эффект силимарина обусловлен наличием фенольной структуры в молекуле его действующего вещества, благодаря чему он взаимодействует с активными формами кислорода и другими свободными радикалами. Силимарин предотвращает повреждение клеток, ингибируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) не только путем прямого связывания радикалов, но и за счет увеличения концентрации глутатиона и повышения активности супероксиддисмутазы [6, 7]. Более того, взаимодействуя непосредственно с компонентами клеточных мембран, силимарин предотвращает нарушения состава липидных фракций, ответственных за поддержание нормальной текучести мембран, что является необходимым условием нормального функционирования клеток [5].

Антиоксидантное действие силимарина отчетливо продемонстрировано *in vitro* и на моделях окислительного стресса [1, 5]. Так, при воздействии  $CCl_4$  на печень крыс применение силимарина приводило к полной нормализации повышенной активности трансаминаз. В экспериментах на крысах силимарин предотвращал парацетамол-индуцированный некроз гепатоцитов у 87,5 % животных [5], а при острой интоксикации ацетаминофеном силибин дигемисукцинат проявлял протекторные свойства за счет снижения ПОЛ и влияния на систему глутатиона, предотвращая повышение сывороточных трансаминаз [7].

*Стимуляция синтеза белка.* Силимарин способен ускорять регенерацию клеток печени путем повышения синтеза белка в поврежденной печеночной ткани. Эксперименты на лабораторных животных показали, что силибинин вызывает значительное увеличение формирования рибосом в гепатоцитах, и, как следствие, повышение синтеза структурных и функциональных белков, что является условием восстановления поврежденных гепатоцитов и нормализации функции печени. Механизм связан со стимуляцией активности РНК-полимеразы и активацией транскрипции рРНК. При этом в малигнизированных клетках скорость транскрипции ДНК не повышается, что исключает возможность стимуляции опухолевого роста [2, 8].

*Противовоспалительное действие.* Противовоспалительное действие препаратов расторопши наиболее изучено в отношении ткани печени. Так, показано, что силимарин вызывает ингибирование клеток Купфера, миграции нейтрофилов и подавляет синтез лейкотриенов за счет ингибирующего влияния на 5-липоксигеназу [5, 9]. При исследовании влияния силибинина на

функции изолированных клеток Купфера, было обнаружено, что данный препарат снижает продукцию лейкотриена В<sub>4</sub>, образование супероксид анион радикала и оксида азота, не влияя на образование TNF- $\alpha$  [9]. С другой стороны, молекулярные основы противовоспалительного и антиканцерогенного действия силимарина, возможно, связаны с ингибированием активации NF- $\kappa$ B, который регулирует экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, цитопротекцию и канцерогенез [10].

*Антифибротическое действие.* Одним из основных механизмов фиброзирующего процесса является трансформация звездчатых клеток печени в миофибробласты, отвечающие за депонирование коллагеновых волокон в печени. Важную роль в фиброгенезе играет и избыток продуктов ПОЛ, который активирует звездчатые клетки печени. В экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина темпов прогрессирования фиброза печени, что обусловлено как его антиоксидантным действием, так и подавлением синтеза коллагена. Fuchs EC с соавт. [11] в исследованиях, выполненных на изолированных звездчатых клетках печени крыс, показали, что силибинин ингибирует пролиферацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты и снижает экспрессию генов, ответственных за синтез внеклеточных компонентов матрикса. Кроме того, силимарин селективно подавляет образование лейкотриенов клетками Купфера, ингибирует NF- $\kappa$ B, а также различные киназы, участвующие в передаче сигнала [9].

*Антитоксическое действие.* Силимарин обладает регуляторным влиянием на проницаемость клеточных и митохондриальных мембран, повышая их устойчивость к повреждению ксенобиотиками, а также предотвращает абсорбцию токсинов гепатоцитами путем блокировки рецепторов связывания и ингибирования мембранных транспортных систем [12]. Эти свойства лежат в основе лечебного действия при лекарственном и токсическом повреждении печени. Одним из механизмов стабилизации клеточных мембран при применении силимарина является его ингибирующее влияние на цАМФ-фосфодиэстеразу и угнетение кальцийзависимой активации фосфолипаз [13]. Доказано, что силимарин препятствует проникновению в гепатоциты ядов бледной поганки (*Amanita phalloides*) путем конкуренции с транспортной мембранной системой [1, 12].

*Противоопухолевое действие.* В настоящее время исследование противоопухолевого действия силимарина является одной из приоритетных областей изучения свойств данного препарата. Экспериментальные работы последних лет показали способность силимарина

подавлять пролиферацию клеток различных опухолей (простаты, молочной железы, яичников, толстой кишки) путем модулирования регуляторов клеточного цикла, а также снижения секреции проангиогенных факторов [3, 14, 15]. В экспериментах *in vivo* было также продемонстрировано, что силимарин является химиопрофилактическим агентом при воздействии различных канцерогенов (ультрафиолетовое излучение, 7,12-диметилбензантрацен и др.). Применение силимарина у онкологических больных может использоваться как дополнение к основной терапии с целью предотвращения или уменьшения токсического воздействия химио- и радиотерапии. В настоящее время проводятся клинические исследования по определению эффективности силимарина при различных видах онкологической патологии [16].

*Прочие эффекты препаратов расторопши.* В последнее время интерес к препаратам расторопши возрос в связи с изучением его альтернативных эффектов, не связанных с гепатопротекторными свойствам. Применение силимарина может быть перспективным при лечении сахарного диабета, заболеваний легких и почек, нейродегенеративных процессов. Активно изучается механизм действия силибина и его дериватов на клеточном и молекулярном уровнях, его эстрогенная активность [3].

Недавние исследования позволяют предположить, что силибинин может применяться для лечения диабета 2 типа благодаря его антигипергликемическим свойствам. В эксперименте на перфузируемых гепатоцитах крыс было показано, что силибинин ингибирует печеночную глюкозо-6-фосфатазу и подавляет глюконеогенез [17].

Силимарин обладает иммуномодулирующим действием и увеличивает секрецию IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-10 в смешанной культуре лимфоцитов, а также ингибирует продукцию оксида азота в макрофагах [2].

Введение силимарина уменьшает концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности у крыс при гиперлипидемии, что предполагает возможность его использования в качестве потенциального гиполипидемического средства [18].

Силимарин может быть эффективен при лечении и предотвращении некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессов. Wang с соавт. продемонстрировали, что силимарин способен эффективно защищать допаминергические нейроны при липополисахарид-индуцированной нейротоксичности путем ингибирования активации микроглии [19].

Интересные данные были получены Jung с соавт. при исследовании воздействия силибина на микроорганизмы. Авторы установили, что си-

либин оказывает антибактериальное действие на метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и на *Pseudomonas aeruginosa* в комбинации с некоторыми антибактериальными средствами, что открывает перспективу его применения в комбинированной антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами [20].

De F. Monbrison с соавт. продемонстрировали антималярийную активность дегидросилибина в экспериментах *in vitro*, что открывает перспективы его использования при заражении лекарственно устойчивыми штаммами *Plasmodium falciparum* [21].

#### **Клиническое применение силимарина**

Известные из народной медицины и доказанные выраженные гепатопротекторные свойства силимарина побудили многих исследователей к проведению клинических испытаний данного препарата при таких заболеваниях, как алкогольная болезнь печени, цирроз печени, острый и хронический вирусный гепатит, токсические и лекарственные поражения печени.

*Алкогольная болезнь печени.* Проведенные клинические исследования по эффективности применения препаратов расторопши при хронических алкогольных поражениях печени выявили благоприятное воздействие на клиническую симптоматику, биохимические показатели и отчасти на гистологические изменения печени. В то же время силимарин не обладает прямым эффектом на метаболизм этанола и не влияет на скорость удаления его из организма [22].

По данным Feher с соавт., которые применяли силимарин для лечения пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (АБП) в течение 6 месяцев, воздействие препарата привело к нормализации активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), концентрации общего билирубина и улучшению гистологической картины печени [23]. Salmi с соавт. оценивали эффект применения силимарина у пациентов с АБП в течение 4 недель. В конце периода исследования авторы наблюдали достоверное снижение активности АСТ и АЛС на 30,1 и 40,8 % соответственно у пациентов, получавших силимарин, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. При этом значимых различий по содержанию в сыворотке общего и конъюгированного билирубина отмечено не было [24].

Однако результаты отдельных клинических испытаний являются противоречивыми, что может быть следствием различий в количестве потребления алкоголя во время исследования и сложности патогенеза заболевания, а также различий состава использованных препаратов силимарина в зависимости от условий

культивирования и процесса экстракции [3]. Так, по данным Lucena с соавт., у пациентов с АБП, у которых другие причины болезни печени, включая гепатит С были исключены, после 6 месяцев лечения силимарином не было выявлено достоверных изменений активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП, содержания альбумина, протромбинового времени, количества тромбоцитов [25].

*Цирроз печени.* В ряде клинических испытаний была продемонстрирована возможность замедления прогрессирования цирроза печени под влиянием терапии препаратами расторопши. Fegenci с соавт. исследовали эффективность применения силимарина у пациентов с гистологически подтвержденным циррозом. Средняя выживаемость после 4 лет использования данного препарата была достоверно выше у пациентов, получавших силимарин, по сравнению с контрольной группой, применявшей плацебо (58 и 39 % соответственно), но достоверных различий в биохимических маркерах обнаружено не было [26]. Однако исследование пациентов с гистологически подтвержденным алкогольным циррозом, проведенное Pages A. с соавт., не выявило достоверного положительного влияния на выживаемость после 2 лет лечения силимарином по сравнению с группой, получавшей плацебо [27].

*Лекарственные и токсические повреждения печени.* Известно, что применение многих лекарственных средств, таких как рифампицин, изониазид и других, может привести к повреждению печени, особенно при длительном их использовании. Результаты клинических исследований показывают, что комбинация силимарина с потенциально гепатотоксическими лекарственными препаратами может снизить или полностью предотвратить их побочные эффекты [5].

Особого внимания заслуживает терапевтический эффект силимарина при отравлении бледной поганкой (*Amanita phalloides*). При изучении протекторного действия силимарина на лабораторных животных было установлено, что чем больше времени прошло после введения токсина, тем менее эффективно применение данного лекарственного средства. В экспериментах на мышах силимарин, введенный внутривенно до или в течение 10 минут после интоксикации, показал 100 % эффективность [1]. При пероральном введении LD<sub>50</sub> *Amanita phalloides* собакам не погибло ни одно животное, получившее силимарин через 5 и 24 часа после интоксикации, при этом препарат уменьшил степень некроза печени и изменения биохимических показателей [28].

Результаты ретроспективных исследований терапии отравлений бледной поганкой продемонстрировали положительный эффект от при-

менения силимарина. Enjalbert с соавт. провели ретроспективное исследование клинических данных 2108 пациентов, госпитализированных за 20 лет в Северной Америке и Европе с отравлением аматоксином, и статистическое сравнение количества выживших и умерших подтвердило положительный эффект при использовании силибина в моно- и комбинированной терапии [29]. Hruby с соавт. выявили, что тяжесть повреждения печени была тем меньше, чем раньше от момента потребления токсина начиналось лечение силибинином. Однако введение силибина даже через 48 часов после отравления было способно эффективно предотвращать повреждение печеночной ткани [30].

Данные исследования подтверждают возможность использования силимарина как антитота при отравлении бледной поганкой.

*Вирусный гепатит.* Силимарин не оказывает прямого влияния на репликацию вируса гепатита, однако благодаря ингибирующему действию на воспалительные и цитотоксические процессы, вызванные вирусной инфекцией, а также стимулирующему влиянию на регенерацию печени данный препарат способен оказывать положительный эффект при вирусных поражениях печени. При вирусном гепатите С антиоксидантный эффект терапии способствует снижению риска злокачественной трансформации гепатоцитов [5].

Magliulo с соавт. [31] показали, что у достоверно большего числа пациентов с острым гепатитом А или В наблюдалась нормализация АСТ и билирубина после 21 дня лечения силимарином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Различия в динамике между АЛТ и ЩФ между двумя группами были незначительны.

При применении силибина при гепатите С Buzzelli и соавторы выявили статистически достоверное снижение активности трансаминаз у пациентов, получавших силибин по сравнению с группой плацебо, а также снижение активности АСТ по сравнению с исходным уровнем в группе силибина. Однако достоверного изменения АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубина не наблюдалось [32]. В группе пациентов с хроническим гепатитом В и С, получавших силипид, было выявлено статистически достоверное снижение трансаминаз и ГГТП по сравнению с исходным уровнем и группой получавшей плацебо [33]. Сходные данные были получены Vailati с соавт. при изучении хронического гепатита как вирусного, так и алкогольного генеза [34]. При оценке действия силибин-витамин Е-фосфолипидного комплекса у пациентов с вирусом гепатита С, получавших данный препарат, наблюдалась достоверное и устойчивое уменьшение АЛТ и АСТ в сыворотке крови по сравнению с контролем [35].

Оценка результатов исследования применения силимарина у пациентов с гепатитом В или С осложняется малым количеством пациентов, нехваткой в некоторых исследованиях контроля с помощью плацебо, группировкой гепатитов различной этиологии в одну категорию [2]. Тем не менее большинство клинических испытаний показали, что у пациентов с вирусным гепатитом применение силимарина приводит к снижению активности трансаминаз, но до сих пор остается не ясным его влияние на прогрессирование и исход заболевания, что требует дальнейшего изучения.

#### Заключение

Флавоноиды из расторопши пятнистой: силимарин и его структурный компонент — силибинин обладают выраженными гепатопротекторными свойствами и способны оказывать терапевтическое воздействие за счет четырех основных механизмов:

- 1) как антиоксиданты и регуляторы внутриклеточного содержания глутатиона;
- 2) как стабилизаторы и регуляторы проницаемости, препятствуя попаданию гепатотоксических веществ в гепатоциты;
- 3) как активаторы синтеза рибосомальной РНК, стимулируя регенеративные процессы в печени;
- 4) как ингибиторы трансформации звездчатых гепатоцитов в миофибробласты, процесса, приводящего к циррозу печени.

При проведении экспериментальных исследований показано, что препараты расторопши обеспечивают защиту печени при воздействии различных гепатотоксических агентов. Имеются сообщения о том, что силимарин оказывает не только гепатопротекторное действие, но и эффективен в терапии ряда других заболеваний. Активно изучаются механизмы противоопухолевого действия данного препарата. Предполагается, что силимарин может оказывать терапевтический эффект при сахарном диабете, заболеваниях почек, малярии, атеросклерозе, некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессах.

В настоящее время силимарин входит в список препаратов, применяемых при токсических повреждениях печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени), хроническом гепатите, циррозе печени. Силимарин также оказывает выраженный терапевтический эффект при отравлении бледной поганкой. Большинство проведенных клинических испытаний продемонстрировали улучшение биохимических показателей функции печени при применении данного препарата. Однако полученные в исследованиях результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения действия препаратов расторопши на течение и отдаленные результаты лечения заболеваний различной этиологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacology of Silymarin / F. Fraschini [et al.] // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
2. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review / K. E. Mayer [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. — 2005. — Vol. 12. — P. 559–567.
3. Kren, V. Silybin And Silymarin — new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // Biomed. Papers. — 2005. — Vol. 149, № 1. — P. 29–41.
4. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile / D. Lorenz [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 6, № 10. — P. 655–661.
5. Pradhan, S. C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine / S. C. Pradhan, C. Girish // Indian J. Med. Res. — 2006. — Vol. 124, № 5. — P. 491–504.
6. Effect of free radical scavengers on superoxide dismutase (SOD) enzyme in patients with alcoholic cirrhosis / J. Feher [et al.] // Acta Medica Hungarica. — 1988. — Vol. 45, № 3/4. — P. 265–276.
7. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver / R. Campos [et al.] // Planta Med. — 1989. — Vol. 55, № 5. — P. 417–419.
8. Sonnenbichler, J. Mechanism of action of silibinin. V. Effect of silibinin on the synthesis of ribosomal RNA, mRNA and tRNA in rat liver in vivo / J. Sonnenbichler, I. Zettl // Hoppe Seylers Z Physiol. Chem. — 1984. — Vol. 365, № 5. — P. 555–566.
9. Inhibition of Kupffer cells as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin / C. Dehmlow [et al.] // Hepatology. — 1996. — Vol. 24, № 4. — P. 749–754.
10. Selective inhibition of NF- $\kappa$ B activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways / C. Saliou [et al.] // FEBS Lett. — 1998. — Vol. 440. — P. 8–12.
11. Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblasts / E. C. Fuchs [et al.] // Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47, № 12. — P. 1383–1387.
12. Characterization of a transporting system in rat hepatocytes: studies with competitive and non-competitive inhibitors of phalloidin transport / K. Munter [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. — 1986. — Vol. 860, № 1. — P. 91–98.
13. Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase / H. P. Koch [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7, № 8. — P. 409–413.
14. Antiproliferative and apoptotic effects of silibinin in rat prostate cancer cells / A. Tyagi [et al.] // Prostate. — 2002. — Vol. 153, № 3. — P. 211–217.
15. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex IdB 1016, against human ovarian cancer / D. Gallo [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 2403–2410.
16. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side / R. Agarwal [et al.] // Anticancer Res. — 2006. — Vol. 26, № 6B. — P. 4457–4498.
17. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase / B. Guigas [et al.] // Cell Physiol. Biochem. — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 925–934.
18. Skottova, N. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug / N. Skottova, V. Kreeman // Physiol. Res. — 1998. — Vol. 47. — P. 1–7.
19. Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation / M. J. Wang [et al.] // Eur. J. Neurosci. — 2002. — Vol. 16. — P. 2103–2112.
20. Jung, H. J. Synergistic antibacterial effect between silybin and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates / H. J. Jung, D. G. Lee // J. Microbiol. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 462–467.
21. In vitro antimalarial activity of flavonoid derivatives dehydrosilybin and 8-(1;1)-DMA-kaempferide / De F. Monbrison [et al.] // Acta Trop. — 2006. — Vol. 97, № 1. — P. 102–107.
22. Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin / M. Varga [et al.] // Blutalkohol. — 1991. — Vol. 28, № 6. — P. 405–408.
23. Liver protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases / I. Feher [et al.] // Orv. Hetil. — 1989. — Vol. 130. — P. 2723–2727.
24. Salmi, H. A. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study / H. A. Salmi, S. Sarna // Scand. J. Gastroenterol. — 1982. — Vol. 17. — P. 517–521.
25. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study / M. I. Lucena [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeut. — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 2–8.

26. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / P. Ferenci [et al.] // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol. 9, № 1. — P. 105–113.
27. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial / A. Pares [et al.] // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28, № 4. — P. 615–621.
28. Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles / G. Vogel [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 73. — P. 355–362.
29. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis / F. Enjalbert [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2002. — Vol. 40, № 6. — P. 715–757.
30. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin / K. Hruby [et al.] // *Hum. Toxicol.* — 1983. — Vol. 2, № 2. — P. 183–195.
31. Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres / E. Magliulo [et al.] // *Med. Klin.* — 1978. — Vol. 73, № 28/29. — P. 1060–1065.
32. Therapeutic effect of silipide in patients with chronic hepatitis C non-responders (NTs) to interferon (IFN) treatment / G. Buzzelli [et al.] // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21, № 1. — P. 100.
33. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis / G. Buzzelli [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1993. — Vol. 31, № 9. — P. 456–460.
34. Randomized open study of the dose–effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis / A. Vailati [et al.] // *Fitoterapia.* — 1993. — Vol. 64, № 3. — P. 219–228.
35. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection / K. Falasca [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, № 11. — P. 1900–1906.

Поступила 24.08.2009

УДК 616.12-005.4:616.151+537.32+541.67:611.018.5

## ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРЕТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н. В. Николаева

Гомельский государственный медицинский университет

Проанализированы данные изменения биоэлектрических свойств крови в клинических группах пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Подтверждено предположение, что изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе и в условиях дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза. По величине остаточного заряда удалось дифференцировать клинические группы с учетом степени тяжести основного заболевания. Пациенты с ишемической болезнью сердца имеют более высокую, чем условно здоровые, величину остаточного заряда, которая еще более увеличивается с повышением функционального класса стабильной стенокардии напряжения, а также при наличии сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биоэлектрические свойства крови.

## ESTIMATION OF BIOELECTRET PROPERTIES OF BLOOD IN PATIENTS OF CLINICAL GROUPS SICK WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

N. V. Nikolaeva

Gomel State Medical University

The given bioelectret properties of blood of clinical groups sick by ischemic heart disease and control group are analysed. The assumption is confirmed, that change bioelectret properties of blood can be considered, how a nonspecific marker of a degree of pathological changes of cardiovascular system, including, and in conditions of destabilization of hemovascular homeostasis. On size of a residual charge it was possible to differentiate clinical groups on a degree of weight of the basic disease. Patients with ischemic heart disease have higher, than conditionally healthy, size of a residual charge which even more increases with increase of a functional class of a stable stenocardia of a pressure, and also at presence of accompanying pathologies, such as an arterial hypertension.

Key words: ischemic heart disease, bioelectret properties of blood.

### Введение

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов развития и прогрессирования ИБС является дестабилизация гемоваскулярного гомеостаза [1]. Доказано, что нарушение функционального состояния эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов, вязкости крови играет роль пускового механизма развития ИБС, обуславливает тяжесть течения и прогноз заболевания [2, 3].

Диагностика ИБС — проблема, весьма подробно освещенная как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Тем не менее специалисты

вновь и вновь возвращаются к ней как в связи с появлением новых поколений диагностической техники, так и с изменением концепций проведения лечебных мероприятий у больных [4].

В настоящее время практическая медицина не всегда может применить достижения технических наук при обследовании пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы не только в связи с их длительностью, дороговизной и сложностью, но часто из-за отсутствия научного обоснования таких исследований. К сожалению, в современной лабораторной практике отсутствуют средства и методы, которые

позволяют определять структурное состояние крови и ее изменение. В физике диэлектриков для этого используется метод электретно-термического анализа [5].

Кровь человека представляет пространственную структуру, содержащую жидкокристаллические термотропные соединения и белково-полисахаридные комплексы. Структурированное состояние компонентов крови обуславливает электретный эффект. При проведении термостимулированной деполяризации в электрически нейтральной крови будет происходить разрушение водородных связей, ответственных за образование гидратных оболочек вокруг большинства ее компонентов. Затем происходит необратимое изменение структуры белков без разрыва полипептидной цепи и на последнем этапе процесса — интенсивная термоокислительная деструкция входящих в состав крови органических соединений. Все это приводит к высвобождению носителей заряда. Их перемещение обуславливает возникновение термостимулированных токов. С помощью метода термостимулированных токов установлено, что кровь человека проявляет электретный эффект, обусловленный координационной природой надмолекулярной структуры ее компонентов [6].

Кровь и сыворотка крови представляют собой более удобные для изучения объекты, чем другие жидкодисперсные системы. Химический состав, дисперсность, границы раздела у них колеблются в достаточно узких пределах около нормативных показателей; имеются уже определенные стандартными методами допустимые интервалы отклонений при различных заболеваниях, а также по возрасту и полу.

Наряду с этим пока не нашли своего окончательного решения вопросы, связанные с изучением механизмов нарушения пространственной структуры крови у больных ИБС и возможных способов их коррекции, с учетом дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза. Представляется актуальным создание приемлемого на практике подхода к обследованию пациентов с хроническими формами ИБС, который основывался бы на методе электретно-термического анализа. Все изложенное стало основанием к проведению настоящего исследования.

**Цель исследования:** применить метод электретно-термического анализа для исследования биоэлектретных свойств крови у пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС.

#### **Материал и метод**

Для выполнения поставленной цели изучены и проанализированы клинические данные, полученные в результате лечения и обследования 99 человек. В их числе 65 мужчин и 34 женщины, что составило 65,66 и 34,34 %

соответственно. Все пациенты по клинической геронтологической классификации возрастных периодов находились в группе среднего возраста (40–59 лет). Средний возраст мужчин составил  $51,9 \pm 5,70$  лет, женщин —  $52,0 \pm 5,77$  лет [7].

В исследование были включены 75 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с различной длительностью коронарного анамнеза, представленной стабильной стенокардией напряжения I–III функциональных классов (ФК). Функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения устанавливался в соответствии с классификацией Канадского общества кардиологов [8]. Распределение обследованных в соответствии с наличием определенного ФК было следующим: у 25 (33,3 %) человек ФК-I, ФК-II выявлено у 25 (33,3 %) пациентов и ФК-III — у 25 (33,3%) пациентов. Диагноз стабильной стенокардии напряжения основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, которые возникали при физической нагрузке и купировались приемом нитроглицерина, и появлении преходящих изменений сегмента ST на ЭКГ во время пробы с физической нагрузкой. Из общего числа обследованных с ИБС были сформированы три группы (группа 1–3) с учетом функционального класса (ФК I-III) соответственно. Среди них было 54 мужчины (72 %) и 21 (28 %) женщина. Возраст пациентов варьировал от 40 до 64 лет, средний возраст пациентов этой группы составил  $53,1 \pm 5,4$  лет.

Сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ) было выявлено у 16 (64 %) больных 1 группы. Артериальная гипертензия различной степени тяжести была выявлена и зафиксирована у 76 % (19 из 25) пациентов 2 группы. В 3 группе артериальной гипертензией различной степени тяжести страдали 21 (84 %) человек.

30 пациентов (40 %) 1–3 групп перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда, среди них 25 мужчин (83 %) и 5 женщин (17 %).

В 1–3 группы не включались пациенты с сохранением нестабильного состояния вплоть до 4 суток после начала заболевания, с постоянной формой мерцательной аритмии, с искусственным водителем ритма сердца, с острым коронарным синдромом, застойной сердечной недостаточностью, с отсутствием устойчивого синусового ритма (суправентрикулярные тахикардии, узловой ритм, частая экстрасистолия по типу аллоритмии), с гипертермией (температура тела свыше  $37^{\circ}\text{C}$ ), с наличием инсулинзависимого сахарного диабета, хронического алкоголизма, с нарушением функции щитовидной железы, анемией, тяжелой дыхательной и печеночно-почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями.

Группу сравнения (группа 4) составили 24 пациента без признаков поражения сердечно-

сосудистой системы. Для включения в данную группу у пациентов были исключены ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение. Все пациенты по клинической геронтологической классификации возрастных периодов находились в группе среднего возраста:  $48,5 \pm 6,5$  лет.

У всех пациентов были определены группа крови при помощи стандартных изогемагглютинирующих сывороток и перекрестным методом.

Исследование биоэлектрических свойств крови осуществлялось путем проведения электретно-термического анализа на измерительном комплексе (АБС-1), разработанном в ИММС им. В. А. Белого НАН Беларуси. Получали спектр термостимулированных токов. Полученные спектры термостимулированных токов (зависимость величины от температуры) подвергали математической обработке путем цифровой фильтрации и интегрирования средствами OriginLab 7.0 с получением значения остаточного заряда электрета согласно ГОСТ 25209-82.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, США). Результаты исследований анализировали методами вариационной статистики [9].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе полученных данных пациенты всех трех групп были сопоставимы по полу и возрасту. Отмечается тенденция к большей распространенности артериальной гипертензии у пациентов с ФК-III по сравнению с пациентами с ФК-I и ФК-II, частота ее в группе ФК-I была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Низкие степени артериальной гипертензии у больных с ФК-I отмечаются чаще: 25 против 5 % с ФК-II и 0 % с ФК-III соответственно. С увеличением ФК стенокардии напряжения отмечается увеличение как частоты встречаемости артериальной гипертензии, так и степени артериальной гипертензии, что подтверждает более тяжелое клиническое течение ИБС особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии высоких степеней.

Во всех трех функциональных классах группы ИБС отсутствовали межгрупповые отличия между мужчинами и женщинами по возрасту, степени артериальной гипертензии особенно с увеличением ФК стабильной стенокардии напряжения. У мужчин достоверно чаще, чем у женщин во всех трех ФК в анамнезе был крупноочаговый инфаркт миокарда ( $p < 0,05$ ). По частоте перенесенных крупноочаговых инфарктов миокарда пациенты группы ИБС с ФК-III от больных с ФК-I ( $p = 0,798$ ) и с ФК-II ( $p = 0,219$ ) не отличались.

Нами впервые применен метод электретно-термического анализа для оценки параметров биоэлектрического состояния крови пациен-

тов, страдающих ИБС. При проведении электретно-термического анализа экспериментально установлено, что для проб замороженной крови каждого пациента характерен индивидуальный спектр термостимулированного тока, при этом в рамках каждой клинической группы зарегистрированы как спектры с выраженными пиками, так и спектры, представляющие собой слабо изогнутую токовую линию, расположенную выше или ниже нулевой отметки силы тока. Тем самым кривая зависимости тока от температуры в пределах одной клинической группы не всегда имеет выраженные, пригодные для интерпретации токовые пики. Это на фоне отличного от нуля термостимулированного тока может явиться результатом комбинации нескольких слабоинтенсивных пиков, накладывающихся друг на друга вследствие кооперативных процессов высвобождения заряда, имеющих близкую по величине энергию. В то же время пробы крови условно здоровых доноров в общем случае демонстрируют спектр термостимулированных токов с комбинацией пиков, характерной для свежей периферической крови [10].

При различных заболеваниях возникают значительные изменения в биохимическом составе крови и в соотношениях концентраций основных компонентов. Таким образом, это должно отражаться на содержании в крови надмолекулярных структур (НМС).

По-видимому, в отсутствие патологии кровь как объект электретно-термического анализа наиболее информативна с точки зрения идентификации токовых пиков, связанных с высвобождением заряда вследствие термически стимулированного разрушения НМС. Однако при патологии сердечно-сосудистой системы токовые пики, иллюстрирующие распад этих структур, по-видимому, располагаются настолько близко друг к другу на температурной шкале, что сливаются в токовое «гало». Кроме того, при патологиях закономерно ожидать еще более существенных сдвигов максимумов основных пиков по шкале температур, чем сдвиги, зафиксированные при определении группы крови. Такие сдвиги для высокотемпературного пика отмечены на большинстве спектров ТСТ проб крови всех клинических групп (за исключением группы сравнения), где этот пик может быть вычленен из кривой тока. Данные эффекты могут быть объяснены наличием у каждого пациента нескольких неспецифических механизмов патогенеза ИБС, в том числе близких по характеру протекания.

Таким образом, по результатам проведенных экспериментальных исследований установлена нецелесообразность интерпретации структурных изменений в крови больных ИБС путем анализа расположения и интенсивности отдель-

ных пиков термостимулированных токов, как это было сделано ранее для свежей периферической крови. На основе анализа большинства полученных спектров термостимулированных токов правомерно говорить не о легко идентифицируемых экстремальных областях, а о сложной по конфигурации кривой термостимулированного тока, практически всегда отличного от нуля. В соответствии с этими соображениями за характеристический параметр проб крови пациентов упомянутых клинических групп была принята величина остаточного заряда, рассчитанная в результате обработки первичного спектра термостимулированных тока по методике, приведенной в ГОСТ 25209-82. Существуют основания полагать, что величина остаточного заряда пропорциональна содержанию в данном образце крови НМС. При этом термостимулированное высвобождение заряда из них, обуславливающее протекание тока, имеет свою специфику для каждого конкретного пациента и обобщенно для клинических групп больных с заболеваниями сер-

дечно-сосудистой системы, сформированных по определенному признаку.

Для всех клинических групп путем обработки первичных спектров термостимулированных токов получены значения остаточного заряда, исходя из предположения, что в принятых условиях эксперимента существует три фактора, обуславливающих биоэлектретное состояние крови:

- 1) группа крови пациента;
- 2) характер патологических изменений сердечно-сосудистой системы, выражающийся в определенной для каждой клинической группы величине остаточного заряда в крови;
- 3) нозологическая форма заболевания.

При сравнении пациентов различных функциональных классов 1–3 групп выявлен рост величины остаточного заряда во всех случаях, который статистически значимо различается в подгруппе ФК-I по сравнению с подгруппами ФК-II и ФК-III ( $p < 0,001$ ), при сравнении подгрупп ФК-II и ФК-III, отмечается тенденция к увеличению величины остаточного заряда (таблица 1).

Таблица 1 — Внутригрупповой анализ биоэлектретных свойств крови у пациентов различных функциональных классов 1–3 групп

Показатель	Группа ИБС					
	ФК-I, n = 25	ФК-II, n = 25	ФК-III, n = 25	Z; p I-II	Z; p I-III	Z; p II-III
Заряд	58,23; (39,77–68,57)	89,39; (59,09–107,44)	108,93; (84,27–165,8)	–2,872; 0,004	–5,074; 0,0..1	2,493; 0,013

При проведении сравнительного анализа у пациентов, страдающих ИБС (1–3 группы) в зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии и постинфарктного кардиосклероза в анамнезе, выявлен рост величины остаточного заряда во всех случаях, который коррелирует как с увеличением функционального класса стабильной стенокардии напряжения, так и с наличием сопутствующих заболеваний (таблица 2).

Из таблицы 3 видно, что в 4 группе величина остаточного заряда существенно не отли-

чается для разных групп крови. Однако различие по группам крови становится достаточно заметным для больных с ИБС, хотя какой-либо явной закономерности в ряду О(I) – А(II) – В(III) – АВ(IV) не зарегистрировано. Это может свидетельствовать, что при развитии патологических изменений сердечно-сосудистой системы принадлежность пациента к той или иной группе крови оказывает специфическое влияние на степень нарушения структурированного состояния компонентов крови и надмолекулярных образований.

Таблица 2 — Внутригрупповой анализ биоэлектретных свойств крови у пациентов различных функциональных классов 1–3 групп в зависимости от наличия сопутствующей патологии (артериальной гипертензии и постинфарктного кардиосклероза в анамнезе)

Клиническая группа ИБС	Величина остаточного заряда, $10^{-11}$ Кл, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне сопутствующей патологии	
	с артериальной гипертензией	с постинфарктным кардиосклерозом
ФК-I	62,73; (40,02–79,06)	68,57; (57,03–95,26)
ФК-II	89,39; (51,57–117,3)	107,44; (95,12–119,28)
ФК-III	109,23 (85,56–167,22)	173,95; (166,51–179,14)
p	< 0,05	< 0,001

Таблица 3 — Межгрупповой анализ биоэлектретных свойств крови в зависимости от групп крови

Группа крови	Величина остаточного заряда, $10^{-11}$ Кл, для клинических групп		р
	1–3 групп	4 группа	
О (I)	74,17 (24,00–179,84)	23,12 (15,68–27,55)	0,001
А (II)	95,26 (70,44–117,30)	24,93 (1,51–61,67)	0,0..1
В (III)	77,95 (30,97–109,84)	18,95 (8,45–26,78)	0,006
АВ (IV)	52,34 (32,08–77,25)	25,66 (18,45–29,01)	0,069

Результаты проведенного исследования подтверждают предположение, что регистрируемое методом электретно-термического анализа повышение величины остаточного заряда в крови может явиться неспецифическим маркером степени патологических и морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе и в условиях дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза.

#### Выводы

В результате проведенного исследования установлено:

1) спектры термостимулированных токов пациентов с ИБС не всегда позволяют достоверно идентифицировать отдельные токовые пики, в связи с чем целесообразно за базовый характеристический параметр принять величину остаточного заряда;

2) патологии, вызванные течением ИБС, обуславливают при прочих равных условиях существенное возрастание величины остаточного заряда в сравнении с условно здоровыми пациентами;

3) увеличение функционального класса стабильной стенокардии напряжения вызывает дальнейшее повышение величины остаточного заряда;

4) кровь пациентов с несколькими видами патологии демонстрирует наивысшие значения остаточного заряда, что может свидетельствовать о наи-

более выраженных изменениях, обусловленных дестабилизацией гемоваскулярного гомеостаза.

Это дает возможность для создания дополнительного метода обследования пациентов с различными формами ИБС, который основывался бы на методе термостимулированных токов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Beltrame, J. F. The coronary slow flow phenomenon — a new coronary microvascular disorder / J. F. Beltrame, S. B. Limaye, J. D. Horowitz // *Cardiology*. — 2002. — Vol. 97 (4). — P. 197–202.
2. Малая, Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
3. Чазов, Е. И. Возможность консервативной терапии ИБС. Успехи и разочарования / Е. И. Чазов // *Тер. архив*. — 1995. — № 9. — С. 3–9.
4. Лишневецкая, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневецкая // *Украинский терапевтический журнал*. — 2004. — № 1.
5. Capeletti, R., Bridelli, M. G. // *Proc. 10<sup>th</sup> Intern. Symposium on Electrets*. Delfi-Athens, 1999. — P. 213–216.
6. Пинчук, Л. С. Термостимулированная деполяризация крови человека / Л. С. Пинчук, А. Г. Кравцов, С. В. Зотов // *Журнал технической физики*. — 2001. — Т. 71, Вып. 5.
7. Рыбалов, Л. Б. Антропология: хрестоматия: учеб. пособие / Л. Б. Рыбалов, Т. Е. Россоломо, И. А. Москвина-Тарханова. — М.: Изд-во Московского психо-социального института, 2003. — 448 с.
8. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов. — 2-е изд. — М.: Медпресс, 2003. — 296 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 305 с.
10. Electret-thermal analysis of blood / L. S. Pinchuk [et al.] // *Medical Eng. and Phys.* — 2002. — Vol. 24. — P. 361–364.

Поступила 26.06.2009

УДК 616.381-002-092-07

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Бактериальные инфекции значительно осложняют течение цирроза печени и являются частыми причинами смерти таких пациентов. Как правило, инфекционные осложнения развиваются у лиц с декомпенсированным циррозом. В медицинской литературе часто упоминается термин «спонтанный бактериальный перитонит» (СБП) при циррозе печени. Это характерное инфекционное осложнение цирроза приблизительно в 25 % случаев является причиной смерти пациентов. СБП может протекать бессимптомно или характерные для него неспецифические симптомы (абдоминальная боль, лихорадка, лейкоцитоз, нарастание печеночной энцефалопатии) выражены незначительно, что ведет к позднему выявлению этого осложнения и объясняет высокую летальность при СБП.

Основной метод диагностики СБП — исследование асцитической жидкости. Ручной подсчет полиморфноядерных нейтрофилов при помощи традиционного гематологического метода трудоемок, в некоторых случаях субъективен, что явилось поводом для разработки и применения новых методов диагностики инфицирования асцитической жидкости. Эти методы позволяют ускорить поиск инфекционного процесса. Своевременный диагноз улучшает прогноз пациентов со СБП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, асцитическая жидкость.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS  
OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

D. I. Gavrilenko

Gomel State Medical University

Bacterial infections considerably complicate of cirrhosis current, are principal causes of death of such patients. As a rule, infectious complications develop at persons with decompensated cirrhosis. In the medical literature the term «spontaneous bacterial peritonitis» at cirrhosis is often mentioned. This typical infectious complication of cirrhosis about in 25 % of cases is a cause of death of patients. It is connected with absence of the clinically apparent signs. Non-specific symptoms — abdominal pain, fever, leukocytosis, increase of hepatic encephalopathy. SBP may be asymptomatic or there may be minor symptoms only. Late diagnosis of this complication explains high lethality at SBP.

The basic method of diagnostics of SBP- analysis of ascitic fluid. The manual count of polymorphonuclear neutrophils by the traditional hematological method is laborious and, in many instances subjective. In the literature there are developed new methods of diagnostics of SBP. They allow to accelerate search of infectious process. The diagnosis timely improves the prognosis of patients with SBP.

**Key words:** cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, ascitic fluid.

В структуре смертности от заболеваний органов пищеварения в Республике Беларусь одну из ведущих позиций занимает цирроз печени (ЦП) [1]. Осложнения ЦП привлекают особое внимание и практических врачей, и исследователей как сложная клиническая, социальная и экономическая проблема. Ранняя диагностика осложнений ЦП позволяет рассчитывать на более эффективное и менее дорогостоящее лечение.

Кроме широко известных основных, «больших» осложнений ЦП (кровотечение из варикозных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, асцит) у 30–50 % больных выявляются не менее опасные бактериальные осложнения [2]. Они значительно утяжеляют течение ЦП и ухудшают прогноз. Среди наиболее частых инфекционных осложнений выделяют СБП (25 %), инфекции мочевыводящих путей (20 %), пневмонии (15 %), бактериемию (12 %) [25]. Реже встречаются такие бактериальные осложнения, как сепсис, инфекционный эндокардит, спонтанная бактериальная эмпиема плевры, менингит, легочные и внелегочные формы туберкулеза, гнойный холангит.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — результат инфицирования асцитической жидкости у больных ЦП в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит) во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [3]. СБП считается характерным осложнением ЦП. Еще в 1964 г. американский гепатолог Н. О. Conn описал случаи перитонита и бактериемии у пациентов, страдающих ЦП, впервые применив термин «спонтанный бактериальный перитонит». С этого времени к проблеме СБП отмечается возрастающий интерес, о чем свидетельствует число публикаций: так, в базе данных PubMed на 29.08.09 содержится 1270 источников. СБП встречается у 7–32 % больных ЦП, имеющих асцит [4, 5].

Верхний порог показателя встречаемости связан с целенаправленным изучением СБП.

**Патогенез**

Выделяют два пути инфицирования асцитической жидкости — транслокационный и гематогенный. Основным очагом инфекции является толстая кишка. Среди других источников инфицирования имеет значение инфекция мочевых путей, легких, маточных труб [1]. Некоторые инвазивные мероприятия повышают риск развития СБП (наложение перитонеовенозного шунта, склерозирование варикозных вен пищевода, парацентез). Однако здесь необходимо указать, что соблюдение правил выполнения парацентеза исключает развитие инфекционных осложнений.

Основным этапом развития СБП рассматривается бактериальная транслокация — миграция живых микроорганизмов и их продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфоузлы [6, 7]. Транслокация может происходить через нормальную слизистую оболочку кишки. Но у пациентов с ЦП в условиях портальной гипертензии имеются структурные изменения слизистой оболочки кишки, повышающие ее проницаемость для бактерий, которые перемещаются в местную лимфатическую систему [7, 8]. Из региональных лимфатических узлов микробная флора попадает в системный кровоток и в асцитическую жидкость. Мигрирующие микроорганизмы — представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella spp.* и др.), энтерококки, стрептококки.

Ряд факторов способствует бактериальной транслокации: снижение моторики тонкой кишки, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, манипуляции с кишечной микрофлорой (прием пробиотиков, пищевых волокон), нарушение иммунных механизмов, мальнутриция, нарушение функции печени. Значительное место отводят роли избыточного роста бактерий в кишечнике, который чаще выявляется у пациентов с более тяжелым ЦП. В 97 % случаев в

мезентериальных лимфоузлах обнаруживается микрофлора, которая превышает нормальный титр в кишечнике [9]. Приводят к избыточному росту бактерий в просвете кишечника и свойственное ЦП снижение иммунитета (угнетение активности ретикулоэндотелиальной системы, нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов), а также снижение выделения желчных кислот, увеличение времени кишечного транзита, употребление алкоголя [6, 7].

Инфицированию способствует изменение защитных свойств асцитической жидкости: у пациентов с ЦП в асцитической жидкости обнаруживается низкий уровень белка, компонентов комплемента, снижение опсонизирующей активности [10,11]. Однако достоверная зависимость развития СБП выявлена только от содержания белка в асцитической жидкости: уровень белка < 10 г/л увеличивает риск развития СБП в 6–10 раз [12]. Существует мнение, что снижение концентрации белка может быть обусловлено не только уменьшением его синтеза при ЦП, но и механическим разведением при больших асцитах. Полагают, что в связи с этим лечебные парацентезы за счет снижения концентрации белка в асцитической жидкости способствуют развитию СБП. Но при сравнении содержания белка в асцитической жидко-

сти пациентов, которым выполнялись лечебные парацентезы, и пациентов, терапия которым проводилась мочегонными препаратами, оказалось, что содержание белка, компонентов комплемента, опсонизирующей активности в обеих группах не имели различий [13].

Большинство случаев инфицирования асцитической жидкости имеют мономикробную этиологию. В 60–70 % случаев возбудителями СБП являются грамотрицательные бактерии. Наиболее часто выявляются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. В 10–20 % отмечается грамположительная флора — *Streptococcus pneumoniae*. Анаэробная флора выявляется у 3–4 % пациентов. В единичных случаях этиологическим фактором СБП являются микобактерии туберкулеза, грибы (*Cryptococcus neoformans*) [5].

#### Клинические проявления

СБП выявляется чаще у больных с тяжелым ЦП. У 95% пациентов, имеющих это инфекционное осложнение, диагностируется класс тяжести С по Child-Pugh [14].

Клинические проявления СБП неспецифичны, маскируются симптомами основного заболевания, а иногда и вовсе отсутствуют (10–30 %) [15, 16]. Среди основных признаков: боли в животе — у 76–82 % пациентов, напряжение передней брюшной стенки — у 50 % (таблица 1).

Таблица 1 — Частота клинических проявлений спонтанного бактериального перитонита

Симптом	Частота, %
Боль в животе	76–82
Симптомы печеночной энцефалопатии	46–71
Лихорадка	69–82
Рвота	10–14
Диарея	10–11
Парез кишечника	6–8
Шок	3–10

Признаком СБП может быть и снижение эффекта диуретиков. У 50–80 % СБП дебютирует системными проявлениями инфекционного процесса — лихорадкой, лейкоцитозом, бактериемией. Может возникать или усугубляться симптоматика энцефалопатия без видимых для этого причин. Необходимо отметить, что четкие клинические критерии СБП отсутствуют. Поэтому по рекомендации The International Ascites Club диагноз СБП, установленный на основании клинических симптомов, не является приемлемым [16].

#### Диагностика

Диагноз СБП основывается на исследовании асцитической жидкости. Пациентам с ЦП, имеющим факторы риска развития СБП или при ухудшении состояния, необходимо выполнить с диагностической целью абдоминальный парацентез. Показания для выполнения диагностического парацентеза [17]:

— признаки перитонита — боль в животе, напряжение передней брюшной стенки, нарушение кишечного транзита (диарея, кишечная непроходимость);

— системные проявления инфекционного процесса — лихорадка, лейкоцитоз, бактериемия;

— появление и (или) нарастание без видимых причин симптоматики печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности;

— состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение;

— артериальная гипотензия.

Для диагностики СБП в асцитической жидкости выполняются: 1) подсчет числа лейкоцитов, 2) микроскопия мазка, окрашенного по Граму, 3) бактериологическое исследование. Кроме того, для оценки клинической ситуации определяется уровень общего белка, альбумина, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы. Также оценивается сыровоточно-асцитический альбу-

миновый градиент (концентрация сывороточного альбумина/концентрация альбумина асцитической жидкости), который характеризует прогноз в отношении ответа на лечение асцита.

Основным критерием диагноза СБП является количество нейтрофилов в асцитической жидкости: обнаружение  $\geq 250$  клеток/мм<sup>3</sup> свидетельствует о СБП,  $\geq 500$  клеток/мм<sup>3</sup> — патогномичный признак этого инфекционного осложнения. Этот критерий правомочен в отношении СБП при отсутствии внутриабдоминального или хирургического источника инфекции. Чувствительность метода — 84 %, специфичность — 93 % [18]. Следует отметить, что традиционный метод подсчета лейкоцитов (в счетной камере с использованием микроскопа) по мнению врачей-лаборантов трудоемок и в некоторой степени субъективен. Кроме того, существуют клинические исследования, проведенные Angeloni et al.; Cereto et al., доказывающие, что использование автоматического гематологического анализатора для подсчета лейкоцитов в асцитической жидкости является надежным и быстрым методом [3, 19, 20, 21]. Являясь основным критерием диагностики СБП, метод подсчета количества нейтрофилов в асцитической жидкости не дает возможности для индивидуального подбора антибиотикотерапии, но ускоряет ее эмпирическое назначение.

Культуральное исследование асцитической жидкости является высокоспецифичным, но, учитывая низкую чувствительность (20–45 % и лишь при использовании специальных флаконов — 93 %), не позволяет при отрицательном результате посева исключить бактериальное поражение брюшины [15, 16, 17]. Посев микробиологической культуры выполняется на кровяные среды у постели пациента. Обычно для этого используется не менее 10 мл асцитической жидкости [16].

При обнаружении в материалах посева полимикробной флоры в сочетании с количеством нейтрофилов в асцитической жидкости  $\geq 250$  клеток/мм<sup>3</sup> следует думать о вторичном

бактериальном перитоните. Тактика ведения пациентов в таком случае оперативная. Результат посева может оказаться положительным при количестве нейтрофилов  $< 250$  клеток/мм<sup>3</sup>, что чаще всего встречается при транзитном инфицировании асцитической жидкости из экстраперитонеальных источников или при не соблюдении правил выполнения парацентеза, когда возможно повреждение кишечника и попадание микрофлоры в брюшную полость. Этот вариант называют бактериальный асцит. У таких пациентов возможно развитие вторичного бактериального перитонита, поэтому их наблюдают, при необходимости выполняется повторный парацентез [16].

Диагноз СБП в зависимости от степени доказательности может быть определенным или предположительным, однако следует заметить, что лечение не должно откладываться у пациентов с предположительным диагнозом в ожидании результатов положительных культур асцитической жидкости (таблица 2) [1, 7, 16, 22, 23, 24].

#### Альтернативные методы диагностики

Существуют альтернативные методы диагностики СБП. Так, М. Д. Ардатская и соавт. предложили способ определения инфицированного выпота брюшной полости на основании определения в асцитической жидкости количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, изомаляной и др.), которые являются метаболитами анаэробной и аэробной микрофлоры [25]. Для отдельных микроорганизмов характерен свой качественный и количественный состав жирных кислот. Метод позволяет определить инфицированность асцитической жидкости и верифицировать микробный состав. Чувствительность метода —  $94 \pm 2$  %, специфичность метода —  $92 \pm 2$  %. Среди других достоинств метода называется быстрота получения результатов (35 мин), низкая стоимость исследования.

Таблица 2 — Диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита

Степень доказательности диагноза	Критерии
Определенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительные культуры асцитической жидкости (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumonia</i>, <i>S. pneumonia</i> и др.)</li> <li>• Повышение абсолютного содержания нейтрофилов в асцитической жидкости (<math>\geq 250</math> нейтрофилов/мм<sup>3</sup>)</li> <li>• Отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции</li> </ul> <p><i>Культуры асцитической жидкости могут быть положительными до нейтрофильного ответа</i></p>
Предположительный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицательные культуры асцитической жидкости</li> <li>• Содержание <math>\geq 250</math> нейтрофилов/мм<sup>3</sup> в асцитической жидкости</li> <li>• Лихорадка, озноб</li> <li>• Боли в животе, напряжение передней брюшной стенки, уменьшение перистальтических звуков</li> </ul>

В литературе описан также способ определения инфекционного процесса в стерильных биологических средах методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [26, 27]. Определение возбудителя инфекционного процесса производится без предварительного посева биологического материала, по наличию маркеров, специфичных для данного рода, вида, группы. Для идентификации микстинфекции используется банк химического состава микроорганизмов, который может дополняться введением сведений о вновь обнаруженных возбудителях [16]. Использование метода газовой хроматографии позволило некоторым исследователям подтвердить существование еще одного вида СБП — культуру-негативного ненейтрофильного асцита. При этом варианте асцитическая жидкость содержит  $\leq 250$  нейтрофилов/мм<sup>3</sup>, не дает роста культуры при посеве, но сопровождается статистически достоверным повышением содержания микробных маркеров в асцитической жидкости [28].

Один из перспективных методов — использование тест-полосок для определения количества лейкоцитов в асцитической жидкости. Метод основан на определении активности эстеразы лейкоцитов, позволяет быстро и относительно просто обнаруживать лейкоциты в асцитической жидкости «у кровати пациента» [29, 30].

### Заключение

Проблема диагностики инфицированности асцитической жидкости остается актуальной в современной медицине. Традиционные методы диагностики трудоемки, в некоторых случаях субъективны. Поэтому необходимо сосредоточить внимание на разработке более точных и быстрых методов диагностики инфекционных осложнений при циррозе печени. В свою очередь развитие представлений о СБП и внедрение новых эффективных методов его диагностики позволяют своевременно выявлять и корригировать это тяжелое осложнение.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Силивончик, Н. Н. Цирроз печени / Н. Н. Силивончик. — Мн.: Технопринт, 2001. — 224 с.
2. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis / A. Pardo [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — P. 858–863.
3. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis / O. Riggio [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5689–5694.
4. Thuluvath, P. J. Spontaneous bacterial peritonitis — in-hospital mortality, predictors of survival and health care costs from 1988 to 1998 / P. J. Thuluvath, S. Morss, R. Thompson // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1232–1236.
5. Яговдик-Тележная, Е. Н. Бактериальные осложнения цирроза печени / Е. Н. Яговдик-Тележная, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // *Медицинская панорама*. — 2005. — № 9. — С. 4–6.
6. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease / J. Almolda, S. Galhenage, J. Yu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1493–1502.
7. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7<sup>th</sup> meeting of the international ascites club/ F. Wong [et al.]; on behalf the International Ascites Club. // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
8. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis and associated clinical complications / S. Pascual [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2003. — Vol. 50. — P. 1482–1486.
9. Guldenschuh, I. Therapy of acute variceal hemorrhage and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis / I. Guldenschuh // *Ther. Umsch.* — 1998. — Vol. 55. — № 9. — P. 551–554.
10. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites / R. Frances [et al.] // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 860–864.
11. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection / M. Kiyici [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 963–969.
12. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels / C. Guarner [et al.] // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117. — P. 414–419.
13. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of randomized study / R. Sola [et al.] // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 21, № 2. — P. 340–344.
14. Frequency, microbial spectrum and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in north India / A. S. Puri [et al.] // *Indian. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 15. — № 3. — P. 86–89.
15. Федосына, Е. А. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика: лекция / Е. А. Федосына, М. В. Маевская // *Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.* — 2007. — № 2. — С. 4–9.
16. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / A. Rimola [et al.]; International Ascites Club // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
17. Павлов, Ч. С. Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита / Ч. С. Павлов // *Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.* — 2002. — № 5. — С. 10–19.
18. Zundler, J. Die spontane bakterielle Peritonitis / J. Zundler, J. C. Bode // *Med. Klin.* — 1998. — Bd. 93. — P. 612–618.
19. Koulaouzidis, A. Spontaneous bacterial peritonitis / A. Koulaouzidis, S. Bhat, A. A. Saeed // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1042–1049.
20. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis/ S. Angeloni [et al.] // *Am J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1844–1848.
21. Cereto, F. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / F. Cereto, J. Genesca, R. Segura // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1400.
22. Runyon, B. A. AASLD Practice Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis / B. A. Runyon // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 1–16.
23. Runyon, B. A. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis / B. A. Runyon // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27. — P. 264–272.
24. WGO-OMGE Practice Guideline: Condition: Management of ascites complicating cirrhosis in adults// (c)http://www.omge.org.
25. Патент РФ 2002122771/15. Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников // *Приоритет* от 26.08.2002 г.
26. Патент РФ №97117426/14 (018498). Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма / Г. А. Осипов, Н. В. Белобородова // *Приоритет* от 21.10.97 г.
27. Митрука, Б. М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине / Б. М. Митрука. — М.: Медицина, 1978.
28. Винницкая, Е. В. Спонтанный бактериальный перитонит: новые подходы к диагностике при алкогольном циррозе печени / Е. В. Винницкая // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. — 2008. — № 4. — С. 97–102.
29. Evaluation of leukocyte esterase and nitrite strip tests to detect spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients / S. Torun [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 6027–6030.
30. Efficacy of leukocyte esterase dipstick test as a rapid test in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis/ R. Rerknimitr [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 7183–7187.

УДК 616.5-006-08

**ВЫБОР СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ: ПОЗИЦИЯ ПАЦИЕНТА****С. А. Иванов, Н. М. Тризна, Д. В. Угольник****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье приводятся результаты опроса 71 пациента с первичным раком кожи лица I стадии ( $T_1N_0M_0$ ), которым предложено выбрать оптимальный с их точки зрения способ лечения. По мнению больных, существенными являются следующие параметры лечебного процесса: противоопухолевая эффективность, длительность лечения, организация лечения, эстетический результат, болевые ощущения. 67,6 % интервьюированных склонны довериться выбору врача при наличии альтернативных способов лечения.

Ключевые слова: рак кожи, способ лечения, позиция пациента.

**CHOICE OF THE WAY OF TREATMENT OF THE CANCER OF THE SKIN:  
THE POSITION OF THE PATIENT****S. A. Ivanov, N. M. Trizna, D. V. Ugolnik****Gomel State Medical University**

In article results of interrogation 71 patients with a primary cancer of a face skin ( $T_1N_0M_0$ ) it is offered to them to choose optimum from their point of view a way of treatment are published. According to patients, following parameters of medical process are important: antineoplastic efficiency, duration of treatment, the treatment organisation, aesthetic result, painful sensations. 67,6 % interviewed are inclined to trust in a choice of the doctor in the presence of alternative ways of treatment.

Key words: cancer of the skin, treatment, position of the patient.

Рак кожи — одно из наиболее частых онкологических заболеваний [1–4, 6]. Заболеваемость в Беларуси составляет 32,3 случаев на 100 тыс. населения в год (2005 г.) и постоянно возрастает [1, 5]. Для лечения рака кожи применяются хирургический и лучевой методы [1–4, 6]. Выбор способа лечения зависит от ожидаемого противоопухолевого и эстетического эффекта. Оба метода позволяют достичь сопоставимых результатов при I–II стадии: в 92–100 % излечение при иссечении опухоли кожи, при лучевой терапии (близкофокусная рентгенотерапия) — 80–100 % [2, 3, 4, 6]. Сравнительная оценка эстетического эффекта этих способов неоднозначна [2, 3, 6].

Согласно Закону Республики Беларусь «О здравоохранении», врач обязан ознакомить пациента с диагнозом, способах лечения и их возможных последствиях. Окончательное решение о выборе метода терапии при наличии альтернатив принимает пациент, а врач формирует его представление об имеющихся вариантах. В этой ситуации представитель медицины играет роль своего рода «менеджера», поэтому подача информации врачом определяет установку пациента на положительный исход лечения, готовность к сотрудничеству с медицинскими работниками.

**Цель исследования**

Изучить представления пациентов об оптимальном способе лечения рака кожи и выяснить, какие параметры лечебного процесса наиболее актуальны для пациентов и влияют на их выбор метода.

**Материал и метод**

Исследование проведено на базе поликлинического отделения Гомельского областного

клинического онкологического диспансера. В основу положены данные опроса 71 пациента с первичным раком кожи лица I стадии ( $T_1N_0M_0$ ). Среди них мужчин было 31, женщин — 40, средний возраст —  $63,4 \pm 4,2$  года. Диагноз злокачественной опухоли был подтвержден цитологическим или гистологическим методом. Базальноклеточный рак был выявлен у 58 человек, метатипический рак — у 9 человек, плоскоклеточный рак — у 4 человек. Опухоль располагалась у 19 пациентов на коже щеки, у 16 — на коже носа, в височной области — у 12, на коже лба — у 9, на нижней губе и подбородке — у 8, на нижнем веке — у 7 больных. Исключены из исследования пациенты, которым ранее проводилось лечение по поводу других злокачественных новообразований; пациенты, которые мотивировали свой выбор опытом общения с онкобольными; пациенты, у которых возможность применения какого-либо метода лечения ограничивалась сопутствующей патологией (аллергия на анестетики, сахарный диабет, дрожательная форма паркинсонизма).

В начале беседы мы знакомили пациентов с диагнозом, избегая термина «рак», информировали о прогнозе заболевания для жизни и выздоровления. После представления существующих методов лечения пациентам задавали вопрос о предпочтениях. Если больной на данном этапе беседы выражал желание лечиться каким-либо определенным способом, его просили изложить мотивы такого выбора. Если пациент не имел предпочтений, ему предлагали определить наиболее существенные, на его взгляд, параметры лечебного процесса. После этого пред-

ставлялась информация о лучевом и хирургическом методах по актуальным для больного аспектам. На основании сравнительной характеристики пациентам предлагалось сделать окончательный выбор. Фиксировались актуальные с точки зрения больного характеристики способов лечения и мотивы решения о выборе способа.

### Результаты и обсуждение

После ознакомления с диагнозом и существующими методами лечения пациенты определили свое отношение к выбору терапии следующим образом. Безапелляционное доверие выбора метода лечения врачу (*пассивная позиция*: «вы лучше знаете», «вам виднее», «выберу то, что скажете») предпочли 48 больных (67,6 %). Необходимость более подробного разъяснения особенностей каждого из методов для самостоятельного принятия решения (*активная позиция*) высказали 19 больных (26,8 %).

Определили предпочтительный метод лечения до подробного разъяснения особенностей ка-

ждого из них 4 больных (5,6 %). Все пациенты этой группы приняли решение путем исключения одного из двух возможных методов: 3 человека категорически отказались от хирургического лечения («резать не дам»), 1 — от лучевого. Остальным больным было предложено определить существенные, на их взгляд, параметры методов лечения для сравнительной характеристики.

С точки зрения пациентов выделены следующие характеристики лечебного процесса, которые могли бы повлиять на их выбор: противоопухолевая эффективность, длительность лечения, организация лечения (необходимость госпитализации, частота и длительность лечебных процедур, необходимость ограничительных мероприятий в быту и общении), эстетический результат, болевые ощущения. Большинство больных интересовались несколькими параметрами предстоящего лечения, частота их упоминания в группах «активных» и «пассивных» пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры предстоящего лечения

Характеристика	«Активная» группа, n = 19	«Пассивная» группа, n = 48
Противоопухолевая эффективность	18 (95 %)	45 (94 %)
Длительность лечения	14 (74 %)	34 (71 %)
Организация лечения	11 (58 %)	18 (38 %)
Эстетический результат	7 (37 %)	15 (31 %)
Болевые ощущения	5 (26 %)	8 (17 %)
Всего упомянуто характеристик	55	120

Пациенты «активной» группы проявляли более разносторонний интерес к предстоящему лечению (в среднем по 2,9 параметра), чем пациенты «пассивной» группы (по 2,5 параметра). Безусловной приоритетной характеристикой способа лечения являлась противоопухолевая эффективность — более 90 % упоминаний в обеих группах. Большинство пациентов (67,6 %) интересовались длительностью и организацией лечебного процесса. Вопросы организации интересовали пациентов в первую очередь в аспекте бытовых и социальных ограничений: ведение домашнего хозяйства, общение с родственниками и друзьями, возможность перемещения из одного населенного пункта в другой. Некоторые больные предпочитали в процессе лечения находиться под ежедневным контролем онколога. Менее половины больных проявили интерес к эстетическим результатам лечения (31,0 %) и болевым ощущениям в процессе лечебных мероприятий (18,3 %).

Информация об особенностях лучевого и хирургического методов лечения опухолей кожи предоставлялась пациентам независимо от их активной заинтересованности. По мере получения сведений все больные (100 %) уточняли особенности методов в сравнительном аспекте. Сведения о лучевом и хирургическом способах были представлены в следующем виде.

Противоопухолевая эффективность как при лучевом, так и при хирургическом лечении рака кожи I стадии — около 95 %.

Длительность лечения при лучевой терапии — 25–30 суток, при хирургическом вмешательстве — 3–10 суток. Пациенты ставились в известность о возможных осложнениях лечения, которые могут потребовать более длительного пребывания в стационаре или амбулаторного лечения с временной нетрудоспособностью.

При освещении вопросов организации лечения отмечалось, что при лучевой терапии необходимо проведение ежедневных сеансов 5 раз в неделю, при хирургическом лечении пациент нуждается в ежедневных перевязках в течение 8–10 дней после вмешательства. Оба вида лечения могут проводиться амбулаторно для жителей г. Гомеля, а послеоперационная курация доступна также и для жителей населенных пунктов при наличии в поликлинике хирургического кабинета.

Эстетические результаты при проведении лучевого и хирургического лечения примерно одинаковы. При беседе применялась демонстрация фотографических изображений постлучевых и послеоперационных рубцов.

Болевые ощущения и стрессовые переживания сопутствуют только хирургическому лечению во время вмешательства и в течение 1–2 суток после него.

После предоставления интересующей информации об особенностях разных способов противоопухолевого лечения пациент принимал решение о выборе одного из них. В нашем исследовании хирургический метод предпочли 57 пациентов (80,3 %), лучевой метод — 13 (18,3 %), один пациент отказался от всех видов лечения в медицинском учреждении. С учетом примерно одинаковой противоопухолевой эффективности обоих способов лечения при выборе пациенты руководствовались следующими параметрами.

Больные, избравшие хирургический метод, обосновали свое решение следующими аргументами (некоторые пациенты упоминали несколько параметров):

- меньшая длительность курса лечения — 51 пациент;
- организация лечебного процесса — 43 пациента;
- эстетический результат — 19 пациента.

Доводы больных, отдавших предпочтение лучевому методу:

- организация лечения — 8 пациентов;
- эстетический результат — 6 пациентов;
- болевые ощущения — 13 пациентов.

Таким образом, основой позиции больных, избравших хирургическое лечение рака кожи, были: меньшая продолжительность лечения, возможность избежать более или менее значительных ограничений в период лечения. Выбирая лучевую терапию, больные отмечали возможность проводить лечение под непосредственным контролем онколога, отсутствие сопутствующих операции стресса и болевых ощущений. Более трети пациентов ссылались также на более предпочтительные эстетические результаты избранного метода лечения (как лучевого, так и хирургического). Видимо, в ряде случаев сыграло роль субъективное восприятие представленных визуальных данных.

По мере проведения исследования отработывалась схема типичного диалога врача с пациентом.

*Врач:* излагает сведений о диагностированном заболевании, прогнозе, существующих способах лечения без подробностей; предлагает пациенту определить существенные, на его взгляд, характеристики лечебного процесса и предпочтения.

*Пациент:* перечисляет наиболее актуальные для него параметры лечебного процесса, задает вопросы о сравнительных данных по лучевому и хирургическому методу.

*Врач:* предоставляет подробную информацию по интересующим пациента аспектам.

**Результат:** совместное принятие решения о выборе оптимального способа с учетом конкретных предпочтений больного.

Моделирование данного диалога позволило сократить время общения с пациентом на амбулаторном приеме по вопросу выбора лечебного метода. При этом во всех случаях пациент самостоятельно принимал окончательное решение и ощущал себя активным участником при определении лечебной тактики. Это способствовало формированию положительной установки на исход лечения и поддержанию дисциплины в период противоопухолевой терапии.

#### **Выводы**

Больные раком кожи I стадии определяют как существенные следующие параметры лечебного процесса: противоопухолевая эффективность, длительность лечения, организация лечения, эстетический результат, болевые ощущения.

Большинство больных раком кожи I стадии (по результатам нашего исследования — 67,6 %) склонны довериться выбору врача при наличии альтернативных способов лечения. При сопоставимом противоопухолевом эффекте большинство пациентов основывает свой выбор на качестве жизни во время лечения (длительность и степень бытовых и социальных ограничений).

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаврида. — Мн., 2007. — С. 235–245.
2. Даниель-Бек, К. В. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей / К. В. Даниель-Бек, А. А. Колобяков. — М.: Медицина, 1979. — 184 с.
3. Трапезников, Н. Н. Онкология / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М.: Медицина, 1992. — С. 97–110.
4. Пачес, А. И. Опухоли в области головы и шеи: проблемы организации противораковой службы: диагностика и лечение — в кн.: Проблемы онкологии. — М., 1986. — С. 234–253.
5. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Мн.: Зорны верасень, 2006. — 207 с.
6. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach / R. Pazdur [et al.]. — New York, 2004. — P. 509–538.

Поступила 22.06.2009

УДК 616.839-008-053.6:611.018.74

### **ВЛИЯНИЕ ЭЛИМИНАЦИИ УПРАВЛЯЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

**Н. А. Максимович<sup>1</sup>, Л. М. Беляева<sup>1</sup>, Т. А. Лашковская<sup>2</sup>,  
А. И. Кизелевич<sup>2</sup>, В. В. Зинчук<sup>2</sup>, Н. Е. Максимович<sup>3</sup>**

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

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

<sup>3</sup>Гродненская областная детская клиническая больница

В исследованиях, выполненных у 136 детей и подростков с вегетативной дисфункцией и 190 здоровых, установлено, что при высокой отягощенности факторами риска 12-месячная элиминация управляемых факторов риска атеросклероза (активного и пассивного курения, стресса, гиподинамии, атерогенной диеты и др.)

корректирует вазоактивные свойства эндотелия сосудов, показатели антиоксидантной защиты и агрегации тромбоцитов. Двухнедельное и двенадцатимесячное традиционное лечение вегетативной дисфункции не оказывает корректирующего эффекта в отношении измененной вазодилаторной активности эндотелия сосудов.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, дети и подростки, эндотелий, элиминация факторов риска атеросклероза.

## INFLUENCE OF THE ELIMINATION OF CHANGING RISK FACTORS ON VASOACTIVE PROPERTIES OF THE VESSELS ENDOTHELIUM AT CHILDREN AND ADOLESCENS WITH VEGETATIVE DYSFUNCTION

N. A. Maksimovich<sup>1</sup>, L. M. Belyaeva<sup>1</sup>, T.A. Laschkovskaj<sup>2</sup>,  
A. I. Kizelevich<sup>2</sup>, V. V. Zynchuk<sup>2</sup>, N. Ye. Maksimovich<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Grodno Regional Children Clinical Hospital

The worsening of endothelium dependent vasodilation, antioxidant protection and increasing aggregation of platelets at children and adolescens with vegetative dysfunction and risk factors of atherosclerosis (n = 136) in contrast with given factors in the group healthy children and teenagers (n = 190) were revealed. The elimination of changing risk factors of atherosclerosis (smoking, stress, hypodynamia, atherogenic diet, etc) alongside traditional treatment with 12 monthes of rehabilitation the ill children the studing parameters at low and average level of the risk factors of atherosclerosis normalized and only partial changed at high level one.

**Key words:** vegetative dysfunction, children and adolescens, endothelium, risk factors of atherosclerosis, elimination.

### **Введение**

В течение последних двух десятилетий получены убедительные данные, подтверждающие тесную связь между факторами риска (ФР) сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков и ранним развитием атеросклеротического процесса у взрослых [1, 2, 3].

Установлена зависимость между интенсивностью действия на организм детей и подростков сигаретного дыма, повышенного артериального давления, дизлипидемии, сахарного диабета и других ФР с появлением и величиной жировых полосок как признака первой стадии атеросклероза, на внутренней стенке аорты и коронарных артерий [2, 4].

Факты, полученные при аутопсии погибших детей и подростков, свидетельствуют, что для уменьшения частоты поражения атеросклерозом системных и коронарных артерий у взрослых требуется кардинальное изменение медицинской профилактической стратегии, которая должна быть направлена на уменьшение действия на организм управляемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний в детском, подростковом и молодом возрасте.

Внедрение в практическую медицину новых неинвазивных методов выявления дисфункции эндотелия (ДЭ) как признака доклинической стадии «атеросклероза», а также появление новых данных о влиянии повышенного АД и других ФР на структуру и функцию сосудов позволяет вплотную подойти к решению данной проблемы [5].

Благодаря проведенным исследованиям у детей и подростков с вегетативной дисфункцией (ВД) с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы выявлена устойчивая зависимость между уровнем отягощенности ФР и степенью эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [6]. Установлено, что высокий уровень ФР (ВУФР) у больных с ВД сопровождается недостаточной ЭЗВД.

Диагностированные нарушения регуляции сосудистого тонуса при действии ФР атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков с ВД требуют разработки оптимального алгоритма коррекции и профилактики данных нарушений [7, 8], так как ВД является частым предиктором АГ и ИБС [7].

Успехи, достигнутые в изучении патогенеза вегетативных расстройств у детей и подростков и основанные на нем подходы лечения ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы у детей и подростков, не принесли желаемых результатов. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза по-прежнему остается высокой и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 5, 10].

**Цель исследования** — оценка эффективности немедикаментозной коррекции ДЭ сосудов путем элиминации управляемых экзогенных факторов риска атеросклероза и АГ (активного и пассивного курения, гиподинамии, атерогенного питания, стресса и повышенного АД) у детей и подростков с ВД.

### Материалы и методы исследований

Исследования выполнены у 326 детей и подростков обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей и подростков.

В опытную группу вошли 136 детей и подростков с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, без сопутствующей патологии, которым осуществлено углубленное стационарное обследование и лечение в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. С целью верификации диагноза все больные подвергнуты полному клиническому, инструментальному и лабораторному обследованию. У всех детей и подростков была осуществлена оценка физического развития, уровня отягощенности ФР атеросклероза и выполнен тест с реактивной гиперемией.

В качестве способа диагностики вазоактивных свойств эндотелия сосудов у детей и подростков использовали неинвазивный и доступный во многих лечебно-профилактических учреждениях республики тест с реактивной гиперемией по общепринятой методике с реографическим (Реоанализатор 5А-05, Украина) исследованием пульсового кровотока (ПК) и его максимального прироста ( $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ ) [8, 9].

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [1, 2, 5, 8]. В качестве основных факторов риска ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3 поколений, наличие повышенного АД, пассивного и (или) активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие — «нулем». В результате данного подхода установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от «0» до «6» условных единиц).

Все больные с ВД и с различным уровнем отягощенности ФР по способу лечения объединены в две серии. *Первую серию* составили дети и подростки, получавшие традиционное лечение ВД (подгруппы 1–5), *вторую серию* — больные, у которых наряду с традиционным лечением ВД осуществляли элиминацию управляемых ФР (ЭУФР) (подгруппы 1–5).

Первую серию (n=86) детей и подростков, получавших традиционное лечение ВД, составили больные с низким уровнем (1–2 ФР) отягощенности ФР (НУФР) (1 подгруппа, n = 12; 2 подгруппа, n = 18), со средним уровнем (3–4 ФР) отягощенно-

сти ФР (СУФР) (3 подгруппа, n = 12) и с высоким уровнем (5–6 ФР) отягощенности ФР (ВУФР) (4 подгруппа, n = 20; 5 подгруппа, n = 24).

В отдельных подгруппах данной серии с ВУФР изучено влияние традиционного 2-недельного стационарного лечения ВД (4 подгруппа) и традиционной 12-месячной амбулаторной реабилитации детей и подростков с ВД (5 подгруппа) на уровень стабильных метаболитов оксида азота, состояние антиоксидантной защиты и агрегационные свойства тромбоцитов у больных.

Во вторую серию (n = 50) вошли подгруппы больных, которым наряду с традиционным лечением ВД осуществляли ЭУФР. В зависимости от уровня отягощенности ФР сформированы подгруппы с НУФР (1 подгруппа, n = 10, 2 подгруппа, n = 10), с СУФР (3 подгруппа, n = 10) и с ВУФР (4 подгруппа, n = 10 и 5 подгруппа, n = 10).

Все больные с ВД проходили 2-недельный стационарный курс традиционного лечения (1 серия) или традиционное лечение в сочетании с ЭУФР (2 серия). Кроме этого, некоторые больные с ВД с НУФР и ВУФР объединены в подгруппы, которые дополнительно получали 12-месячную реабилитацию в виде традиционного лечения ВД (серия 1, подгруппы 2 и 5) либо ЭУФР (серия 2, подгруппы 2 и 5). Контрольную группу составили практически здоровые дети и подростки с НУФР (2,0 усл. ед.) (n = 190) без признаков ДЭ.

ЭУФР достигалась путем прекращения активного и пассивного курения, устранения гиподинамии и повышения физической активности путем выполнения физических упражнений умеренной интенсивности в течение 30–60 минут в день (ЛФК, уроки физкультуры, дополнительные занятия в спортивных секциях, гимнастика, бег, игры и т. п.), замены атерогенной диеты гипохолестериновой диетой (менее 300 мг холестерина в день), состоящей из равных долей полиненасыщенных (с включением доноров  $\omega$ -3 жирных кислот — рыбьего жира, мяса морских рыб) и насыщенных жиров при их общем объеме не более 30 % и не менее 20 % суточных энергозатрат, включающей употребление повышенного количества свежих фруктов, овощей и сложных нерафинированных углеводов, а также уменьшенное количество пищевой соли (менее 3,5 г в день) [1, 10]. Контроль за выполнением элиминационных мероприятий осуществляли на основании сведений родителей после получения ими соответствующих рекомендаций.

Элиминации стресса добивались путем изменения стереотипа жизни (организация рационального распорядка дня с достаточным временем сна, исключения продуктов, стимулирующих активность симпатoadреналовой системы — шоколада, крепкого кофе, чая) и регулярного выполнения простейших психокорриги-

рующих мероприятий (мышечная релаксация, аутогенная тренировка и другие методы) [10].

Наряду с использованием функционального инструментального (реографического) метода оценки вазоактивной активности эндотелия сосудов уровень NO изучали на основании биохимического лабораторного определения концентрации стабильных метаболитов оксида азота или нитритов и нитратов [NO<sub>x</sub>] в плазме крови с помощью реактива Грисса и кадмия общепринятым фотометрическим методом [11].

Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по концентрации ретинола ацетата и α-токоферола в плазме крови на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» [12].

Степень агрегации тромбоцитов (САТ) определяли на автоматическом компьютерном анализаторе агрегации тромбоцитов (АР 21103АО «Солар») [13] В качестве индуктора агрегации использовали динатриевую соль АДФ в конечной концентрации 0,5×10<sup>-6</sup> моль/л.

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika» 6.0 методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни

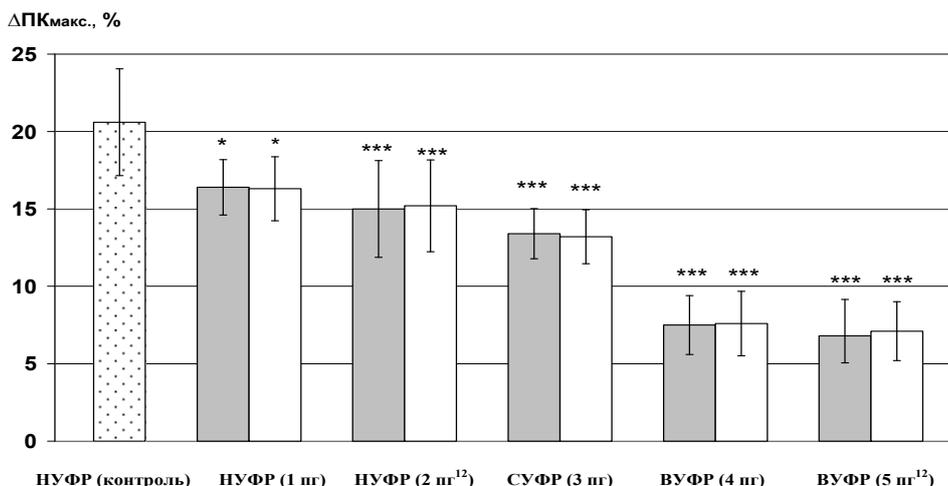
при уровне значимости p < 0,05 и представлены в виде средней величины, а также среднего квадратичного отклонения (M ± STD) [14].

**Результаты исследований и их обсуждение**

Исследования ΔПК<sub>макс.</sub> у детей и подростков до и после традиционного лечения ВД с различным уровнем отягощенности ФР показали, что по сравнению с группой практически здоровых детей и подростков этот показатель оказался ниже в подгруппах больных с НУФР (p < 0,05), с СУФР (p < 0,001) и патологически сниженным у пациентов с ВУФР (p < 0,001) (рисунок 1).

После 2-недельного традиционного лечения ВД состояние вазоактивных свойств сосудистого эндотелия не изменилось во всех исследуемых подгруппах больных с ВД (p > 0,05). Во 2 и 5 подгруппах после 12-месячного периода традиционного лечения больных с ВД также изменений не отмечалось (p > 0,05), в том числе и у детей и подростков с ВУФР (p > 0,05).

Таким образом, 2-недельная и 12-месячная традиционная амбулаторная реабилитация больных с ВД с ВУФР не оказывает корректирующего эффекта на вазодилаторные свойства сосудистого эндотелия.



**Рисунок 1 — Максимальный прирост пульсового кровотока (ΔПК<sub>макс.</sub>) в предплечье у больных, отягощенных факторами риска после традиционного лечения вегетативной дисфункции**

**Примечания:**

1. Легенда столбцов диаграммы: контрольная группа — темные точки на светлом фоне; опытные подгруппы: до лечения — серый фон, после лечения — светлый фон; 2. Условные обозначения: больные с вегетативной дисфункцией без отягощенности факторами риска (без ФР), с низким (НУФР), средним (СУФР) и высоким (ВУФР) уровнями факторов риска; пр<sup>12</sup> — подгруппы больных, которым проведен 12-месячный период реабилитации ВД; \*, \*\*, \*\*\* — различия значений показателя для критерия Манна-Уитни в контрольной группе и опытных подгруппах с вероятностью ошибки p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001 соответственно; #, ##, ### — различия показателя для критерия Вилкоксона до и после лечения с вероятностью ошибки p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001 соответственно.

Изменения [NO<sub>x</sub>] в плазме крови (таблица 1) по сравнению с исходными данными после 2-недельного (4 подгруппа, p > 0,05) и после 12-месячного (5 подгруппа, p > 0,05) традиционного лечения больных с ВД с ВУФР также отсутствовали. Не отмечены различия значений пока-

зателей, характеризующих уровень АОЗ и агрегационную активность тромбоцитов.

Наряду со снижением вазодилаторной активности сосудистого эндотелия в плазме крови больных отмечено снижение концентрации показателей [NO<sub>x</sub>] как результат сни-

жения базальной продукции оксида азота со- судистым эндотелием, ретинола и токоферола — как результат участия этих антиоксидантов в инактивации нарабатываемых в повышенных количествах активных форм кислорода. Также

отмечали увеличение по сравнению со значе- ниями в контрольной группе агрегационной активности тромбоцитов больных с ВД. Од- нако данные изменения не носили патологи- ческого характера.

Таблица 1 — Концентрация в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота [NO<sub>x</sub>], показателей антиоксидантной защиты и степень агрегации тромбоцитов (САТ) у детей и подростков с высоким уровнем отягощенности факторами риска (ВУФР) на фоне традиционного лечения (ТЛ) вегетативной дисфункции (ВД)

Показатели	Контроль	4 подгруппа ТЛ больных с ВУФР		5 подгруппа <sup>12</sup> ТЛ больных с ВУФР	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
[NO <sub>x</sub> ] (μM)	27,5 ± 5,87	11,1 ± 3,79***	10,9 ± 3,51***	12,1 ± 3,01***	11,9 ± 3,27***
Ретинола ацетат (мМ/л)	1,8 ± 0,49	1,5 ± 0,47*	1,4 ± 0,24**	1,4 ± 0,29***	1,4 ± 0,57**
α-токоферол (мкМ/л)	22,3 ± 5,00	17,3 ± 2,09***	16,9 ± 2,40***	18,3 ± 4,40***	17,6 ± 5,21*
САТ (%)	44,5 ± 4,50	65,1 ± 7,09***	64,3 ± 6,11***	62,8 ± 7,77***	63,5 ± 5,23***

\* , \*\* , \*\*\* — различия показателей в опытных подгруппах с контрольной группой для критерия Манна- Уитни с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответственно; # , ## , ### — различия показателей до и после лечения для критерия Вилкоксона с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответ- ственно; подгруппа<sup>12</sup> — подгруппы больных, которым проведен 12-месячный период реабилитации ВД.

Во второй серии у детей и подростков с ВД с различным уровнем отягощенности фак- торами риска (рисунок 2) в конце 2-недельного (1, 3, 4 подгруппы) и 12-месячного (2 и 5 под- группы) курса ЭУФР в сочетании с традици-

онным лечением ΔПК<sub>макс</sub> по сравнению с ис- ходными данными увеличился в 1 ( $p < 0,01$ ) и 2 подгруппах ( $p < 0,01$ ) с НУФР, в 3 подгруппе ( $p < 0,05$ ) с СУФР и в 5 подгруппе с ВУФР ( $p < 0,01$ ).

ΔПК<sub>макс.</sub>, %

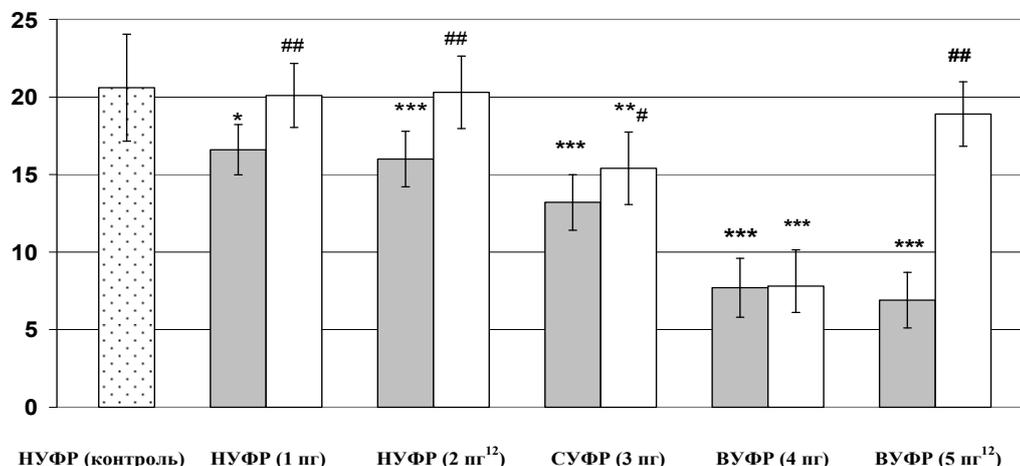


Рисунок 2 — Максимальный прирост пульсового кровотока (ΔПК<sub>макс</sub>) в предплечье у больных, отягощенных факторами риска после традиционного лечения вегетативной дисфункции в сочетании с элиминацией факторов риска

Примечания: см. рисунок 1.

Изменения ΔПК<sub>макс.</sub> не отмечались лишь в 4 под- группе больных с ВУФР после 2-недельного ТЛ в сочетании с ЭУФР ( $p > 0,05$ ). Во всех подгруп- пах больных с ВД ΔПК<sub>макс.</sub> до лечения был мень- ше, чем в группе здоровых детей и подростков ( $p < 0,05$ ), а после лечения в 1, 2 и 5 подгруппах был сопоставим с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

У больных с ВД с ВУФР по сравнению с исходными данными (таблица 2) 2-недельная

ЭУФР и традиционное лечение (4 подгруппа) не приводили к изменению [NO<sub>x</sub>] ( $p > 0,05$ ), содержания α-токоферола ( $p > 0,05$ ), рети- нола ацетата ( $p > 0,05$ ) в плазме крови и САТ ( $p > 0,05$ ). Лишь 12-месячная элимина- ция управляемых факторов риска в сочета- нии с традиционным лечением оказали кор- ригирующий эффект в отношении этих по- казателей.

Таблица 2 — [NO<sub>x</sub>], ретинола ацетата, α-токоферола и САТ у детей и подростков с ВУФР на фоне традиционного лечения (ТЛ) ВД в сочетании с ЭУФР

Показатели	Контроль	4 подгруппа ТЛ+ЭУФР у больных с ВУФР		5 подгруппа <sup>12</sup> ТЛ+ЭУФР у больных с ВУФР	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
[NO <sub>x</sub> ] (μМ)	27,5 ± 5,87	11,0 ± 3,31***	11,7 ± 4,56***	11,5 ± 3,31***	28,3 ± 4,86 <sup>###</sup>
Ретинола ацетат (mM)	1,8 ± 0,49	1,4 ± 0,38**	1,4 ± 0,33**	1,4 ± 0,30***	1,7 ± 0,33 <sup>###</sup>
α-токоферол (μМ)	22,3 ± 5,00	17,3 ± 4,37**	17,1 ± 4,00**	16,8 ± 3,72***	21,7 ± 1,88 <sup>###</sup>
САТ (%)	44,5 ± 4,50	64,8 ± 6,99***	62,4 ± 4,60***	63,9 ± 10,31***	48,4 ± 4,59 <sup>###</sup>

Сокращения и примечания: см. таблицу 1.

В итоге [NO<sub>x</sub>], содержание α-токоферола, ретинола ацетата в плазме крови и САТ у больных 5 подгруппы не отличались от уровня данных показателей в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

#### Заключение

Традиционное лечение вегетативной дисфункции с различным уровнем отягощенности факторами риска не приводит к изменению состояния вазодилататорных свойств сосудистого эндотелия, а также не оказывает корригирующего эффекта на уровень нитритов и нитратов в плазме крови, уровень следуемых показателей антиоксидантной защиты, агрегационной активности тромбоцитов у больных с ВУФР.

Дополнительно проводимая элиминация управляемых факторов риска атеросклероза в течение 2 недель способствует улучшению состояния данных показателей у детей и подростков с ВД при низком уровне отягощенности больных факторами риска ( $p > 0,05$ ). У больных ВД с высоким уровнем отягощенности ФР корригирующий эффект в отношении всех изучаемых показателей отмечен лишь при элиминации управляемых факторов риска в течение 12 месяцев.

Полученные результаты свидетельствуют о транзиторном и потенциально обратимом характере дисфункции эндотелия у детей и подростков с ВД с ВУФР и о возможности ее нефармакологической коррекции, в первую очередь, путем устранения воздействия на организм атерогенных факторов риска.

Исходя из полученных результатов, очевидно, что в основе профилактики и коррекции ДЭ как раннего признака атерогенности сосудов должны лежать мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни уже с первых дней после рождения ребенка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Williams, C. L. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the committee of atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the council of cardiovascular disease in the Young, American Heart Association / C. L. Williams // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 143.
2. Berenson, G. S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study / G. S. Berenson // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — P. 1650–1656.
3. Winkleby, M. A. Ethnic variation in cardiovascular disease risk factors among children and young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / M. A. Winkleby // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281. — P. 1006–1013.
4. Napoli, C. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study / C. Napoli // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 1234–1241.
5. Julian, G. J. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood / G. J. Julian // *Heart*. — 2006. — Vol. 92. — P. 1701–1706.
6. Максимович, Н. А. Отягощенность факторами риска атеросклероза и дисфункция эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией: эпидемиологические аспекты. Здоровая мать — здоровый ребенок: сборник матер. VIII съезда педиатров республики Беларусь / Н. А. Максимович. — Мн., 2006. — С. 270–272.
7. Беляева, Л. М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева. — Мн.: Выш. шк., 2003. — 364 с.
8. Celemajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celemajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
9. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые при диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации МЗ РБ / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович; Гродн. гос. мед. ун-т. — Гродно, 2000. — 19 с.
10. Коровина, Н. А. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра / Н. А. Коровина, О. А. Кузнецова, Т. М. Творогова // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — № 1. — С. 1–9.
11. Granger, D. N. Nitric oxide as antiinflammatory agent / D. N. Granger, P. Kubes // *Methods in Enzymology*. — 1996. — Vol. 269. — P. 434–442.
12. Rice-Evans, C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons // Elsevier. — 1991. — Elsevier Amsterdam-London-New York.-Tokyo. — P. 291.
13. Самаль, А. Б. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / А. Б. Самаль, С. Н. Черенкевич, Н. Ф. Хмара. — Мн.: Университетское, 1990. — 103 с.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 24.04.2009

УДК 616.61-007.17-053.1

## СТРУКТУРА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. Мишин<sup>2</sup>, Д. А. Зиновкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро

В данной статье обобщены данные о частоте встречаемости и морфологических особенностях врожденной патологии почек у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям, и детей первого

года жизни, умерших в 2006–2008 гг. в стационарах г. Гомеля и Гомельской области. Проведен анализ нозологической структуры врожденных пороков развития почек в Гомельской области.

**Ключевые слова:** множественные врожденные пороки развития, почка, дисплазия.

## STRUCTURE AND MORPHOLOGICAL FEATURES CONGENITAL MALFORMATIONS OF KIDNEYS IN THE GOMEL REGION

A. V. Mishin<sup>2</sup>, D. A. Zinovkin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Gomel Region Clinical Bureau of Pathology

In this article were generalized facts about structure and morphological congenital features of kidneys dysplasia at aborted fetuses and first ear life children, died in 2006–2008 year. A Nozological structure congenital malformation of kidneys in Gomel region was analyzed.

**Key words:** plural congenital malformations, kidney, dysplasia.

### Введение

Многие врожденные пороки развития мочевой системы и дисплазии почек, в частности, нередко бывают компонентом наследственных синдромов и множественных врожденных пороков развития как хромосомных, так и нехромосомных. Работами Б. Н. Клосовского и Е. Н. Космарского (1982) было доказано, что дисплазии возникают не только под воздействием тератогенов, но и вследствие мутаций или совместного действия средовых и наследственных факторов [1]. Определение распространенности дисплазий почек среди врожденных пороков развития позволяет улучшить клиническую диагностику на ранних этапах, а также способствует развитию адекватной настороженности среди врачей-клиницистов по выявлению данной патологии на ранних этапах [2].

**Целью исследования** явилось определение нозологических форм врожденных пороков развития почек в городе Гомеле и Гомельской области в структуре смертности плодов и детей.

### Материал и метод

В данном исследовании использовались материалы отделения патологии пренатального периода и отделения детской и перинатальной

патологии ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Были проанализированы протоколы вскрытий абортусов и умерших детей первого года жизни, на аутопсии которых были выявлены различные формы врожденных пороков развития почек. Плоды были абортированы по медико-генетическим показаниям в стационарах города Гомеля и Гомельской области. Для оценки аномалий и врожденных пороков развития почек использовалась классификация Кравцовой Г. И. и соавт. 1982 г. [3]. Образцы тканей окрашивались гематоксилином и эозином.

### Результаты и обсуждения

В период с 2006 по 2008 гг. было проведено 825 вскрытий плодов и умерших детей, при этом диагностировано 66 (7,92 %) случаев врожденных пороков почек как изолированных, так и входящих в комплекс множественных пороков развития, в том числе в 2006 г. — 14 (21,2 %), в 2007 г. — 26 (39,4 %), в 2008 г. — 26 (39,4 %) случаев.

Аномалии количества и величины (объема) были выявлены в 28 (42,4 %) проведенных аутопсиях. Распределение случаев нарушения количества и величины (объема) почек представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Структура аномалий количества и величины (объема) почек

Нозологическая форма	Год		
	2006	2007	2008
Агенезия (арения)	2 (3 %)	3 (4,5 %)	4 (6 %)
Гипоплазия	1 (1,5 %)	9 (13,5 %)	8 (12 %)

Из представленных в таблице 1 данных видно, что происходит резкое увеличение встречаемости гипоплазии почек на аутопсиях в 2007 и 2008 гг. до 9 (13,5 %) и 8 (12 %) случаев соответственно.

Макроскопически при арении (агенезии) не удавалось обнаружить никаких элементов почки, при аплазии же на месте локализации

органа выявлялись мелкие бесформенные структуры, микроскопически представленные фиброзной тканью и эмбриональными зачатками с единичными незрелыми структурными элементами.

Агенезия почек в 4 случаях (6 %) входила в состав множественных врожденных пороков развития и у 2 (3 %) плодов сочеталась с *facies*

Potter (фенотипические изменения в виде запавшего переносья, гипертелоризма, микрогении, двустороннего эпиканта, глубокой складки под нижней губой, больших, низко сидящих ушей с большой мочкой и недоразвитыми завит-

ками и трагусом), что представлено на рисунке 1. Отсутствие почек всегда сопровождалось агенезией мочеточников и мочевого пузыря, что связано с общими нарушениями морфогенеза на ранних этапах эмбрионального развития.



Рисунок 1 — Facies Potter

Гипоплазия почек характеризовалась уменьшением массы и размеров (на 50 % и более при одностороннем и на  $\frac{1}{3}$  и более при двустороннем поражении) с уменьшением числа чашечек до 5 и меньше независимо от возраста плода и срока беременности. Микроскопически ткань почек была нормального гистологического строения с сохранением структурных элементов (нормонефроническая гипоплазия). Следует отметить, что гипоплазия почек в 11 (12,5 %) случаях входила в состав множественных врожденных пороков развития, наиболее часто сочетаясь с врожденными пороками развития лицевых структур, опорно-двигательного аппарата и половой системы, а при 4 (6 %) аутопсиях гипоплазия одной или обеих почек была патоморфологи-

ческим проявлением синдрома Дауна. Кроме этого, часто наблюдались сложные пороки мочевыделительной системы, когда гипоплазия почек сочеталась с гипоплазией мочеточника, мочевого пузыря и пороками развития уретры.

Врожденные пороки развития почек с преимущественным нарушением структуры почечной паренхимы выявлены у 37 плодов и умерших детей, что составило 56,1 %. Они были представлены различными вариантами поликистоза и дисплазиями. При этом среди различных вариантов данной патологии преобладали кортико-медуллярные дисплазии, диагностированные в 22 (33,3 %) случаях. Распределение основных форм аномалий структуры почечной паренхимы представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Структура аномалий дифференцировки почечной паренхимы

Нозологическая форма	Год		
	2006	2007	2008
Поликистоз тотальный	—	4 (6 %)	2 (3 %)
Поликистоз кортикальный	1 (1,5 %)	—	—
Поликистоз медуллярный	—	—	1 (1,5 %)
Кортико-медуллярная дисплазия	4 (6 %)	9 (13,5 %)	9 (13,5 %)
Кортикальная дисплазия	2 (3 %)	2 (3 %)	2 (3 %)
Медуллярная дисплазия	—	—	1 (1,5 %)

Представленные в таблице 2 данные показывают увеличение количества случаев кортико-медуллярных дисплазий в 2007 и 2008 гг. до 9 случаев (13,5 %), а также появление в 2008 г. медуллярной и кортикальной дисплазии в 1 случае аутопсии (1,5 %) для каждого из данных

видов нарушения дифференцировки почечной паренхимы соответственно.

Поликистозу почек были свойственны множественные кисты, которые разбросаны по всей паренхиме (тотальные), коре (кортикальные) или мозговому слою почки (медуллярные). Тоталь-

ный поликистоз представлен двумя вариантами: мелкокистозная почка (поликистоз «инfantильного» типа) и крупнокистозная почка (поликистоз «взрослого» типа). Дисплазии почек (кортико-медуллярные, кортикальные и медуллярные) наиболее часто проявлялись как кистозная форма. Макроскопически почки были уменьшенных или нормальных размеров, на поверхности обнаруживались немногочисленные мелкие кисты.

При гистологическом исследовании кроме кист обнаруживались примитивные протоки, примитивные клубочки и канальцы, кисты, рыхлая недифференцированная мезенхима, участки гиалинового хряща и элементы гладкомышечных волокон. Медуллярная дисплазия микроскопически характеризовалась наличием канальцев разной формы и величины, окруженных соединительной тканью (рисунок 2).

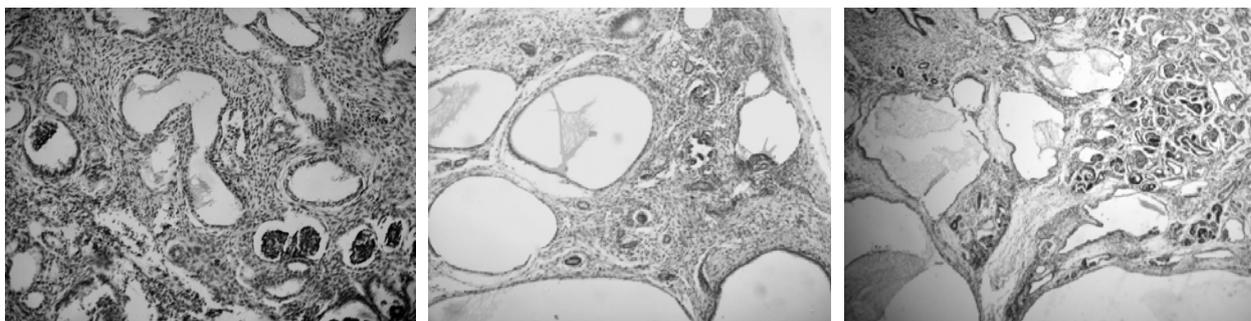


Рисунок 2 — Аномалии дифференцировки почечной ткани:  
а) кортикальная дисплазия б) кортико-медуллярная дисплазия в) медуллярная дисплазия.  
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: 100<sup>×</sup>.

По данным van Eijk и соавт., поликистозная почка почти всегда не функциональна, и прогноз пациента в плане выживаемости зависит от состояния второй почки. В случае двустороннего поликистоза почек или дисплазии противоположной почки ребенок умирает в течение первого месяца жизни [4]. Однако нами

был отмечен случай, когда на аутопсии умершей девочки в возрасте 11 месяцев с множественными врожденными пороками развития был отмечен двусторонний поликистоз почек.

Аномалии формы почек были выявлены на 5 (7,5 %) аутопсиях. Данные об аномалиях почек представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Структура аномалий формы и взаимоотношения почек

Нозологическая форма	Год		
	2006	2007	2008
Подковообразная	2 (3 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
L-образная	—	1 (1,5 %)	—

Из представленных в таблице 3 данных видно, что встречаются единичные случаи аномалии форм почек, среди которых L-образная почка наблюдается только в 1 случае аутопсии (1,5%). Следует отметить, что гистологически в данной группе аномалий почек выявлялось нормальное строение почечной ткани.

#### Выводы

Представленный материал свидетельствует о достаточно высокой распространенности среди абортированных плодов и умерших детей врожденной патологии почек (7,92 %), а также тенденции к некоторому ее увеличению. Принимая во внимание частое сочетание дисплазии почек с множественными врожденными пороками развития и наследственными болезнями, а также короткую в связи с этим продолжительность жизни детей (ни в одном случае не превысив-

шую двенадцати месяцев), решение этой проблемы обоснованно определяет выработку тактики осторожности врачей-клиницистов по поводу данной патологии и потребность в разработке комплекса мероприятий для диагностики врожденной патологии почек на ранних этапах развития плода.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кравцова, Г.И. Врожденные дисплазии почек / Г. И. Кравцова, Н. Е. Савченко, С. О. Плисан; под общ. ред. Г. И. Кравцовой. — Мн.: Беларусь, 1982. — 223 с.
2. Болезни плода, новорожденного и ребенка / Е. Д. Черствой [и др.]; под общ. ред. Е. Д. Черствого, Г. И. Кравцовой. — Мн.: Выш. шк., 1996. — 512 с.
3. Лазюк, Г. И. Тератология человека: руководство для врачей / Г. И. Лазюк. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
4. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a combined pre- and postnatal assessment / L. van Eijk [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2002. — № 19. — P. 180–183.

Поступила 26.08.2009

УДК 616.314.17-022-02-092

**ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИОДОНТОПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ  
В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИОДОНТА**

А. В. Люговская

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Развитие болезней периодонта происходит под воздействием множества факторов (факторы окружающей среды и индивидуальные реакции организма), но определяющее значение в возникновении и прогрессировании периодонтита имеют периодонтопатогенные виды микроорганизмов. Более 500 видов бактерий входит в состав поддесневой налета, и только ограниченное число бактерий играет этиологическую роль в патогенезе периодонтита. В этой статье дан обзор основных периодонтопатогенных микроорганизмов и их значение в развитии болезней периодонта.

Ключевые слова: биопленка, болезни периодонта, периодонтопатогены.

**ROLE OF SUSPECTED PERIODONTOPATHOGENS  
IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASES**

H. V. Liuhouskaya

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

A multifactorial risk pattern of periodontitis has been recognized, where in addition to host and environmental factors a pathogenic microbiota plays a primary role. Of the more than 500 bacterial species that have been identified from subgingival plaque, only a small number have been suggested to play a causal role in the pathogenesis of destructive periodontal diseases. This paper reviews the importance of these pathogens in the initiation and/or progression of periodontal diseases.

Key words: biofilm, periodontal diseases, periodontal pathogens.

Согласно данным многочисленных исследований, главную роль в возникновении и развитии болезней периодонта играет микробный фактор (Курыкина Н. В., 2000; Дмитриева Л. А., 2001; Безрукова И. В., 2002; Грудянов А. И., 2002). Рот человека, по предварительным оценкам, колонизируют более 500 видов бактерий [1, 2, 3], которые живут в комплексном сообществе, формируя высокоорганизованную биопленку (Costeron J. W., 1999; Allais G., 2006; Леус П. А., 2007). В биопленке бактерии, по сравнению с планктонными культурами, проявляют особые свойства: метаболическую кооперацию, агрегацию в колонии, обмен генетической информацией, резистентность к факторам иммунной защиты, устойчивость к антибиотикам ввиду связывания с матриком [4, 5, 6]. Бактерии рта формируют биопленки на различных поверхностях, включая не только эмаль и цемент, но и эпителий слизистой оболочки [7].

Резидентная микрофлора рта представлена большим разнообразием видов, которая в норме находится в сбалансированном с макроорганизмом состоянии и препятствует размножению патогенной флоры, но при определенных обстоятельствах на фоне снижения резистентности макроорганизма изменяется микробный состав биопленки и развивается оппортунистическая инфекция [8, 9].

В течение последних десятилетий взгляды на инфекционную природу болезней периодонта менялись. Длительное время (с начала 60-х до середины 80-х годов XX столетия) воспалительные заболевания периодонта рассматривались

как следствие неспецифического инфицирования микроорганизмами зубного налета (гипотеза о неспецифическом инфицировании налетом) (Loe H. et al., 1965). Считали, что патологический процесс в тканях периодонта развивается вследствие увеличения количества бактерий зубной бляшки. Эту гипотезу подтвердили эксперименты Лое с соавторами. С развитием микробиологических методов исследования появилась возможность проследить взаимосвязь между активностью процесса в тканях периодонта и появлением отдельных видов микроорганизмов.

Благодаря исследованиям Slots F. (1979), Loesche W. (1992) и др., во рту были обнаружены новые микроорганизмы, признаны периодонтопатогенные виды и выдвинута гипотеза специфичности налета (Walter Loesche), которая утверждает, что микробный состав зубного налета при периодонтите качественно отличается от зубного налета здоровых тканей периодонта. Кроме того, предполагается, что клинически различные формы периодонтита связаны с различными видами бактерий. Например, микробный состав зубного налета при ювенильном периодонтите отличается от налета при периодонтите взрослого (Gunsolley J.C. et al., 1990).

Термин «патоген» был принят для специфических микроорганизмов, вызывающих классическую инфекцию (например, туберкулез), что не применимо для болезней периодонта. Маловероятно, чтобы один вид бактерий являлся единственным фактором периодонтальной деструкции [1], поэтому здесь подходит термин па-

тогенная микрофлора, а болезни пародонта являются полимикробной инфекцией и мобилизуют большой спектр защитных сил организма на борьбу с этой инфекцией. Пародонтопатогенными можно назвать те бактерии, которые благодаря специфическим механизмам способны преодолевать защитные силы макроорганизма и вызывать деструкцию тканей пародонта.

На изучении бактериального состава пародонтального кармана было сосредоточено внимание Socransky с соавторами, которые посвятили этой теме ряд исследований. Согласно концепции, выдвинутой Socransky (1979), возникновение воспалительных заболеваний пародонта обусловлено патогенным воздействием нескольких типов бактерий, комбинации которых оказывают на околозубные ткани выраженное повреждающее действие.

Socransky разработал ряд критериев, отличающих оппортунистическую инфекцию рта от классической моноинфекции [11]:

- 1) обнаружение пародонтопатогенных видов в большем количестве при пародонтальной деструкции, нежели в здоровых тканях;
- 2) устранение возбудителя приводит к улучшению клинической ситуации;
- 3) активный иммунный ответ подтверждает специфичность возбудителя;
- 4) мощные факторы вирулентности, необходимые для инициирования болезни;
- 5) в присутствии данных возбудителей в экспериментах на животных развиваются деструктивные изменения в пародонте.

Установлено, что, несмотря на видовое разнообразие пародонтального кармана, только 10–20 видов микроорганизмов являются маркерами болезней пародонта. Среди пародонтопатогенных бактерий выделяют 3 микроаэрофильных вида: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* и 7 анаэробных видов: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium*, спирохеты [12, 13, 14].

#### **Факторы вирулентности пародонтопатогенной микрофлоры**

Пародонтопатогенные виды микроорганизмов обладают факторами вирулентности с выраженным повреждающим действием на ткани пародонта, иницируя иммунологические реакции макроорганизма [15]. Вирулентность бактерии определяется не только внутренним потенциалом бактерии, но и факторами окружающей среды (температура, ионный состав и др.) [16]. Факторы вирулентности обеспечивают адгезию, колонизацию, протекцию, инвазию пародонтопатогенов, а также вызывают прямое и косвенное повреждение пародонтальных тканей [15].

Важную роль в патогенезе болезней пародонта оказывает межвидовое взаимодействие: антагонизм и синергизм микроорганизмов поддесневой биопленки.

Благодаря коаггрегации становится возможным прикрепление на эпителии десны некоторых видов бактерий, не способных к адгезии самостоятельно. Например, коаггрегация наблюдается между *P.gingivalis* и *F. nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea* и *Streptococcus sanguis*, *P.gingivalis* и *Actinomyces viscosus*, *F. nucleatum* и *S.sanguis* (Kinder S. A., Holt S. C., 1989; Ellen R. P., Grove D. A., 1989; Kaufman J., DiRienzo J. M., 1989). В других случаях функциональный синергизм различных бактериальных форм может осуществляться на метаболическом уровне. Так, *P. gingivalis* использует для своего размножения продукты жизнедеятельности других компонентов микрофлоры [12].

В микробной колонизации рта большую роль играет антагонизм бактерий, который не только предотвращает агрегацию, но и вызывает гибель других бактерий. Например, *A. actinomycetemcomitans* продуцирует бактериоцин, который ингибирует рост *S. sanguis*. С другой стороны, *S.sanguis* продуцирует  $H_2O_2$ , которая губительно действует на *A. actinomycetemcomitans* (Hammond B. F. et al., 1987).

Антагонизирующие бактерии (*C. ochracea*, *Streptococcus mitis*, *S. sanguis*, *Veilonella parvula*) препятствуют адгезии и предотвращают размножение патогенных видов, поэтому выявление их в достаточной концентрации в пародонтальном кармане способно исключать колонизацию пародонтопатогенной микрофлоры.

Прикрепление пародонтопатогенных микроорганизмов к комплементарным рецепторам клеток или пелликуле обеспечивается за счет молекул адгезии, так называемых адгезинов (фимбрии, пили и др. связывающие протеины), которые относят к факторам вирулентности патогенной микрофлоры (Gibbons R. J., 1989). Благодаря способности к адгезии *P.gingivalis* способен прикрепляться к эпителиальным клеткам, грамположительным бактериям, базальной мембране и коллагену 1 и 4 типа (Holt S. C., Kesavalu L., Genco C.A. et al., 1999). Адгезины необходимы *E. corrodens* и *A. Actinomycetemcomitans* для фиксации их к эпителиальным клеткам [16]. Адгезия *F. nucleatum* отмечается на красных клетках крови, базальной мембране, коллагене 4 типа [16]. *T. denticola* прикрепляется к фибробластам, фибронектину, базальной мембране, коллагену 1 и 4 типа [17].

Адгезия является предпосылкой к последующей инвазии микроорганизмов в более глубокие ткани [18].

С помощью сканирующей лазерной микроскопии была обнаружена внутриклеточная лока-

лизация *A. Actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* в буккальном эпителии здоровых пациентов (Rudney J. D., Chen R., Sedgewick G. J., 2001). Внутриклеточная инвазия характерна для многих других периодонтопатогенных видов бактерий (*P. intermedia* (Dorn B. R., Leung K. L., Progulsk-Fox A., 1998), *F. nucleatum* (Han Y. W., Shi W., Genco R. J. et al., 2000), *T. forsythensis* (Rudney J. D., Chen R., 2001)), но это свойство не является универсальным, например, *T. denticola* не инвазирует клетки эпителия (Ellen R. P., 1999). Инвазия в ткани десны периодонтопатогенных видов объясняет неэффективность проведения традиционных методов лечения и обнаружение маркерных бактерий в контрольных исследованиях.

Чтобы вызвать патологические изменения в тканях периодонта, маркерным бактериям необходимо преодолеть защитные механизмы макроорганизма. Для этого они используют капсулу, слизь, протеазы, лейкотоксин и др. [15]. Так, IgG и IgA протеазы, выделяемые *P. gingivalis*, *Capnocytophaga* spp., *P. intermedia*, способны специфично разрушать антитела (Slots J., Genco R. J., 1984; Grenier D., McBride B. C. et al., 1989). Ряд периодонтопатогенных видов имеет механизмы, направленные на уничтожение полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и моноцитов. Например, продукция лейкоксина *A. actinomycetemcomitans* (Brogan J. M., Demuth D. R. et al., 1994; Rabie G., Shenker B. J. et al., 1988) и *C. rectus* (Gillespie J., De Nardin E., Zambon J. J. et al., 1992).

В ходе метаболизма периодонтопатогенные бактерии вырабатывают ряд биологически активных веществ, например, протеазы, разрушающие коллаген (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*) [17,19], фибронектин (*P. gingivalis*, *P. intermedia*) [19], а также продуцируют трипсиноподобные протеазы (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *Capnocytophaga* spp., *T. forsythensis*) [17].

Кроме того, продуктами метаболизма большинства бактерий поддесневой области являются жирные кислоты: бутират, пропионат и изобутират, а также сульфиды, такие как сероводород и метилмеркаптан (Nakano Y., Yoshimura M., Koga T., 2002; Awano S. et al., 2002). Эти соединения цитотоксичны для тканей десны, поскольку в эксперименте ингибируют рост клеток эпителия и фибробластов (Jeng J. H. et al., 1999). Установлено, что *P. gingivalis* и *F. nucleatum* выделяют токсичные продукты метаболизма: летучие соединения серы, NH<sub>3</sub>, жирные кислоты и индол (Stevens R. H., Hammond B. F., 1988).

Многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что липополисахарид вызывает наиболее агрессивное воздействие на периодонтальные ткани. Липополисахарид (эндотоксин) является компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и выделяется посредством образования везикул, во время деления и гибели

бактерий, стимулирует продукцию биологически активных молекул (ИЛ-1, ФНО и простагландины) моноцитами и макрофагами (Garrison S. W., Holt S. C., Nichols F. C., 1988), проявляет антигенный и цитотоксический эффект.

Периодонтопатогенные виды вызывают общую интоксикацию организма, поражение иммунной и эндокринной систем, провоцируют развитие атеросклероза сосудов мозга и сердца (Mattila, 1989), повышают риск развития инсульта и инфаркта миокарда (Patel, 1995).

#### **Характеристика основных видов периодонтопатогенных микробов**

**Aggregatibacter** (ранее *Actinobacillus*) **actinomycetemcomitans** является наиболее изученным периодонтальным патогеном. Эта бактерия активно участвует в деструктивных процессах периодонта, а также при таких болезнях человека, как эндокардиты, перикардиты и пневмонии (Winkelhoff & Slots, 1999). Впервые этот микроорганизм был описан Klinger в 1912 году как *Bacterium actinomycetemcomitans*. *A. actinomycetemcomitans*, принадлежит семье Pasteurellaceae и тесно связан с некоторыми видами *Haemophilus*, такими как *H. aphrophilus* и *H. Paraphrophilus* (Dewhirst et al., 1992). Первичная экологическая ниша *A. actinomycetemcomitans* зубной налет и периодонтальные карманы [20].

*A. actinomycetemcomitans* имеет несколько генетических вариантов и серотипов (a, b, c, d, e, f), вирулентность которых определяется количеством выделяемого лейкоксина (Zambon et al., 1983; Saarela et al., 1992; Kaplan et al., 2001). Внеклеточный лейкотоксин обладает способностью уничтожать нейтрофильные лейкоциты в периодонтальном кармане, что позволяет ему сохраняться в тканях, а также проникать в кровоток, где может накапливаться на поврежденных клапанах сердца, в суставах и в атеромах (Haraszthy V. I., 2000).

Высоковирулентные штаммы выделяют в 10–20 раз больше лейкоксина, чем нелейкоксичные (Zambon J. J., Demuth D. R. et al., 1996). Такие серотипы *A. actinomycetemcomitans* обладают повышенным цитотоксическим и иммуносупрессивным действием, их обнаруживают у пациентов с локализованным ювенильным периодонтитом и быстро прогрессирующими формами периодонтитов (Slots et al., 1980). Преобладание в тканях *A. actinomycetemcomitans* является признаком активной деструкции тканей периодонта [21]. Эффективность лечения зависит от элиминации данного микроба. Если в ходе лечения не достигается исчезновение или уменьшение количества *A. actinomycetemcomitans*, то заболевание прогрессирует или рецидивирует (Christersson L. A., Zambon J. J., 1993). *A. actinomycetemcomitans* часто обнаруживается в случаях, устойчивых к лечению болезней периодонта (Slots J., Ting M., 1999).

В ряде исследований установлена отрицательная ассоциация между *A. actinomycetemcomitans* и *F. nucleatum* в поддесневой биопленке, возможно, фузобактерии сдерживают колонизацию *A. actinomycetemcomitans* (van Winkelhoff A. J., Rams T. E., Slots J., 1996).

Некоторые исследователи считают, что *A. actinomycetemcomitans* приобретает в раннем возрасте от членов семьи [22], но также есть сведения о передаче этой бактерии у взрослых (Saarela et al., 1993). С возрастом содержание данного микроорганизма снижается (Savitt E. D., Kent R. L., 1991).

*A. actinomycetemcomitans* имеет широкий спектр факторов вирулентности, которые варьируют в зависимости от серотипа [23, 24]. Среди них выделяют факторы, способствующие колонизации и персистенции в ротовой полости: адгезины (Schreiner H. C. et al., 2003), инвазины (Sreenivasan P. K. et al., 1993) и бактериоцины (ингибируют рост или убивают другие виды бактерий, такие как *S. sanguis*, *A. viscosus* и др. штаммы *A. actinomycetemcomitans* (Hammond B. F. et al., 1987)). Эндотоксин (липополисахарид) обладает высоким разрушительным потенциалом клеток и тканей, кроме того, вызывает продукцию цитокинов ПМЯЛ, моноцитами и макрофагами (Perry et al. 1996; Fives-Taylor et al., 1999). *A. actinomycetemcomitans* продуцирует лейкотоксин, который губительно действует на ПМЯЛ, моноциты и Т-лимфоциты: связывает иммунные клетки, формирует поры в мембранах клеток мишеней, вызывая гибель клеток. Установлено, что серотип b *A. actinomycetemcomitans* в большем количестве, чем другие серотипы продуцирует лейкотоксин (Haubek et al., 1996; Barretto Tinoco et al., 1997; Fives-Taylor et al., 1999). Выделяемый этим микробом цитолитический токсин ингибирует хемотаксис и связывает клетки во второй фазе клеточного цикла [21], а Fc-связывающий протеин конкурирует с рецепторами нейтрофильных гранулоцитов и препятствует фагоцитозу (Mintz & Fives-Taylor, 1994). Иммуносупрессивные факторы *A. actinomycetemcomitans* подавляют продукцию IgG и IgM В-лимфоцитами и ингибируют синтез белка в Т-лимфоцитах (Kurita-Ochiai & Ochiai, 1996).

Среди факторов вирулентности *A. actinomycetemcomitans*, оказывающих прямое повреждающее действие на ткани периодонта, выделяют: фосфолипазу С, действующую на клеточные стенки организма (Maugand et al., 1996); коллагеназы, резорбирующие кость агенты и стимуляторы воспалительных ответов, разрушающих ткани [15]; протеиназы, разрушающие белки (Wang et al., 1999); ингибиторы тканевой репарации [21]; гемолизин, вызывающий лизис эритроцитов человека (Kimizuka et al., 1996). К вирулентным факторам также относят

внеклеточные везикулы, содержащие эндотоксин, лейкотоксин и вещества, разрушающие костную ткань (Nowotny et al., 1982).

***Tannerella forsythensis*** (ранее *Bacteroides forsythus*) (Tanner et al., 1986). Очень часто выявляется совместно с *P. gingivalis*, что обусловлено экологическим взаимодействием этих бактерий.

*T. forsythensis*, *P. gingivalis* и *T. denticola* вместе образуют «красный комплекс», который имеет большое значение в патогенезе деструктивных форм периодонтита (Socransky et al., 1998; Holt and Ebersole, 2000). Члены этого комплекса часто обнаруживаются вместе в глубоких периодонтальных карманах. Камма с соавторами обнаружили высокую распространенность (98,5 %) *T. forsythensis* у молодых людей с агрессивными формами периодонтита [25]. Его присутствие связывают с тяжелыми, устойчивыми к терапии и рецидивирующими формами болезней периодонта (Listgarten M. A., Lai C-H, Young V., 1993). Известно, что снижение уровня *T. forsythensis* сопровождается клиническим улучшением состояния тканей периодонта (Takamatsu N. et al., 1999). Многочисленными исследованиями подтверждена положительная корреляция клинических параметров и *T. forsythensis*. Присутствие этого микроорганизма является индикатором утери десневого прикрепления и деструкции костной ткани (Grossi S. G. et al., 1994, 1995).

Другие исследователи обнаружили *T. forsythensis* в наддесневой биопленке здоровых лиц и детей и сделали предположение, что эта бактерия является частью резидентной микрофлоры рта (Ashimoto A. et al., 1996).

Есть исследования, указывающие на этиологическую роль *T. forsythensis* в развитии не только болезней периодонта (Gersdorf et al., 1993; Takemoto et al., 1997; Haffajee et al., 1998; Yano-Higuchi et al., 2000), но и системных заболеваний (Noack et al., 2001; Hajishengallis et al., 2002).

Патогенность и вирулентность этого периодонтопатогена до конца не изучена. Среди известных факторов вирулентности выделяют протеолитические ферменты, трипсиноподобные ферменты, нейраминидазу и липополисахарид (Tanner A., 1986).

***Porphyromonas gingivalis*** (ранее *Bacteroides gingivalis*) выявляется часто у пациентов с тяжелыми болезнями периодонта [26] и редко у здоровых лиц [14, 27]. Некоторые исследователи указывают на причастность *P. gingivalis* к развитию системной патологии (атеросклероз) (Li et al., 2002; Lalla et al., 2003).

Loesche с соавторами выявили в большом количестве присутствие этого периодонтопатогена вместе со спирохетами у пациентов с агрессивными формами периодонтальной болезни (Loesche W. J. et al., 1985).

Alabandar et al. нашли взаимосвязь *P. gingivalis* и *T. denticola* с тяжелыми и прогрессирующими формами болезней пародонта [26].

Kamma et al. обнаружили положительную корреляцию выявления этой бактерии с глубиной пародонтального кармана у пациентов с быстро прогрессирующим течением болезни (Kamma J. J. et al., 1995).

Фактором вирулентности *P. gingivalis* является высокая протеолитическая активность: специфические протеазы разрушают белки компонента и иммуноглобулины; трипсиноподобные протеазы; коллагеназа, желатиназа и фибринолизин разрушают соединительную ткань [15]. Цитотоксичные продукты метаболизма (пропионат, бутират, аммиак, сероводород и жирные кислоты) непосредственно повреждают ткани пародонта. Эндотоксин вызывает продуцирование большего количества цитокинов, чем липополисахариды других пародонтопатогенов (Takada et al., 1991).

**Campylobacter rectus** характерен для агрессивных форм пародонтита, часто вместе с *T. forsythensis* обнаруживается при прогрессировании болезни [27]. Наддесневой налет является естественной средой обитания этой бактерии, поэтому *C. rectus* можно обнаружить у пациентов со здоровым пародонтом и при хорошей гигиене рта [28].

**Fusobacterium nucleatum** чаще других бактерий выделяют из поддесневого налета, особенно в глубоких пародонтальных карманах и при агрессивном пародонтите. Установлена этиологическая роль этого микроорганизма в прогрессировании болезни (Dzink J. L., 1988).

**Prevotella intermedia**. Поскольку в литературе содержатся противоречивые данные об этом микроорганизме, очень трудно оценить роль *P. intermedia* в развитии пародонтальной болезни. Эта бактерия обнаруживается в высоком проценте у взрослых людей с агрессивным течением болезни (Morris M. L., 1997), с другой стороны, высокая распространенность *P. intermedia* характерна у детей [8] и у пациентов после проведенного лечения (Loesche W. J., 1985). Недавно штаммы *Bacteroides intermedius* со сходным фенотипом были разделены на два вида: *P. intermedia* и *Prevotella nigrescens*. Поэтому данные, полученные относительно этого микроба ранее, трудно интерпретировать. Установлено, что *P. intermedia* ассоциируется с болезнями пародонта, в то время как *P. nigrescens* является представителем нормальной микрофлоры наддесневой области [28].

**Eikenella corrodens**, как и другие пародонтопатогенные виды, является членом резидентной микрофлоры рта. *E. corrodens* выделяют как у здоровых, так и у пациентов с болезнями пародонта [29].

В развитии болезней пародонта также принимают участие **T. denticola** и другие виды спирохет, **Micromonas micros** (ранее *Peptostrep-*

*tococcus micros*), **Selenomonas spp.**, **Eubacterium spp.**, **Streptococcus intermedius** [1, 3].

Предполагается, что более 50 % от всей поддесневой микрофлоры еще не культивированы и не идентифицированы. Возможно, что еще неизвестные виды бактерий могут участвовать в этиологии и патогенезе болезней пародонта.

В настоящее время можно сделать вывод, что развитие болезней пародонта происходит под воздействием множества факторов, но определяющее значение в возникновении и прогрессировании пародонтита имеют микроорганизмы зубного налета. Это необходимо учитывать при разработке новых подходов в диагностике и лечении пациентов с болезнями пародонта.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moore, W. E. The Bacteria of periodontal diseases / W. E. Moore, L. V. Moore // *Periodontol-2000*. — 1994. — Vol. 5. — P. 66–77.
2. Bacterial diversity in human subgingival plaque / B. J. Paster [et. al.] // *J. Bacteriol.* — 2001. — Vol. 183/12. — P. 3770–3783.
3. Socransky, S. S. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // *Periodontol-2000*. — 1994. — Vol. 5. — P. 7–25.
4. Brown, M. R. Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents / M. R. Brown, P. Gilbert // *J. Appl. Bacteriol.* — 1993. — Vol. 74. — P. 87–97.
5. Nishihara, T. Microbial etiology of periodontitis / T. Nishihara, T. Koseki // *Periodontol-2000*. — 2004. — Vol. 36. — P. 14–26.
6. Socransky, S. S. Dental biofilms: difficult therapeutic agents / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // *Periodontol-2000*. — 2002. — Vol. 28. — P. 12–15.
7. Kolenbrander, P. E. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems / P. E. Kolenbrander // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2000. — Vol. 54. — P. 413–437.
8. Periodontopathic bacterial infection in childhood / S. Kimura [et. al.] // *J. Periodontol.* — 2002. — Vol. 73/1. — P. 20–26.
9. Marcotte, H. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A / H. Marcotte, M. C. Lavoie // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 1998. — Vol. 62. — P. 71–109.
10. Socransky, S. S. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // *J. Periodontol.* — 1992. — Vol. 63. — P. 322–331.
11. Socransky, S. S. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease / S. S. Socransky // *J. Clin. Periodontol.* — 1979. — Vol. 6. — P. 16–21.
12. Болезни пародонта / А. С. Григорьян [и др.]. — М., 2004. — 320 с.
13. Ezzo, P. J. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease / P. J. Ezzo, C. W. Cutler // *Periodontol-2000*. — 2003. — Vol. 32. — P. 24–35.
14. Haffajee, A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Periodontol-2000*. — 1994. — Vol. 5. — P. 78–111.
15. Wolf, H. F. Пародонтология / H. F. Wolf, E. M. Rateitschak, K. H. Rateitschak. — М., 2008. — 548 с.
16. Socransky, S. S. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // *J. Periodont. Res.* — 1991. — Vol. 26/3, Pt. 2. — P. 195–212.
17. Chan, E. C. Taxonomy and virulence of oral spirochetes / E. C. Chan, R. McLaughlin // *Oral Microbiol. Immunol.* — 2000. — Vol. 15/1. — P. 1–9.
18. Lamont, R. J. In or out: the invasiveness of oral bacteria / R. J. Lamont, Ö. Yilmaz // *Periodontol-2000*. — 2002. — Vol. 30. — P. 61–69.
19. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* / S. C. Holt [et. al.] // *Periodontol-2000*. — 1999. — Vol. 20. — P. 168–238.
20. Asikainen, S. Oral Ecology and Person-to-Person Transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* / S. Asikainen, C. Chen // *Periodontol-2000*. — 1999. — Vol. 20. — P. 65–81.
21. Tan, K. S. Cytotoxic distending toxin of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Occurrence and association with periodontal disease / K. S. Tan, K. P. Song, G. Ong // *J. Periodontal. Res.* — 2002. — Vol. 37. — P. 268–272.
22. Alalhusua, S. Detection and distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the primary dentition / S. Alalhusua, S. Asikainen // *J. Periodontol.* — 1988. — Vol. 59. — P. 504–507.
23. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived gram-

negative microorganism / P. Baehni [et. al] // Infect. Immun. — 1979. — Vol. 24. — P. 233–243.

24. Evidence for the role of highly leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis / V. I. Haraszthy [et. al] // J. Periodontol. — 2000. — Vol. 71. — P. 912–922.

25. Microbiological profile of early onset / aggressive periodontitis patients / J. J. Kamma [et. al] // Oral Microbiol. Immunol. — 2004. — Vol. 19/5. — P. 314–321.

26. *Albandar, J. M.* Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset perio-

odontitis / J. M. Albandar, J. L. Brown, H. Løe // J. Periodontol. — 1997. — Vol. 68/10. — P. 973–981.

27. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis / A. Tanner [et. al] // J. Clin. Periodontol. — 1998. — Vol. 25/2. — P. 85–98.

28. *Gmür, R.* Interdental supragingival plaque — a natural habitat of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, and *Prevotella nigrescens* / R. Gmür, B. Guggenheim // J. Dent. Res. — 1994. — Vol. 73/8. — P. 1421–1428.

29. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects / A. D. Haffajee [et. al] // J. Clin. Periodontol. — 1998. — Vol. 25/5. — P. 346–353.

Поступила 05.05.2009

УДК 616.314:535.37

## ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ ЗУБОВ И ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Н. В. Новак

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье приведены данные по изучению флуоресценции твердых тканей зуба и пломбировочных материалов, дана сравнительная характеристика флуоресцирующих свойств твердых тканей зубов пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова: флуоресценция, твердые ткани зуба, пломбировочные материалы.

## FLUORESCENCE OF TEETH AND FILLING MATERIALS

N. V. Novak

Belarusian Medical Academy of Post Graduate Education, Minsk

The results of scientific research concerning fluorescence of patients teeth (of junior and older age groups) are given in the article. Also there is a data concerning filling materials of different manufactures and their comparative characteristic.

Key words: fluorescence, teeth's hard tissues, filling materials.

### Введение

Точно воспроизведенная форма и тщательно подобранный цвет зубов — еще не гарантия высокого уровня эстетики реставрации. Восстановительный материал (керамический или композитный) может существенно отличаться по оптическим свойствам от натурального зуба. Особенно это может проявляться при различном освещении. В современных ночных клубах, на театральной сцене используются специфические световые эффекты, которые могут влиять на визуальное восприятие цвета зубов, что должно учитываться при выборе реставрационного материала [1, 2].

Коротковолновые ультрафиолетовые (длина волны < 400 нм) и длинноволновые инфракрасные (длина волны > 700 нм) лучи сами по себе не видны для человеческого глаза. Однако при облучении объектов, например, ультрафиолетовым излучением иногда возникает световой эффект (флуоресценция), который делает эти объекты видимыми [3, 4]. Флуоресценция — это явление, при котором лучистая энергия коротковолновой части спектра (ультрафиолет) поглощается объектом, часть этой энергии теряется, а остальная немедленно испускается в видимом диапазоне и ощущается нами как цвет [5, 6, 7].

Натуральный зуб в ультрафиолетовом свете, который часто используется в ночных клу-

бах, флуоресцирует нежным бело-голубым цветом. Известно, что процесс флуоресценции происходит в молекулах органической фракции зуба, которые обеспечивают процесс поглощения УФ-лучей с последующей трансформацией их в видимый свет. Соответственно дентин должен флуоресцировать значительно сильнее эмали. При депульпировании зубы могут менять цвет флуоресценции на темно-фиолетовый или же вообще лишаться этого свойства, а «тетрациклиновые» зубы флуоресцируют желто-зеленым светом. Меняется органическая составляющая зуба и, соответственно, спектр флуоресценции молекул [7, 8].

Для идеального эстетического эффекта реставрационный материал должен обладать такой же флуоресценцией, как и натуральный зуб. Чаще всего традиционная керамика, если не используются специальные добавки, вообще не обладает эффектом флуоресценции, поэтому такие искусственные зубы в «диско-течном» освещении выглядят черными. Некоторые пломбировочные композитные материалы тоже не флуоресцируют, поэтому добиться эффекта соответствия реставрации и естественного зуба в специфическом свете весьма проблематично. Даже если композит и флуоресцирует, это не означает, что спектр его флуоресценции будет бело-голубым. Он может быть, например, фиолетовым или сине-зеленым.

**Целью исследования** явилась сравнительная оценка спектров флуоресценции твердых тканей зуба пациентов разных возрастных групп и наиболее распространенных пломбировочных материалов.

#### **Материал и метод исследования**

Флуоресцентные свойства изучены на 40 интактных зубах, удаленных по ортопедическим и хирургическим показаниям у пациентов младшей (до 25 лет) и старшей (от 45 до 60 лет) возрастных групп, 30 шлифах интактных зубов, удаленных у пациентов тех же возрастных групп, 24 образцах пломбировочных материалов («De connector» Ultradent, «Filtek Supreme flow» 3M, «Gradia» GC, «Amaris» VOCO, «Ketac Fil plus» 3M ESPE, «Charisma opac» Kulzer, «Filtek Z 250 emal» 3M, «Grandio» VOCO).

Измерение спектров флуоресцентных свойств исследуемых объектов проводилось на автоматизированном спектрофлуориметре СДЛ-2, состоящем из монохроматора возбуждения МДР-12 и монохроматора регистрации МДР-23 Института физики НАН Беларуси. В качестве источника возбуждения использовалась ксеноновая лампа ДКсШ-120. Регистрация светового сигнала после прохождения монохроматора осуществлялась с помощью охлаждаемого фотоумножителя ФЭУ-100 (диапазон 230–800 нм) в режиме счета фотонов. Коррекция регистрирующей системы «монохроматор МДР-23 — ФЭУ».

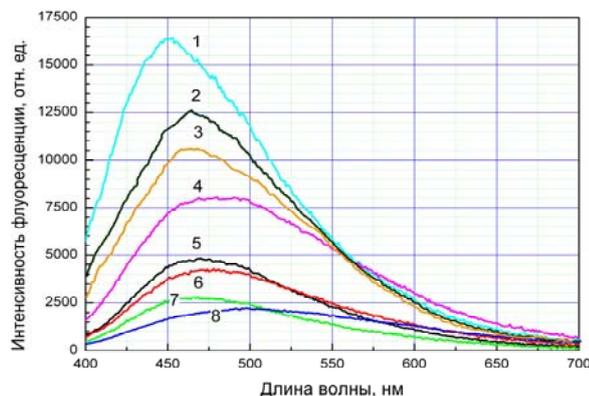
Оценку свечения исследуемых объектов осуществляли с передней грани образцов. Угол между плоскостью передней грани и осью регистра-

ции составлял 30°. Сравнение интенсивности свечения от различных образцов обеспечивалось их жесткой фиксацией в аналогичных условиях регистрации. При измерении спектров стабилизация мощности светового потока возбуждения обеспечивалась с погрешностью  $\pm 0,3\%$ , его абсолютное значение на выходе монохроматора не превышало  $10^{-4}$  Вт/см<sup>2</sup>. Погрешность при измерениях спектров исследуемых объектов в подавляющем большинстве случаев не превышала  $\pm 3\%$ . В отдельных случаях, когда полезный сигнал превышал фоновый лишь в 10–20 раз, погрешность могла достигать  $\pm 10\%$ .

#### **Результаты исследования**

Характеристика спектров флуоресценции шлифов эмали и дентина, а также интактных зубов пациентов разного возраста представлены на рисунке 1.

Наибольшие значения интенсивности флуоресценции зарегистрированы для эмалево-дентинного соединения — ЭДС (кривые 1, 2). При этом значение коэффициента испускания от поверхности ЭДС зубов пациентов молодого возраста достигает наибольшего значения при длине волны 450 нм и соответствует  $16400 \pm 162$  отн. ед. Пик интенсивности флуоресценции от ЭДС зубов пациентов старшей возрастной группы находится на длине волны 465 нм и соответствует  $12500 \pm 152$  отн. ед. Такие высокие значения интенсивности флуоресценции ЭДС могут быть обусловлены возбуждением и последующим свечением белков сети коллагеновых волокон, в большом количестве сосредоточенных именно в этой области зуба [1].



**Рисунок 1 — Интенсивность флуоресценции твердых тканей зуба**

1 — эмалево-дентинное соединение слабоминерализованного зуба, 2 — эмалево-дентинное соединение минерализованного зуба, 3 — слабоминерализованный дентин, 4 — минерализованный дентин, 5 — интактный зуб пациента «младшей возрастной группы», 6 — интактный зуб пациента «старшей возрастной группы», 7 — слабоминерализованная эмаль, 8 — минерализованная эмаль.

Полученные данные свидетельствуют, что интенсивность флуоресценции в области эмалево-дентинного соединения от поверхности «молодых» зубов на  $3900 \pm 135$  отн. ед. выше, чем от поверхности зубов пациентов старшей возрастной группы. Кроме того, по форме спектральные кривые флуоресценции слабо- и высокоминерализованных зубов соответствуют друг другу, од-

нако пик спектральной кривой эмалево-дентинного соединения «пожилых» зубов сдвинут в более зеленую область (465 нм), что может не определяться визуально. Сдвиг спектральной кривой флуоресценции ЭДС высокоминерализованных зубов обусловлен накоплением пигментов, «проникающих» в эмалево-дентинное соединение через трещины и микропоры эмали.

Исследования флуоресцентной активности дентина показывают, что величина интенсивности флуоресценции «молодого» дентина в среднем на  $2500 \pm 130$  отн. ед. выше, чем у высокоминерализованных зубов пациентов старшей возрастной группы (кривые 3, 4).

Максимум флуоресценции от поверхности слабоминерализованного дентина наблюдается на длине волны около 460 нм и соответствует  $10500 \pm 149$  отн. ед. Пик флуоресценции высокоминерализованного дентина лежит в диапазоне от 460 до 500 нм с амплитудой  $8000 \pm 141$  отн. ед.

Поскольку интенсивность флуоресцентного свечения зависит от структурных свойств тканей, их физиологической и метаболической активности (обмен белков), можно предположить, что высокая интенсивность флуоресценции «молодого» дентина обусловлена относительно высоким содержанием белка и большой метаболической активностью. Несоответствие спектров флуоресценции слабо- и высокоминерализованного дентина объясняется наличием пигментов во вторичном и склерозированном дентине зубов пациентов старшей возрастной группы.

Результаты анализа амплитуд флуоресценции от поверхности эмали (кривые 7, 8) показывают, что характерными признаками для них являются низкие значения свечения —  $2750 \pm 130$  отн. ед. в диапазоне от 450 до 480 нм для слабоминерализованной эмали и, соответственно,  $2200 \pm 130$  отн. ед. на длине волны 500 нм для высокоминерализованной эмали. Ход их спектральных кривых также отличается, что может свидетельствовать о разном спектре флуоресценции эмали пациентов разных возрастных групп.

Низкая флуоресцентная активность эмали по сравнению с дентином, возможно, объясняется особенностями структурного состава тканей: эмаль содержит в среднем 0,5–2,0 масс % органических веществ, дентин — 18 %. Возрастная минерализация эмали, сопровождающаяся снижением содержания органических веществ, может приводить к уменьшению интенсивности флуоресценции.

Установлено, что флуоресцентная активность интактных зубов пациентов разных возрастных групп отличается незначительно (кривые 5, 6). Пик флуоресценции «молодых» интактных зубов соответствует  $4500 \pm 138$  отн. ед. при длине волны 470 нм, а пациентов старшей возрастной группы —  $4250 \pm 138$  отн. ед. при длине волны 475 нм соответственно. При сравнительном анализе спектров флуоресценции интактных зубов пациентов разных возрастных групп выявлено, что они практически не отличаются друг от друга. Однако характер (форма) кривых свидетельствует о том, что цвет их флуоресцентного свечения будет одинаковым, а интенсивность — разной.

Полученные данные можно интерпретировать следующим образом: поскольку эмалево-

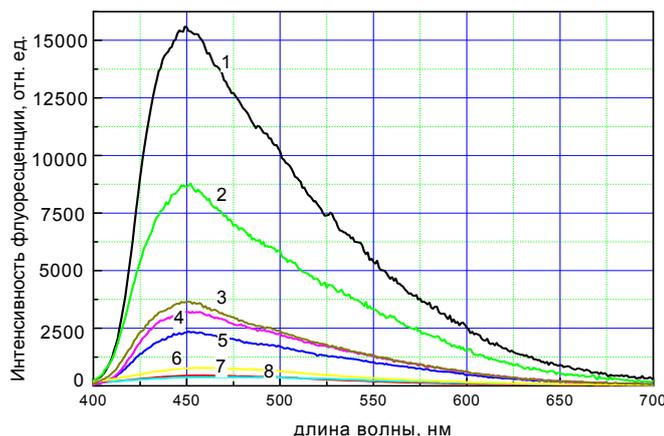
дентинное соединение и дентин зубов пациентов младшей возрастной группы имеют высокие показатели интенсивности флуоресценции ( $16400 \pm 162$  и  $10500 \pm 149$  отн. ед.), в интактных зубах, возможно, происходит «гашение» интенсивности флуоресценции эмалью, имеющей низкий уровень свечения. Это относится к зубам пациентов всех возрастных групп. В результате испускаемый дентином и ЭДС свет, проходя через слабо флуоресцирующую эмаль, «смягчается» и теряет часть первоначальной интенсивности.

При исследовании пломбировочных материалов выявлена различная интенсивность их флуоресцентных свойств. Наибольшая интенсивность обнаружена для двух композитов: «De connector» Ultradent и «Gradia GC» GC. Полученные данные представлены на рисунке 2 (кривые 1, 2).

У текучего фотополимера «De connector» Ultradent пик флуоресценции, составляет  $15500 \pm 157$  отн. ед. при длине волны 450 нм, что соответствует голубому цвету. Максимальные значения спектров испускания композита «Gradia GC» GC составляют  $8750 \pm 142$  отн. ед. и цвет его флуоресценции также голубой (450 нм). Такие высокие значения спектров испускания этих композитов свидетельствуют о большом количестве введенных в материал флуорофоров.

У композитных материалов «Grandio» VOCO, «Charisma opac» Kulzer и «Amaris» VOCO кривые спектров флуоресценции практически параллельны и имеют пик в одном диапазоне — 450 нм. Для нанокомпозита «Grandio» VOCO наибольшее значение спектра испускания составляет  $3650 \pm 136$  отн. ед. (кривая 3), для гибридного фотополимера «Charisma opac» Kulzer —  $3200 \pm 136$  отн. ед. (кривая 4) и для материала «Amaris» VOCO —  $2300 \pm 130$  отн. ед. (кривая 5) соответственно.

Как видно на рисунке 2, эмалевый оттенок композита «Filtek Z250 enamel» 3M (кривая 6), текучий фотополимер «Filtek Supreme flow» 3M (кривая 7) и стеклоиономерный цемент «Ketac Fil plus» 3M (кривая 8) практически не обладают флуоресцентными свойствами. Полученные данные свидетельствуют, что значения спектров испускания поверхностью этих образцов пломбировочных материалов в диапазоне длин волн 350–700 нм имеют слабую зависимость от длины волны, то есть оттенок этих материалов при возбуждении коротковолновым светом будет не голубым, как у зубов, а белым. Максимальные значения спектра флуоресценции композита «Filtek Z250 enamel» 3M составляют  $750 \pm 56$  отн. ед., материала «Filtek Supreme flow» 3M —  $500 \pm 48$  отн. ед., стеклоиономера «Ketac Fil plus» 3M — также  $500 \pm 48$  отн. ед. Следовательно, последние три образца материалов характеризуются низкой интенсивностью флуоресценции, отличающейся от тканей зуба.



**Рисунок 2 — Интенсивность флуоресценции пломбировочных материалов**

1 — «De connector» Ultradent, 2 — «Gradia» GC, 3 — «Grandio» VOCO, 4 — «Charisma opak» Kulzer, 5 — «Amaris» VOCO, 6 — «Filtek Z 250 enamel» 3M, 7 — «Filtek Supreme flow» 3M, 8 — «Ketac Fil plus» 3M ESPE

### Заключение

Таким образом, при исследовании штифтов зубов пациентов разного возраста наибольшая интенсивность флуоресценции отмечена у эмалево-дентинного соединения. Она составляет для зубов пациентов младшей возрастной группы  $16400 \pm 162$  отн. ед., для зубов пациентов старшей —  $12500 \pm 152$  отн. ед. Пики их флуоресцентного испускания лежат в диапазоне 450–465 нм, что соответствует голубому цвету.

Максимальной интенсивностью испускания из пломбировочных материалов отличаются композиты «De connector» Ultradent —  $15500 \pm 157$  отн. ед. и «Gradia» GC —  $8750 \pm 140$  отн. ед. Пик их флуоресцентной активности также соответствует длине волны 450 нм. Следовательно, использование этих материалов при реставрационных работах на границе opak-эмаль может имитировать богатое флуорофорами эмалево-дентинное соединение. Кроме того, спектральный состав испускаемого этими пломбировочными материалами света идентичен цвету флуоресцирующего зуба. При изготовлении эстетических конструкций пациентам старшего возраста, зубы которых имеют интенсивность испускания  $2200 \pm 107$  отн. ед., этот слой следует покрывать эмальевым композитом с низкой интенсивностью флуоресценции. В таких случаях изготовление реставраций полностью из сильно флуоресцирующего «Gradia» GC приведет к тому, что при освещении зубов коротковолновым светом пломбы будут флуоресцировать интенсивнее, чем естественные ткани зуба, хотя оттенок испускаемого света и реставрации, и зуба будет одинаковым.

Для воспроизведения интенсивно флуоресцирующего дентина ( $10600 \pm 149$  отн. ед. для слабоминерализованных зубов,  $7600 \pm 140$  отн. ед. для высокоминерализованных зубов) также можно использовать фотополимер «Gradia» GC, интенсивность испускания которого близка к естественному дентину ( $8750 \pm 145$  отн. ед.).

Пик флуоресценции «молодых» интактных зубов соответствует  $4500 \pm 138$  отн. ед., интактных зубов пациентов старшей возрастной группы —  $4250 \pm 138$  отн. ед. Для имитации их флуоресцирующих свойств можно использовать композиты со средней интенсивностью испускания — «Grandio» VOCO, «Charisma» Kulzer, «Amaris» VOCO.

При использовании таких материалов, как «Filtek Z250 enamel» 3M, «Filtek Supreme flow» 3M и «Ketac Fil plus» 3M с низкой интенсивностью флуоресценции — 750–500 отн. ед. и белым оттенком свечения предполагается покрытие их материалом, имеющим интенсивность и спектр флуоресценции идентичные естественным тканям зуба.

Таким образом, анализ полученных нами данных свидетельствует, что ткани зубов пациентов разного возраста, а также композиты обладают флуоресцентными свойствами различной интенсивности. При изготовлении эстетических реставраций необходимо учитывать эти особенности при подборе пломбировочных материалов как для имитации различных тканей зуба, так и для пациентов разного возраста.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Луцкая, И. К. Практическая стоматология / И. К. Луцкая. — Мн.: Бел. наука, 1999. — 360 с.
2. Радлинский, С. В. Свойство флуоресценции реставрированного зуба / С. В. Радлинский // Новости Dentsply. — 2007. — № 14. — С. 4–9.
3. Лакович, Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии / Дж. Лакович. — М.: Мир, 1986. — 496 с.
4. Левшин, В. Л. Фотолюминесценция жидких и твердых веществ / В. Л. Левшин. — М.-Л.: ГИИТЛ, 1951. — 456 с.
5. Левшин, Л. В. Люминесценция и ее измерение / В. Л. Левшин, А. М. Салецкий. — М.: МГУ, 1989. — 279 с.
6. Принсгейм, П. Флуоресценция и фосфоресценция / П. Принсгейм. — М.: ИЛ, 1951. — 623 с.
7. Изучение интенсивности флуоресценции интактных и патологически измененных тканей зуба / М. Т. Александров [и др.] // Новое в стоматологии. — 2000. — № 1. — С. 26–32.
8. Eisinger, J. Front-Faca fluorometry of liquid / J. Eisinger, I. Flares // Anal. Biochema. — 1979. — Vol. 94. — P. 15.

Поступила 05.05.2009

УДК 616.314-089.844

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИИ  
ПРЯМОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ****О. Н. Манюк****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

На сегодняшний день широкое распространение в стоматологической практике получило использование композиционных пломбировочных материалов и фотополимеризаторов. Они незаменимы в создании качественных и эстетичных реставраций твердых тканей зубов.

Фотополимеризация является сложным и неоднозначным процессом, что подтверждается наличием большого количества влияющих на него факторов. И это, в свою очередь, требует более внимательного и продуманного подхода, а также разработки и внедрения алгоритмов использования фотополимеризаторов с учетом вида применяемого устройства и клинической ситуации.

Ключевые слова: композиционные материалы, фотополимеризаторы, полимеризационная усадка, остаточный мономер.

**ACTUAL PROBLEMS OF MODERN TECHNOLOGIES  
OF DIRECT TEETH RESTORATION AND THEIR DECISIONS****O. N. Manjuk****Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

Today the use of composites and photopolymerization reactors has become widely spread in stomatologic practice. They are irreplaceable while making qualitative and aesthetic restorations of teeth.

Photopolymerization is a complex and ambiguous process, which is proved by existence of many factors influencing it. And this, in its turn, demands closer and thought over approach, as well as development and introduction of algorithms of use of photopolymerization reactors considering the type of the applied device and clinical situation.

Key words: composite materials, photopolymerization reactors, polymerization shrinkage, residual monomer.

На сегодняшний день в стоматологии отмечается значительный прогресс, обусловленный появлением и развитием новых стоматологических материалов и методик лечения, что изменило технологический подход к пломбированию кариозных полостей и восстановлению разрушенных твердых тканей зубов. В клинике терапевтической стоматологии для создания прямых реставраций чаще всего используются фотокомпозиционные материалы и устройства для их полимеризации.

***Современные материалы и их влияние на органы ротовой полости и организм***

Несмотря на ряд неоспоримых достоинств, которыми обладают фотокомпозиаты (отличная эстетика и возможность моделировки реставраций, хорошая адгезия и приемлемые прочностные характеристики), им присущи и недостатки, способные оказать негативное влияние на стоматологическое здоровье и общее состояние организма (неполная конверсия, полимеризационная усадка). В частности, актуальной остается проблема наличия в уже затвердевшем композите остаточного мономера — токсического вещества, способного оказывать негативное влияние на пульпу зуба и организм в целом [1].

Влияние на пульпу и окружающие ткани оказывает не только остаточный мономер композиционных материалов, но также и излучение фотополимеризационных ламп — устройств, под воздействием света которых происходит процесс отверждения фотокомпозиатов. В отече-

ственной и зарубежной литературе приводятся сведения об изменениях функционального состояния пульпы и даже ее гибели в результате фотополимеризации пломбировочных материалов [2]. Доказано также, что ультрафиолетовая составляющая светового потока способствует патологическим изменениям в тканях периодонта. При работе со светоотверждаемыми материалами без использования коффердама после облучения фотополимеризационной лампой у пациентов в десневой жидкости регистрируется дисбаланс в компонентах системы «ПОЛ-анти-оксиданты», проявляющийся падением общей антиоксидантной активности и скорости разрушения пероксида водорода в первые 60 минут после облучения. Причем коррекции данных нарушений к концу первых суток не происходит. Эти процессы могут привести к развитию патологии периодонта или ее усугублению в результате микроциркуляторных расстройств [3]. Существуют данные и о том, что длительное воздействие фотополимеризационной лампы приводит к ощущению сухости в полости рта больного. Это связывают с повреждающим влиянием света на малые слюнные железы. Все вышеперечисленное еще раз указывает на важность соблюдения методики фотополимеризации и нежелательность увеличения времени воздействия излучения на ткани зуба, слизистую оболочку полости рта и периодонт.

Ротовая полость обильно заселена различными микроорганизмами, объединенными в сообщества, так называемые биопленки. На сего-

дняшний день доказана роль биопленок в развитии целого ряда инфекционных заболеваний человека [4]. По данным Центра по контролю заболеваемости (США), до 65 % заболеваний человека может быть связано с формированием биопленок (С. Potera, 1999). Скапливаясь на поверхности зубов, биопленка способна вызывать воспалительные процессы в маргинальном периодонте, кариозные поражения твердых тканей зубов, вторичный кариес в области соединения реставрации и зуба. Гладкая поверхность создаваемых реставраций и отсутствие краевой щели способствуют снижению ретенции биопленки, следовательно, и уменьшению вероятности развития вышеперечисленных осложнений. Исходя из этого было бы обоснованным применять во всех случаях хорошо полируемые композиционные материалы (т. е. с малым размером частиц наполнителя). Но поскольку прочностные характеристики этих материалов не позволяют их использовать для нагруженных реставраций, то при восстановлении жевательной группы зубов композитами на первый план выходит методика полимеризации, позволяющая снизить содержание остаточного мономера и усадку и тем самым обеспечить плавный переход реставрации в ткани зуба (без образования краевой щели) и стабильную во времени гладкость поверхности.

Композиты — это сложные по составу пломбирочные материалы со значительным количеством компонентов, которые вводятся в органическую основу (матрицу) в строго определенных соотношениях. Причем содержание неорганического наполнителя должно быть не менее 50 % по весу, что является отличительной особенностью композитов от материалов на основе акриловых смол, содержащих менее 50 массовых % наполнителя [5].

Основными показаниями к применению композитных материалов являются:

1. Изготовление любых прямых реставраций зубов, в том числе и с использованием минимально инвазивных технологий препарирования.
2. Коррекция формы зубов для устранения различных функциональных и эстетических дефектов, например, закрытия диастемы.
3. Изготовление временных реставраций.
4. Использование в качестве фиксирующих материалов при микропротезировании.

Композиционные материалы могут полимеризоваться различными способами. Самоотверждаемые композиты, или композиты химического отверждения состоят из основной и катализаторной паст. При смешивании этих двух паст в соотношении 1:1 происходит реакция образования свободных радикалов, инициирующих процесс полимеризации. Затвердевание материала происходит в течение 5–6 минут после смешивания паст [6]. Однако из-за возможных оши-

бок при смешивании материала, малого времени до начала полимеризации, отсутствия возможности послойного внесения материала, низких эстетических качеств композиты химического отверждения практически вытеснены с рынка стоматологических материалов светоотверждаемыми композитными материалами.

Композиты, которые полимеризуются под действием света, характеризуются однородной консистенцией, неограниченным рабочим временем при моделировании пломб и широкой цветовой гаммой.

Существует множество факторов, влияющих на процесс фотополимеризации стоматологических материалов, в частности, композитов. Эти факторы можно разделить на следующие группы:

- 1) факторы, связанные с приборами для полимеризации;
- 2) факторы, зависящие от полимеризуемого материала;
- 3) факторы, связанные с методикой полимеризации.

#### **Факторы, связанные с приборами для полимеризации**

Основное требование, которое предъявляется фотополимеризационному устройству — это излучение стабильного во времени светового потока определенной мощности и диапазона. Считается, что для создания прямых реставраций мощность полимеризатора должна составлять не менее 400 мВт/см<sup>2</sup>, для фиксации не прямых конструкций — не менее 1000 мВт/см<sup>2</sup> [5].

Мощность и диапазон исходящего светового потока со временем могут изменяться по нескольким причинам:

1. Выработка ресурса источника излучения (галогеновой лампочки, лазерной трубки, плазменнодугового излучателя). Из всех существующих на сегодняшний день полимеризаторов лишь срок службы светодиодов сопоставим со сроками эксплуатации самого прибора и не требует периодической замены [7].

2. В конструкцию фотополимеризационных приборов с широким спектром излучения (галогеновые приборы, плазменные и лазерные излучатели) входят интерференционные светофильтры. Интерференционный фильтр — основная преграда прохождению теплового излучения, который в идеале зеркально отражает весь спектр излучения, кроме синего. Во время работы прибора он сам разогревается до 200°C, после чего остывает. Во время эксплуатации этот процесс повторяется многократно. При этом влага во время охлаждения конденсируется на поверхности фильтра, а при нагревании — испаряется. Вследствие многочисленных повторных нагреваний и охлаждений фильтры могут приходиться в негодность, что

скажется на спектральных характеристиках излучаемого света и выделении тепла [5].

3. К снижению мощности исходящего светового потока может привести повреждение волоконно-оптического кабеля в результате падений световода, а также загрязнение кончика световода затвердевшим пломбирочным материалом.

4. В светодиодных полимеризаторах, работающих от аккумуляторных батарей, мощность света может падать в результате несвоевременной замены источника питания.

5. В приборах, работающих от электросети, неустойчивое напряжение может оказывать влияние на мощность исходящего светового потока.

Достаточная мощность полимеризационных приборов очень важна для снижения содержания остаточного мономера в композите. Однако высокая мощность излучения в начальный момент времени полимеризации является фактором, способствующим большему полимеризационному стрессу и усадке материалов [8]. На данный момент существуют полимеризаторы, имеющие функцию «мягкий старт», которая заключается в плавном постепенном увеличении мощности излучения в течение первых секунд засвечивания материала. При создании прямых фотокомпозитных реставраций использование данных приборов является приоритетным, т. к. их применение ведет к снижению полимеризационного стресса и усадки композитов.

Таким образом, для обеспечения стабильности излучения фотополимеризаторов следует осуществлять своевременную замену деталей, подлежащих периодической замене, и ежедневно перед началом работы измерять мощность исходящего светового потока при помощи радиометра, для возможности контроля качества проводимой фотополимеризации.

#### **Факторы, зависящие от полимеризуемого материала**

подавляющее большинство существующих пломбирочных композиционных материалов обладают полимеризационной усадкой, которая может составлять от 2 до 4 объемных процентов. Причина — уменьшение расстояния между молекулами мономеров по мере образования полимерной цепочки, поскольку межмолекулярное расстояние до полимеризации составляет около 3–4 ангстрем, а после нее — 1,54. Чем больше в композите неорганического наполнителя, тем меньше усадка материала, и наоборот — чем больше содержание органической матрицы, тем усадка больше [6]. Это важно учитывать при внесении композита в отпрепарированную полость: материал с большей усадкой следует вносить более тонкими слоями и на меньшее количество поверхностей пломбируемой полости.

Установлено, что максимальная конверсия композита идет на 75–80 %, т. е. отвержденный

композит содержит некоторое количество мономера, который совсем не прореагировал [9]. Не прореагировавший мономер может выделяться из системы и оказывать токсическое влияние на пульпу зуба, слизистую оболочку полости рта и организм в целом. С другой стороны, современные композиты являются сложными смесями, содержащими, как правило, два или более основных мономера, которые не всегда реагируют одинаково. Появляется все больше данных, что мономер TEGDMA вовлекается в процесс полимеризации значительно хуже по сравнению с мономером BIS-GMA, обладает большей усадкой и выделяется из системы в большем количестве [5].

При полимеризации следует учитывать, что частицы наполнителя рассеивают свет, а красители поглощают (светлые в меньшей степени, а темные — сильнее). Поэтому при полимеризации композитов темных оттенков время засвечивания должно увеличиваться, а толщина вносимого слоя уменьшаться.

#### **Факторы, связанные с методикой полимеризации**

Факторам, связанным с методикой полимеризации, следует уделять особое внимание, поскольку именно на них может оказывать влияние врач-стоматолог во время проведения фотополимеризации.

1) Свет, выходящий из кончика световода, не сохраняет свою интенсивность. На пути к реставрации он рассеивается молекулами воздуха [3]. В идеальном варианте для проведения адекватной полимеризации и снижения содержания остаточного мономера кончик световода должен располагаться как можно ближе к поверхности отверждаемого материала. Но при этом нельзя забывать, что он может загрязняться этим материалом. Мощность света, достигающая композита, обратно пропорциональна расстоянию от кончика световода до поверхности композита, поэтому световод для эффективной полимеризации должен располагаться на расстоянии не более 2 мм от композита. Однако характерная анатомия зубов и отпрепарированных полостей не всегда позволяют добиться этого. Полимеризацию часто выполняют на расстоянии 5–6 мм от материала. На расстоянии более 6 мм мощность пучка света может составлять менее одной трети мощности при выходе из световода.

Чтобы приблизить свет к композиту в интерпроксимальных участках используют светотрансмиссионные клинья, а для доступа в проксимальные углубления — различные фокусирующие насадки [9].

Для преодоления этой проблемы очень полезны световоды меньшего диаметра, но для охвата такой же площади материала они требуют значительно более продолжительного освещения. К тому же использование световода диаметром 3

мм вместо 11 мм приводит к увеличению мощности исходящего светового потока в 8 раз, что повышает вероятность нагревания реставрации и тканей зуба во время полимеризации [5].

2) Установлено, что при полимеризации фотокомполитов вектор усадки этих материалов направлен к источнику излучения. Поэтому для уменьшения силы отрыва пломбирочного материала при полимеризации от стенок полости зуба следует применять так называемую технику «направленной полимеризации» [10]. Она заключается в наложении композита диагональными слоями не более чем на две поверхности: горизонтальную (дно) и одну из вертикальных (стенку). При этом полимеризация в начальный момент времени должна производиться не со стороны свободной поверхности композита, а со стороны стенки, покрытой композиционным материалом на некотором расстоянии от поверхности засвечивания. Например, установив кончик световода на соответствующий бугор, как бы «притягивать» композит к стенке полости. А затем в оставшееся время полимеризации следует обеспечить максимально тесный контакт между световодом и свободной поверхностью слоя композита.

3) С целью уменьшения полимеризационного стресса в композите и снижения силы отрыва от стенок пломбируемой полости следует также учитывать С-фактор. С-фактор — это отношение количества связанных поверхностей «зуб – композит» к количеству свободных. Чем меньше будет этот показатель (чем больше будет свободных поверхностей), тем меньше вероятность отрыва композита от стенок зуба. Поэтому оптимальным считается накладывать порцию композиционного материала на 1–2 поверхности пломбируемой полости [10].

4) Что касается времени засвечивания порции материала, то фирмы-производители стоматологического оборудования в инструкциях к эксплуатации фотополимеризационных ламп рекомендуют соблюдать методику и время засвечивания, указанное фирмой-производителем конкретных стоматологических материалов. В свою очередь, фирмы-производители стоматологических материалов указывают время полимеризации материала, не учитывая вид фотополимеризаци-

онного прибора и мощность исходящего светового потока. Поэтому для адекватной полимеризации слоя композита толщиной 2 мм следует отталкиваться от понятия «суммарная энергия излучения», которая равна произведению времени засвечивания на мощность исходящего светового потока фотополимеризатора [11].

5) При полимеризации композитов на их поверхности под воздействием кислорода из окружающего воздуха образуется так называемый «ингибированный кислородом слой». Он представляет собой тонкую пленку мономера, входящего в состав данного материала, и способствует сцеплению между собой слоев композита. Однако, оставаясь на поверхности уже готовой реставрации, он ухудшает физико-механические и эстетические характеристики пломб. Поэтому его следует удалять с поверхности реставрации и производить окончательное засвечивание композита уже после шлифовки пломбы [12].

Очевидно, что проблема фотополимеризации композиционных материалов является актуальной в связи со сложностью и неоднозначностью этого процесса. Существует большое количество факторов, влияющих на процесс фотополимеризации. И принимая их во внимание при создании композитных реставраций, можно добиться отличных долговременных результатов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клемин, В. А. Комбинированные зубные пломбы / В. А. Клемин, А. В. Борисенко. — Мн., 2008. — 300 с.
2. Hickel, R. // *Statements: diagnostics and therapy in dental medicine today and in the future.* — 2009. — 245 с.
3. Баум, Л. Руководство по практической стоматологии: учеб. пособие / Л. Баум. — Мн., 2005. — 680 с.
4. Allais, G. // *Новое в стоматологии.* — 2006. — № 4. — С. 4–14.
5. Робертсон, Т. М. Оперативная техника в терапевтической стоматологии по Стюрдеванту: учеб. пособие / Т. М. Робертсон. — М., 2006. — 502 с.
6. Николишин, А. К. Композиционные материалы: учеб. пособие / А. К. Николишин. — Мн., 1999. — 53 с.
7. Хэммсвар, П. Д., О'Коннор М. Т., Ванг К. // *Дент Арт.* — 2006. — № 4. — С. 64–68.
8. Braga, R. R., Ferracane J. L. // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 15, № 3. — P. 176–184.
9. Салова, А. В. Особенности эстетической реставрации в стоматологии / А. В. Салова. — СПб., 2004. — 159 с.
10. Хидербенишвили, О. // *Стоматолог.* — 2006. — № 10. — С. 17–21.
11. Rosin, M., Urban A. D. // *Dent. Mater.* — 2002. — Vol. 8, № 7. — P. 521–528.
12. Чиликин, В. Н. Новейшие технологии в эстетической стоматологии / В. Н. Чиликин. — М., 2001. — 103 с.

Поступила 05.05.2009

УДК 615.254.1:616.12-008.331.1-08

## ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ, ИХ МЕСТО И РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г. М. Бронская<sup>1</sup>, Т. А. Коршак<sup>2</sup>, Д. В. Казакевич<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет

Обзор посвящен тиазидным диуретикам и их роли в лечении артериальной гипертензии. Для этого рассмотрены их механизм действия, фармакокинетика, побочные эффекты. Даны рекомендации по выбору оптимальной дозы, представлены клинические ситуации в пользу применения тиазидных диуретиков.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, фармакологические свойства.

## THIAZIDES AND RELATED DIURETICS, THEIR CURRENT POSITION AND ROLE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

G. M. Bronskaya<sup>1</sup>, T. A. Korshak<sup>2</sup>, D. V. Kazakevich<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Grodno State Medical University

A survey is presented the thiazide diuretics and their current place in the treatment of arterial hypertension. Mechanism of action, pharmacokinetics, side effect are reviewed. Optimal dosage, proper use in hypertension is described.

**Key words:** arterial hypertension, thiazide diuretics, pharmacological properties.

**Введение**

С момента своего появления в 1957 году тиазидные диуретики зарекомендовали себя как средства, способные эффективно снижать и контролировать артериальное давление (АД). С течением времени выбор гипотензивных препаратов значительно расширился. Плацебо-контролируемые исследования доказали, что тиазидные диуретики, используемые самостоятельно или в комбинации с бета-адреноблокатором, не уступают по эффективности в снижении смертности при артериальной гипертензии (АГ) ингибиторам АПФ или антагонистам кальция [1]. Однако растущая с каждым годом конкуренция на рынке гипотензивных средств и связанная с этим маркетинговая политика фармацевтических компаний, для которых тиазиды являлись конкурентами, привела к тому, что, по мнению врачей, недостатки тиазидных диуретиков (влияние на электролитный баланс) выдвинулись на первое место, а достоинства (способность снижать АД) оказались в тени. Постепенно возникла ситуация, когда врачи стали рассматривать тиазидные диуретики как недостаточно современные гипотензивные средства, поэтому их применение в клинике существенно сузилось [2]. В качестве примера можно привести практику лечения АГ в США, когда диуретики для лечения АГ практически исчезли из врачебных назначений [3]. Возрождение их использования при лечении АГ началось с рекомендаций по ступенчатому лечению АГ [4]. Следуя этим рекомендациям, лечение АГ без сопутствующей патологии нужно начинать именно с тиазидных диуретиков. Если же тиазидный диуретик не был первым препаратом при монотерапии АГ, то он должен быть вторым веществом при необходимости комбинированного лечения гипертензии [4]. Тиазиды имеют преимущество перед петлевыми диуретиками при лечении АГ из-за длительного действия и меньшего влияния на электролитный баланс [4]. Они также явно предпочтительнее калийсберегающих диуретиков вследствие слабого эффекта последних. В настоящее время тиазидные диуретики (лидер назначений в этой группе — гидрохлортиазид) одни из наиболее часто назначаемых препаратов в лечении АГ в США и других странах Запада [3]. В Беларуси несколько иное положение дел. Тут имеется значительный неиспользуемый потенциал для повышения эффективности лечения

АГ с помощью диуретиков. Так, предварительный анализ показывает, что белорусские врачи часто не назначают тиазидные диуретики в тех случаях, когда имеются показания к их назначению, занижают их дозировки или предпочитают назначать петлевые диуретики или (в отдельных случаях) даже калийсберегающие вместо тиазидных. И, наконец, если даже тиазидный диуретик назначен, то часто он назначен в слишком маленькой дозе, чтобы вызвать эффективный контроль АД [5, 6]. В каких ситуациях и как следует назначать тиазидные диуретики при лечении артериальной гипертензии? Этому посвящен данный обзор.

**Фармакокинетика и дозировка.** Все тиазидные диуретики назначаются внутрь. Между отдельными веществами существуют некоторые не слишком существенные для врача-клинициста различия в их метаболизме. Например, хлортиазид — родоначальник группы недостаточно хорошо растворяется в липидах, поэтому нужно назначать относительно большие дозы. Хлорталидон медленно всасывается, но и действие его более продолжительное, чем у гидрохлортиазида. Хотя индапамид выделяется преимущественно с желчью, в почках секреторится достаточно его количество, чтобы произвести диуретический эффект. Все тиазидные диуретики секретируются в дистальных извитых канальцах нефрона при помощи специальной системы для синтеза органических кислот. В этой секреторной системе тиазидные диуретики конкурируют с мочевой кислотой. В результате секреция мочевой кислоты может снизиться, и, соответственно, повышается уровень мочевой кислоты в плазме крови. Сравнительная характеристика тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлена в таблице 1.

**Механизмы диуретического и гипотензивного действия тиазидных диуретиков.** Тиазидные диуретики подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных извитых канальцах, блокируя транспортный белок в просветной мембране клеток эндотелия. Соответственно уменьшается реабсорбция воды, увеличивается объем мочи и снижается объем циркулирующей крови. Опосредованно также увеличивается реабсорбция кальция. Однако клинически значимая гиперкальциемия развивается только в тех случаях, если уже имеется предрасполагающее состояние (гиперпаратиреозидизм и др.).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика основных тиазидных диуретиков

Название средства	Суточная доза	Длительность действия, ч	Кратность приема	Нежелательный эффект (гипокалиемия)
Бентазид	25–100 мг	12–18	Дважды в сутки	++
Гидрохлортиазид	25–100 мг	8–12	Один раз в сутки	++
Гидрофлуметиазид	25–100 мг	12	Дважды в сутки	++
Индапамид <sup>1</sup>	2,5–5,0 мг	24–36	Один раз в сутки	+
Клопамид <sup>1</sup>	10–40 мг	12–18	Один раз в сутки	++
Ксипамид	20–40 мг	24	Один-два раза в сутки	++
Метолазон	2,5–10 мг	18	Один раз в сутки	+
Хлортиазид	0,5–1 г	6–12	Дважды в сутки	+++
Хлорталидон <sup>1</sup>	50–100 мг	48	Один раз в сутки	++

<sup>1</sup>Не тиазид по строению, но близок по свойствам к тиазидным диуретикам.

*Примечание.* Далее в статье (в том числе и в клинических рекомендациях) под словосочетанием «тиазидные диуретики» следует понимать тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Тиазидные диуретики эффективны при лечении мочекаменной болезни, вызванной повышенным содержанием кальция в моче. Действие тиазидных диуретиков частично зависит от выработки простагландинов в почках. У пациентов с нефротическим синдромом или циррозом печени прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может снизить эффект тиазидных диуретиков.

До конца не ясно, почему снижение реабсорбции натрия в почках вызывает снижение артериального давления. На первый взгляд, снижение объема общей циркулирующей крови должно приводить к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений и повышению общего периферического сопротивления. Считается, что повышение выделения натрия включает компенсаторные механизмы, направленные на поддержания уровня натрия в плазме [7]. Если бы при приеме тиазидных диуретиков сохранялся высокий уровень клубочковой фильтрации, то большое количество натрия достигало бы дистальных канальцев и терялось бы с мочой. Организм терял бы натрий слишком быстро. Компенсаторный ответ направлен на снижение уровня клубочковой фильтрации, то есть количества доставляемого натрия к почкам. Это достигается снижением артериального давления (рисунки 1).

Известно, что после 6–8 недель лечения тиазидными диуретиками снижается общее периферическое сопротивление. Считается, что натрий увеличивает жесткость сосудистой стенки и увеличивает чувствительность артериол к суживающим импульсам. Хроническое назначение тиазидных диуретиков приводит к удалению натрия из стенок артериол. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижается. Индапамид обладает также прямым сосудорасширяющим действием в дополнение к диуретическому эффекту [8].



**Рисунок 1 — Механизм гипотензивного действия тиазидов**

*Факторы, влияющие на гипотензивный эффект тиазидных диуретиков.* Часть пациентов может иметь низкую чувствительность к колебаниям уровня натрия в организме, следовательно, тиазидные диуретики не вызовут значительного снижения давления у таких пациентов. Факторы, снижающие чувствительность к гипотензивному действию тиазидных диуретиков, включают в себя повышенную активность симпатической нерв-

ной системы, реноваскулярную гипертензию, применение нестероидных противовоспалительных средств (особенно у пациентов с циррозом печени и нефротическим синдромом), петлевых диуретиков, циклоспоринов. Факторы, повышающие чувствительность к гипотензивному действию диуретиков: пожилой возраст, женский пол, ожирение, тяжелая гипертензия [7].

*Побочные эффекты.* В лечении артериальной гипертензии самым частым побочным эффектом является уменьшение уровня калия в плазме. Легкая степень гипокалиемии обычно хорошо переносится большинством пациентов. Непосредственную опасность для жизни пациента представляет гипокалиемия в сочетании с приемом сердечных гликозидов, с хроническими аритмиями, с острым инфарктом миокарда или с дисфункцией левого желудочка. Степень выделения калия из организма прямо связана с реабсорбцией натрия. Таким образом, диета с ограничением поваренной соли уменьшает выделение калия. Реже тиазидные диуретики могут вызвать метаболический алкалоз, гипонатриемию и обезвоживание, гиперурикемию и подагру (у женщин реже), нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемию, слабость, утомляемость, парестезии, импотенцию. Тиазидные диуретики являются по строению сульфаниламидами, поэтому наблюдается перекрестная аллергия со всеми лекарствами с сульфаниламидной группой. Редко могут развиваться фотосенсибилизация или генерализованный дерматит. Серьезные аллергические реакции крайне редки, но включают в себя гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острый некротизирующий панкреатит [8].

Не следует слишком сильно опасаться побочных эффектов тиазидных диуретиков. Такое количество побочных эффектов, включая крайне редкие, свидетельствует лишь о том, что данная группа препаратов действительно хорошо изучена. И мы просто хорошо информированы о том, чего нужно бояться, в отличие от некоторых более новых гипотензивных препаратов. Также необходимо принять во внимание, что использование низких доз тиазидных диуретиков сводит к минимуму отрицательные метаболические эффекты, не уменьшая при этом гипотензивного действия. С другой стороны, решение о повышении дозы для контроля артериальной гипертензии нужно соотносить с возрастающим риском развития негативных метаболических эффектов [9].

*Негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков в лечении АГ.* Метаболическими эффектами, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, являются изменение липидного профиля, гипокалиемия, нарушение метаболизма глюкозы

и, таким образом, развитие сахарного диабета [10]. Наблюдаемые изменения липидного профиля включают в себя повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Отмечается, что эти изменения незначительны и носят временный характер, хотя по данным исследования ALLHAT подъем общего холестерина может сохраняться до четырех лет лечения [11]. Гипокалиемия — дозозависимый побочный эффект, она ухудшает прогноз пациента, так как при этом повышается риск развития внезапной смерти и сердечно-сосудистых осложнений [12]. При применении небольших доз тиазидов (25 мг гидрохлортиазида или его эквивалента в день или менее) у пациентов, находящихся на обычной диете [4], гипокалиемия никогда не развивается. Соответственно и прием препаратов калия в этом случае не рекомендуется.

Есть предположение, что тиазидные диуретики могут повышать вероятность развития сахарного диабета. Косвенно это предположение подтверждается результатами исследований INVEST, VALUE, ALPINE. В этих исследованиях группы пациентов, получавших тиазидные диуретики, были подвержены более высокому риску развития сахарного диабета или нарушения метаболизма глюкозы [9]. Установлено также, что лекарства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ, снижают риск развития сахарного диабета. Впервые возникший сахарный диабет является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений АГ даже у пациентов с хорошим контролем АД. Рекомендуется с осторожностью назначать тиазидные диуретики особенно в сочетании с бета-блокаторами больным группы высокого риска по развитию сахарного диабета [13]. К таким больным относятся люди с генетической предрасположенностью (отягощенный семейный анамнез), ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и (или) метаболическим синдромом. У таких больных тиазидные диуретики должны использоваться в минимально достаточной дозе с тщательным мониторингом метаболических параметров и, по возможности, в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II [9].

*Использование тиазидных диуретиков в качестве монотерапии при АГ.* По рекомендациям 2003 г. медикаментозное лечение артериальной гипертензии без сопутствующей патологии следовало начинать именно с тиазидных диуретиков у большинства пациентов [4]. Со-

временные рекомендации европейского общества кардиологов не выделяют конкретную группу препаратов, с которой нужно начинать лечение артериальной гипертензии. Самая главная цель в лечении артериальной гипертензии — это снижение давления *per se*, и при этом не так существенно, какая именно группа препаратов используется. Для лечения артериальной гипертензии рекомендованы пять основных классов (для монотерапии или комбинированного лечения) антигипертензивных средств: тиазидные и тиазидоподобные диуретики (в том числе хлорталидон и индапамид), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ). Считается, что все эти группы способны эффективно контролировать артериальное давление и тем самым существенно уменьшать риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [13].

Следует подчеркнуть, что тиазидные диуретики могут снижать артериальное давление и предотвращать развитие осложнений не менее эффективно, чем, например, ингибиторы АПФ. Тиазидные диуретики являются полноправными представителями препаратов первой линии в лечении АГ. Ни петлевые, ни калийсберегающие диуретики, как упоминалось выше, не входят в этот перечень. Назначение фуросемида или спиронолактона с гипотензивной целью является в лучшем случае нерациональной, а иногда даже потенциально опасной медицинской практикой. К сожалению, подобные назначения не такая уж большая редкость для Беларуси [5, 6].

В выборе препарата в качестве монотерапии или в комбинации следует учитывать следующие моменты [13]:

1. Предыдущий опыт использования пациентом данного препарата (группы).
2. Наличие у больного факторов риска. Влияние конкретного препарата на профиль риска у больного.
3. Субклиническое поражение органов-мишеней, сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы, поражения почек, сахарный диабет.
4. Сопутствующие заболевания, которые могут ограничить использование данного антигипертензивного препарата.
5. Возможные лекарственные взаимодействия.
6. Стоимость лекарства (тиазидные диуретики имеют преимущество перед многими веществами иных фармакологических групп за счет более низкой стоимости).
7. Предпочтение отдавать препаратам, которые можно принимать один раз в сутки. (данный пункт рекомендаций также в пользу тиазидных диуретиков).
8. Побочные эффекты.

Ситуации, когда тиазидные диуретики имеют преимущество перед другими группами гипотензивных средств — это хроническая сердечная недостаточность и изолированная систолическая гипертензия у пожилых пациентов. Тиазидные диуретики абсолютно противопоказаны при подагре. Относительные противопоказания: метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, беременность [13].

У большинства пациентов тиазидные диуретики эффективно снижают артериальное давление на 10–15 мм рт. ст. В качестве монотерапии тиазидные диуретики могут эффективно использоваться при мягкой и умеренной артериальной гипертензии.

*Какой диуретик самый лучший для лечения АГ?* Такого нет. Мета-анализ плацебоконтролируемых клинических исследований не нашел существенных отличий по конечным исходам между различными тиазидными диуретиками [14]. На основании этого можно считать, что положительные эффекты тиазидных диуретиков — это свойство всей группы, а не отдельных препаратов.

*Выбор оптимальной дозы при лечении АГ.* Гипотензивный эффект тиазидных диуретиков не дозозависимый. При лечении АГ нужно применять не высокие дозы тиазидных диуретиков, а оптимальные [16].

Данные, полученные по хлорталидону, показывают, что оптимальной дозой является 25 мг в сутки. Увеличение дозы не приведет к дальнейшему снижению артериального давления, но вызовет возрастание риска нежелательных метаболических эффектов, прежде всего, гипокалиемии [15, 17]. Данные по гидрохлортиазида, самому часто используемому тиазидному диуретику, не столь надежны. Но считается, что оптимальная гипотензивная доза гидрохлортиазида не должна превышать 50 мг в сутки. Дальнейшее увеличение дозы будет вызывать увеличение частоты отрицательных метаболических эффектов, особенно гипокалиемии [16].

Рекомендуемая начальная доза для хлорталидона составляет 6,25 мг в сутки у пожилых и 12,5 мг в сутки у молодых пациентов; максимальная суточная доза 25 мг. Начальная суточная доза гидрохлортиазида составляет 12,5 мг у пожилых и 25 мг у молодых пациентов; максимальная доза составляет 50 мг в сутки.

Увеличение доз выше рекомендованных нужно соотносить с риском развития отрицательных метаболических эффектов [9]. В случае резистентности к тиазидным диуретикам лучше перейти на прием препарата другой группы или попробовать комбинацию препаратов [7].

*Рациональные комбинации с участием тиазидных диуретиков.* Большинству пациентов с АГ требуется комбинация препаратов. Эта комбинация может, но необязательно должна

включать в себя тиазидный диуретик. Рекомендуется по мере возможности использовать фиксированные комбинации для улучшения приверженности к лечению [13].

Рациональные (эффективные и хорошо переносимые) комбинации из двух препаратов с участием тиазидных диуретиков:

Тиазидный диуретик + ингибитор АПФ;

Тиазидный диуретик + блокатор рецепторов ангиотензина II;

Тиазидный диуретик + антагонист кальция.

«Заслуженная» комбинация тиазидного диуретика с бетаадреноблокатором считается теперь вполне допустимой только в случае невозможности или неэффективности других комбинаций и не должна применяться у пациентов с метаболическим синдромом или с высоким риском развития сахарного диабета [13].

Вопрос комбинирования трех и более препаратов еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных клинических исследований, изучавших тройную комбинацию. Тем не менее у многих больных можно добиться эффективного снижения АД только с помощью трех и более антигипертензивных средств. Способность сосудов сокращаться или расширяться уменьшается при использовании вазодилаторов или симпатоплегических лекарств. Сосудистое русло начинает вести себя подобно трубе с жесткими стенками. Как следствие, артериальное давление становится чрезвычайно чувствительным к изменениям объема общей циркулирующей крови. Поэтому при лечении рефрактерной гипертензии целесообразно применять диуретики [8].

#### Выводы

В Беларуси недостаточно используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТТД) в лечении артериальной гипертензии (АГ). ТТД — равноправный представитель основных антигипертензивных средств. ТТД адекватно снижают артериальное давление и эффективно противостоят развитию осложнений АГ. Особенно полезны ТТД при изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых больных и при хронической сердечной недостаточности. ТТД оказывают свое антигипертензивное действие в малых дозах. Основные отрицательные метаболические эффекты — дозозависимые. Увеличение дозы не повышает

антигипертензивный эффект ТТД, но увеличивает риск развития отрицательных метаболических эффектов. Рациональные комбинации с ТТД включают в себя ТТД + ингибитор АПФ, ТТД + антагонист кальция, ТТД + блокатор рецепторов ангиотензина II.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Collins, R. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context / R. Collins // *Lancet*. 1990. — Vol. 335. — P. 827–838.
2. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: The Cardiovascular Health Study / B. Psaty [et al.] // *Arch Intern Med*. — 2002. — Vol. 162. — P. 2325–2332.
3. Kaplan, T. L. Clinical Hypertension / T. L. Kaplan. — Philadelphia. Lippincott, 2002.
4. Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report / A. V. Chobanian [et al.] // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2572.
5. Некоторые данные по фармакоэпидемиологии диуретиков в лечении артериальной гипертензии / В. П. Вдовиченко [и др.] // *Журнал ГГМУ*. — 2006. — № 4. — С. 60–63.
6. Анализ врачебных предпочтений при амбулаторном лечении артериальной гипертензии / В. П. Вдовиченко [и др.] // *Журнал ГГМУ*. — 2006. — № 4. — С. 55–59.
7. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics / M. Fukuda [et al.] // *Hypertens Res*. — 2006. — Vol. 29(9). — P. 645–653.
8. Katzung, B. Basic and clinical pharmacology / B. Katzung. — Lange Medical Books. — 2004. — P. 160–183, 241–258.
9. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update / A. Salvetti [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. — 2006. — Vol. 4. — Suppl. 2. — P. 25–29.
10. Tuck, M. L. Metabolic considerations in hypertension / M. L. Tuck // *Am J Hypertens*. — 1990. — Vol. 3. — P. 355–365.
11. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
12. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients / H. W. Cohen [et al.] // *J Hypertens*. — Vol. 19. — P. 1315–1323.
13. Mancia, G. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia // *Eur Heart J*. — 2007. — Vol. 12. — P. 1462–1536.
14. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies / Psaty [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 43–44.
15. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis / Psaty [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 277. — P. 739–745.
16. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: Evidence supporting their interchangeability / B. L. Carter [et al.] // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 4–9.
17. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose / B. J. Materson [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. — 1978. — Vol. 24. — P. 192–198.

Поступила 25.05.2009

УДК 616.379-008.64-056

## ЛИЧНОСТНЫЕ СВОЙСТВА И ИХ СВЯЗЬ С СОМАТОТИПОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

В. И. Сенько

Гродненский государственный медицинский университет

В статье представлены особенности свойств нервной системы у пациентов с сахарным диабетом первого типа и их связь с соматотипом. Изучение таких психосоматических соотношений позволит более полно по сравнению с возможностями традиционного подхода понять этиологию, патогенез и варианты течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, психотип, соматотип.

**PERSONALITY FEATURES AND THEIR CONNECTION WITH SOMATOTYPE  
IN PATIENTS WITH 1 TYPE DIABETES MELLITENTIS****V. I. Senko****Grodno State Medical University**

The article deals with the specific features of the nervous system in patients with 1 type diabetes mellitensis and their connection with somatotype. The studying of such psychosomatic interconnections may help to understand the etiology, pathogenesis and clinical course variants of the disease apart from the traditional approach.

Key words: Diabetes mellitensis, psychotype, somatotype.

Многовековая история учения о конституции человека ведет свое начало от Гиппократы и Галена, которые связывали с ней болезни и даже тип поведения.

В 1979 г. В. М. Русалов впервые выделил понятия общей и частных конституций. Им были получены достоверные положительные связи между телесной конституцией и сенситивностью, а также нейродинамическими и темпераментальными свойствами. Фенотипическим выражением общей конституции считается соматотип, а частные конституции связаны с отдельными системами организма. Одной из частных конституций считают соматотип, которому отводится значительная роль в конституциональном прогнозировании — визуальной психодиагностике, профессиональной ориентации [1, 2].

Изучение связи соматических особенностей и психологических черт человека, постижение его биологической и психологической индивидуальности важно не только для теоретической науки, но и для практических врачей, педагогов, клинических и общих психологов. Изучение психосоматических соотношений означает стремление найти более полное по сравнению с возможностями традиционного подхода понимание этиологии и патогенеза заболеваний, причин вариативности их течения, а также терапевтической проблематики. Учет психологических личностных факторов, их значимости, механизмов их «включения» в схему патогенеза болезни позволяет раскрыть социально-психологическую детерминацию патологии человека, объяснить ее своеобразие, а также трудности в моделировании многих заболеваний человека.

В современной практике обучения менеджменту и профориентации развивается особое направление — визуальная психодиагностика. Ее цель — определить характер, чувства и способности человека по внешнему виду. Такое направление требует знаний в их интегративном взаимодействии таких наук, как антропология, медицина, дифференциальная психология и психогенетика.

Влияние психотипа на развитие таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка, сахарный диабет и др. уже доказана. Так, роль психогенного фактора в возникновении и течении са-

харного диабета, а также возникающих на его фоне психических нарушений давно привлекли внимание исследователей. Связь диабета и эмоционального напряжения выявил еще три столетия назад Thomas Willis (1674 г.), который первым обнаружил сахар в моче больных диабетом. Он же отметил связь этого заболевания с душевными переживаниями. Впоследствии Клод Бернар (1854 г.) показал роль центральной нервной системы в развитии гипергликемии.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее широко распространенных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и высокой смертности. Особенно актуальна проблема растущей заболеваемости СД и его специфических осложнений в детском и подростковом возрасте. Любое хроническое заболевание и особенно сахарный диабет приводят не только к ухудшению соматического состояния пациентов, но и затрагивает психосоциальную сферу.

Вопрос о роли эмоциональных воздействий в этиологии и патогенезе СД приобрел актуальность с развитием психосоматической медицины. Роль психогенного фактора в возникновении и течении СД считается доказанной, однако психотравма выступает в роли провоцирующего фактора. Острая эмоциональная травма может выявить латентный диабет у лиц, предрасположенных к данному заболеванию. Наиболее часто СД возникает после длительных переживаний и острых шоковых, эмоционально значимых ситуаций.

Важную роль в развитии диабета играет кумуляция стресса. Метаболическая реакция на него в результате повышения адреналина и кортизола сопровождается гипергликемией. Кроме того, повышение стрессовых гормонов снижает клеточный иммунитет, вызывая развитие аутоиммунных реакций, лежащих в основе СД [11].

Влияние психотравмы при диабете может быть как прямым, так и опосредованным. Под прямым действием подразумевается непосредственная реакция пациента на заболевание, выражающаяся в различных обострениях диабета. Психическая нагрузка может приводить к перенапряжению корковых процессов, растормаживанию подкорковых гипоталамических центров и нарушению нервно-гуморальной регуляции. При непрямом действии сначала возникают не-

которые нарушения в поведении (игнорирование диеты, отказ от применения инсулина), что приводит к обострению симптомов диабета.

#### **Объекты и методы исследования**

В рамках программы исследования была поставлена задача определить свойства темперамента личности у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Объектом исследования послужили данные психологического анкетирования 200 человек, проживающих в г. Гродно и Гродненской области, в возрасте от 18 до 37 лет. Из них мужчин, болеющих сахарным диабетом первого типа, было 44 человек, женщин — 44, контрольная группа представлена 45 мужчинами и 67 женщинами, в анамнезе которых отсутствовал сахарный диабет первого типа, психические заболевания, другая эндокринная патология. Все обследования проводились в поликлиниках по месту жительства.

Статистическая обработка заключалась в определении достоверности различий по психологическим характеристикам между исследуемыми и контрольными группами. Для этой цели использовались методы непараметрической статистики.

Двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова формально основан на сравнении эмпирических функций распределения двух выборок. Данный критерий проверяет гипотезу о том, что выборки извлечены из одной и той же генеральной совокупности, против альтернативной гипотезы, когда выборки извлечены из разных популяций.

Критерий Манна-Уитни (U-критерий) — наиболее чувствительная альтернатива t-критерию для независимых выборок.

Психологическое тестирование осуществлялось по опроснику Стреляу, определялась структура темперамента и Фрайбургским личностным тестом (FPI форма B) в адаптации и модификации А. А. Крылова. Тест Я. Стреляу направлен на изучение трех основных характеристик типа нервной деятельности: уровня силы процессов возбуждения, уровня силы процессов торможения, уровня подвижности нервных процессов, также рассчитывается показатель уравновешенности процессов возбуждения и торможения по силе.

Тест-опросник содержит три шкалы, которые реализованы в виде перечня из 134 вопросов, предполагающих один из трех возможных вариантов ответа: «да», «?» (затрудняюсь ответить), «нет». Методика представляет собой личностный опросник, состоящий из 114 вопросов, входящих в 12 шкал, сформированных на основе факторного анализа.

Фрайбургский личностный тест диагностирует следующие факторы:

— шкала I (невротичность) характеризует уровень невротизации личности. Высокие оцен-

ки свидетельствуют о выраженном невротическом синдроме астенического типа со значительными психосоматическими нарушениями;

— шкала II (спонтанная агрессивность) позволяет выявить и оценить психопатизацию интрогензивного типа. Высокие оценки свидетельствуют о повышенном уровне психопатизации, создающем предпосылки для импульсивного поведения;

— шкала III (депрессивность) дает возможности диагностировать признаки, характерные для психопатологического депрессивного синдрома. Высокие оценки по шкале соответствуют наличию этих признаков в эмоциональном состоянии, поведении, в отношениях к себе и к социальной среде;

— шкала IV (раздражительность) выявляет склонность к аффективному реагированию. Высокие оценки свидетельствуют о неустойчивом эмоциональном состоянии со склонностью к аффективному реагированию;

— шкала V (общительность) выявляет потенциальные и реальные проявления социальной активности, дружелюбие, потребность в общении. Высокие оценки позволяют говорить о наличии выраженной потребности в общении;

— шкала VI (уравновешенность) отражает устойчивость к стрессу. Высокие оценки свидетельствуют о хорошей защищенности к воздействию стресс-факторов, базирующейся на уверенности в себе, оптимистичности и активности;

— шкала VII (реактивная агрессивность) выявляет признаки психопатизации экстратензивного типа. Высокие оценки свидетельствуют о высоком уровне психопатизации, характеризующимся агрессивным отношением к окружающим и стремлением к доминированию;

— шкала VIII (застенчивость) отражает предрасположенность к стрессовому реагированию на обычные жизненные ситуации, протекающие по пассивно-оборонительному типу. Высокие оценки отражают наличие тревожности, скованности, неуверенности, следствием чего являются трудности в социальных контактах;

— шкала IX (открытость) позволяет характеризовать отношение к социальному окружению и уровень самокритичности. Высокие оценки свидетельствуют о стремлении к доверительно-откровенному взаимодействию с окружающими людьми при высоком уровне самокритичности. Низкие оценки соответствуют неоткровенности и большой вероятности ложных ответов на вопросы методики;

— шкала X (экстраверсия – интроверсия) характеризует активность и направленность на внешнюю среду. Высокие оценки по шкале соответствуют выраженной экстравертированности личности, низкие — выраженной интровертированности;

— шкала XI (эмоциональная лабильность – стабильность) определяет неустойчивость эмоционального состояния. Высокие оценки указывают на неустойчивость эмоционального состояния, проявляющуюся в частых колебаниях настроения, повышенной возбудимости, раздражительности, недостаточной саморегуляции поведения. Низкие оценки могут характеризовать не только стабильность эмоционального состояния, но и умение владеть собой;

— шкала XII (маскулинизм – феминизм) отражает проявление в поведении и характере черт мужественности-женственности. Высокие оценки свидетельствуют о протекании психической деятельности преимущественно по мужскому типу, низкие — по женскому.

Опросник имеет высокие психометрические показатели, поэтому результаты характеризуются высокой надежностью. В практике западноевропейской психодиагностики FPI относится к наиболее применяемым методикам и использу-

ется в тех случаях, когда необходимо анализировать обобщенные личностные факторы.

**Результаты исследования**

При сравнении свойств нервной системы здоровых мужчин и женщин получены достоверные отличия по U-критерию. Так, здоровые мужчины достоверно более открыты ( $p < 0,01$ ), спонтанно ( $p < 0,01$ ) и реактивно ( $p < 0,01$ ) агрессивны.

Больные мужчины (таблица 1) по критерию Колмогорова-Смирнова достоверно более возбудимы (72,61 и 62,13 соответственно,  $p < 0,01$ ), маскулинизированы (7,75 и 6,65 соответственно,  $p < 0,05$ ), спонтанно (4,18 и 3,13,  $p < 0,01$ ) и реактивно (4,22 и 2,79,  $p < 0,001$ ) агрессивны в сравнении с больными женщинами. По U-критерию больные мужчины более возбудимы ( $p < 0,001$ ), маскулинизированы ( $p < 0,01$ ), спонтанно ( $p < 0,01$ ) и реактивно ( $p < 0,001$ ) агрессивны, но менее невротичны ( $p < 0,05$ ) в сравнении с таковыми женщинами.

Таблица 1 — Средние значения свойств нервной системы у больных мужчин и женщин (критерий Колмогорова-Смирнова)

Опросник	Свойство нервной системы	Мужчины (n = 44)		Женщины (n = 44)	
		М	Σ	М	Σ
Стреляу	Возбуждение	72,61**	12,92	62,14	13,62
	Торможение	74,86	15,96	69,68	15,02
	Подвижность	68,89	16,71	66,55	13,84
Многофакторный опросник личности	Невротичность	6,39	4,10	7,86	3,70
	Спонтанная агрессивность	4,18**	1,82	3,14	1,82
	Депрессивность	5,82	3,03	6,09	2,96
	Раздражительность	4,70	3,01	5,27	2,67
	Общительность	7,66	2,81	6,70	3,39
	Уравновешенность	5,05	2,00	4,68	1,96
	Реактивная агрессивность	4,23***	2,14	2,80	1,44
	Застенчивость	4,23	2,34	5,16	2,43
	Открытость	9,23	3,05	9,34	2,79
	Экстраверсия-интроверсия	6,68	2,15	5,95	2,18
	Эмоциональная лабильность	6,32	3,03	6,70	2,79
	Маскулинизм-феминизм	7,75*	2,09	6,66	2,23

Различия между больными с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Таблица 2 — Средние значения свойств нервной системы у мужчин, больных сахарным диабетом первого типа, и контрольной группы (критерий Колмогорова-Смирнова)

Опросник	Свойство нервной системы	Больные (n = 44)		Контроль (n = 45)	
		М	Σ	М	Σ
Стреляу	Возбуждение	72,61	12,92	66,38	13,72
	Торможение	74,86	15,96	69,87	15,33
	Подвижность	68,89	16,71	65,93	14,79
Многофакторный опросник личности	Невротичность	6,39	4,10	5,42	3,72
	Спонтанная агрессивность	4,18*	1,82	5,49	3,02
	Депрессивность	5,82	3,03	5,04	3,57
	Раздражительность	4,70	3,01	5,36	2,64
	Общительность	7,66	2,81	7,29	2,71
	Уравновешенность	5,05	2,00	5,31	1,99
	Реактивная агрессивность	4,23	2,14	5,02	1,90
	Застенчивость	4,23	2,34	4,11	2,21
	Открытость	9,23	3,05	10,42	2,40
	Экстраверсия-интроверсия	6,68	2,15	7,11	1,80
	Эмоциональная лабильность	6,32	3,03	5,58	3,09
	Маскулинизм-феминизм	7,75	2,09	7,53	2,66

Различия между больными с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Как видно из таблицы 2, мужчины с СД1 достоверно менее агрессивны по сравнению с контрольной группой (4,18 и 5,49 соответственно,  $p < 0,05$ ). Используя определение критерия Манна-

Уитни (U-критерий), мы получили достоверно низкие значения агрессивности ( $p < 0,05$ ), реактивной агрессивности ( $p < 0,05$ ) и открытости ( $p < 0,05$ ) у больных мужчин в сравнении с контролем.

Таблица 3 — Средние значения свойств нервной системы у женщин, больных сахарным диабетом первого типа, и контрольной группы (критерий Колмогорова-Смирнова)

Опросник	Свойство нервной системы	Больные (n = 44)		Контроль (n = 67)	
		М	Σ	М	Σ
Стреляю	Возбуждение	62,14	13,62	66,40	14,96
	Торможение	69,68	15,02	65,54	13,73
	Подвижность	66,55	13,84	66,55	14,05
Многофакторный опросник личности	Невротичность	7,86	3,70	6,09	3,64
	Спонтанная агрессивность	3,14	1,82	3,94	2,73
	Депрессивность	6,09	2,96	5,39	3,32
	Раздражительность	5,27	2,67	5,21	2,38
	Общительность	6,70*	3,39	8,42	3,09
	Уравновешенность	4,68	1,96	5,10	1,91
	Реактивная агрессивность	2,80*	1,44	4,16	1,90
	Застенчивость	5,16	2,43	4,07	2,22
	Открытость	9,34	2,79	9,28	2,76
	Экстраверсия-интроверсия	5,95	2,18	6,97	2,24
	Эмоциональная лабильность	6,70	2,79	6,12	2,50
	Маскулинизм-феминизм	6,66	2,23	6,90	2,15

Различия между больными с сахарным диабетом первого типа и контрольной группой достоверны: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Как видно из таблицы, 3 женщины с СД1 достоверно менее общительны (6,7 и 8,41 соответственно,  $p < 0,05$ ) и реактивны (2,79 и 4,16 соответственно,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Аналогичные данные получены методом определения U-критерия.

Анализируя роль психогенного фактора в развитии и течении СД1 следует сказать, что наличие самого заболевания, особенно когда оно сопровождается инвалидизацией, требующей по витальным показаниям оперативного лечения или постоянного использования органозамещающей терапии, ставят больного в условия длительной психотравмирующей ситуации. В течение самого заболевания некоторые авторы выделяют 4 прогнозируемых психологических кризиса, возникающих на различных этапах, учитывая продолжительность заболевания пациента. Первый кризис связан с диагностикой диабета. Второй прогнозируемый кризис обусловлен назначением инсулинотерапии. Третий — связан с развитием осложнений диабета, четвертый — вызван стационарным лечением пациентов с СД1 [3, 4].

Таким образом, учитывая анамнез, мы разделили всех больных на три группы по продолжительности заболевания. В первую группу вошли больные СД1 с продолжительностью заболевания от 1 до 3 лет, во вторую — от 4 до 8, в третью — от 9 включительно и выше. Затем сравнили их между собой и с контрольной

группой. Оказалось, что личностные факторы статистически достоверно коррелируют с продолжительностью заболевания и полом.

Так, при сравнении здоровых мужчин с больными первой группы по критерию Колмогорова-Смирнова достоверных отличий не выявлено. Используя определение критерия Манна-Уитни мы получили достоверно высокое значение депрессивности ( $p < 0,05$ ) и низкое открытости ( $p < 0,001$ ) у больных мужчин в сравнении с контролем.

При сравнении здоровых мужчин с больными второй группы по критерию Колмогорова-Смирнова и U-критерию достоверных отличий не выявлено. Однако при сравнении здоровых мужчин с больными третьей возрастной группы последние достоверно менее спонтанно (3,89 и 5,49 соответственно,  $p < 0,05$ ) и реактивно агрессивны (4,21 и 5,02 соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

При сравнении больных мужчин с СД1 с различной продолжительностью заболевания между собой достоверных отличий не выявлено.

Несколько другие данные получены среди женщин. Так, здоровые женщины в сравнении с больными первой возрастной группы по критерию Колмогорова-Смирнова и U-критерию достоверно не отличаются.

Больные женщины с СД1 второй возрастной группы достоверно менее реактивны по критерию Колмогорова-Смирнова (2,92 и 4,16

соответственно,  $p < 0,05$ ) и U-критерию ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

Женщины с СД1 третьей возрастной группы по критерию Колмогорова-Смирнова достоверно менее реактивные (2,92 и 4,16 соответственно,  $p < 0,05$ ) и общительны (3,09 и 8,41 соответственно,  $p < 0,05$ ). По U-критерию менее общительны ( $p < 0,001$ ), реактивны ( $p < 0,001$ ) и экстравертны ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

Понятие конституция включает не только психотип но и дерматоглифику, соматотип и др. Поэтому для более полной характеристики мы определили особенности психотипа у больных с СД1 в зависимости от соматотипа.

Так, женщины с СД1 астенического телосложения по критерию Колмогорова-Смирнова достоверно менее маскулинизированы в сравнении с контролем. По U-критерию больные женщины астенического типа достоверно менее экстравертны ( $p < 0,01$ ), маскулинизированы ( $p < 0,05$ ), спонтанно и реактивно агрессивны ( $p < 0,05$ ), однако более застенчивы и невротичны.

Женщины с СД1 нормостенического типа телосложения по критерию Колмогорова-Смирнова достоверно не отличаются от таких здоровых. По U-критерию больные женщины нормостенического типа телосложения достоверно менее общительны ( $p < 0,01$ ) и реактивны ( $p < 0,01$ ) в сравнении со здоровыми женщинами нормостениками.

Женщины с СД1 гиперстенического типа телосложения по критерию Колмогорова-Смирнова достоверно более агрессивны, чем здоровые

(3,5 и 1,22 соответственно,  $p < 0,05$ ). По U-критерию больные женщины гиперстенического типа телосложения достоверно более агрессивны ( $p < 0,01$ ) и открыты ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

При сравнении больных мужчин с контрольной группой статистически значимых особенностей психотипа в зависимости от соматотипа получено не было.

#### **Выводы**

1. Мужчины с СД1 менее открыты, спонтанно и реактивно агрессивны в сравнении со здоровыми. С увеличением в анамнезе длительности заболевания у мужчин с СД1 снижается депрессивность, агрессивность и спонтанная реактивность.

2. Женщины с СД1 более невротичны и менее общительны и реактивны в сравнении со здоровыми разного типа телосложения.

3. У женщин с СД1 психотип статистически значимо зависит от соматотипа.

4. Больные мужчины достоверно более возбудимы, маскулинизированы, спонтанно и реактивно агрессивны и менее невротичны в сравнении с таковыми женщинами.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Абрамова, Т. Ф.* Взаимосвязь признаков пальцевой дерматоглифики и физических возможностей / Т. Ф. Абрамова, Т. М. Никитина, Н. И. Кочеткова // Биомеханика и радиоэлектроника. — 2003. — № 11. — С. 21.
2. *Акинщикова, Г. И.* Соматическая и психофизиологическая организация человека / Г. И. Акинщикова. — Л., 1980. — 80 с.
3. *Коркина, М. В.* Психические расстройства при соматических заболеваниях / М. В. Коркина. — М., 1998. — С. 84–113.
4. *Коркина, М. В.* Пограничные психические нарушения при сахарном диабете / М. В. Коркина, Е. В. Елфимова, Л. В. Марилев // Журн. неврологии и психиатрии. — 1997. — № 2. — С. 15–18.

*Поступила 01.06.2009*

УДК 611.018.54:616.98.578.828НIV:618.2

### **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ**

**Н. Л. Громько<sup>1</sup>, Е. И. Барановская<sup>1</sup>, С. В. Жаворонок<sup>2</sup>, Н. М. Голубых<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Республиканский методический центр по высшему и среднему медицинскому и фармацевтическому образованию

Иммуноферментным анализом проведено определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови 68 ВИЧ-инфицированных беременных, 36 ВИЧ-негативных беременных женщин и 31 ВИЧ-инфицированной небеременной. Показано влияние беременности на гуморальный иммунитет при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: иммуноглобулины, ВИЧ-инфекция, беременность.

### **NONSPECIFIC ANTIBODIES IN BLOOD SERUM IN HIV-POSITIVE PREGNANT WOMEN**

**N. L. Gromyko<sup>1</sup>, E. I. Baranovskaya<sup>1</sup>, S. V. Zhavoronok<sup>2</sup>, N. M. Golubih<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>State Establishment Republican Methodical Centre of Higher and Secondary Medical and Pharmacological Education

We studied serum immunoglobulin A,M,G levels in 68 HIV-positive, 36 HIV-negative pregnant women and 31 HIV-positive non-pregnant women by enzyme linked immunosorbent assay. HIV-infection has negative influence on humoral immunity during pregnancy.

Key words: immunoglobulins, HIV-infection, pregnancy.

Важную роль в защите организма от различных инфекций играют иммуноглобулины. При ВИЧ-инфекции наряду с изменениями клеточного иммунитета происходит дезорганизация гуморального звена, неспецифическая поликлональная активация В-лимфоцитов, потеря В-клеток памяти [1, 2]. При хроническом течении инфекции на фоне небольшого числа В-клеток отмечается гипергаммаглобулинемия, которая возрастает по мере прогрессирования заболевания с последующим истощением этого отдела иммунной системы [3]. В исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и плодом, которые затрагивают не только клеточное, но и гуморальное звено иммунитета. В первую очередь снижается активность приобретенного иммунитета при сохранении функции врожденного иммунитета, важным компонентом которого являются естественные антитела [4, 5].

**Цель работы:** оценить клиническое значение содержания иммуноглобулинов класса А, М, G при ВИЧ-инфекции у беременных.

#### **Материал и метод**

В исследование включены 135 женщин после получения письменного информированного согласия. Женщины разделены на три группы: 1 группа — беременные без ВИЧ-инфекции (36 человек), 2 группа — ВИЧ-инфицированные небеременные (31 человек), 3 группа — ВИЧ-инфицированные беременные (68 человек).

Критерии включения в 1 группу: ВИЧ-негативные беременные. Критерии исключения из контрольной группы: наличие у беременных хронических инфекционных заболеваний, осложняющих течение беременности и служащих причиной вторичного иммунодефицита.

Критерии включения во 2 группу: ВИЧ-позитивные небеременные женщины репродуктивного возраста. Критерии исключения из группы: тяжелые состояния, требующие интенсивной терапии в отделении реанимации.

Критерии включения в 3 группу: установленный ВИЧ-позитивный статус у беременных.

В исследовании использованы следующие методы: клиничко-anamnestический метод, общелабораторные исследования, ультразвуковое и доплерометрическое исследование. В работе также учтены результаты гистологического исследования последов.

Количественное содержание иммуноглобулинов класса G (IgG), класса А (IgA), класса М (IgM) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Диапазон нормальных значений концентрации иммуноглобулинов представлен фирмой-производителем наборов для иммуноферментного анализа. Повышенной концентрацией считали содержание иммуноглобулинов от нор-

мы (N) до 1,3N; сильно повышенной концентрацией — более 1,3N; пониженной концентрацией — ниже N. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли в сроке беременности 36–40 недель, а также у 20 беременных без ВИЧ-инфекции в сроке 10–12 недель.

Клиническая стадия ВИЧ/СПИДа выставлена по классификации ВОЗ (I–IV стадия), степень иммуносупрессии — по классификации CDC.

В работе использовались следующие математико-статистические методы: описательная статистика данных в группах (вычислены медианы (Me) и интерквартильные размахи (25 и 75 процентиля), доля (P) и доверительный интервал доли). Нормальность распределения количественных признаков в выборке определена с помощью критерия Шапиро-Уилка; сравнение нескольких групп проведено с помощью критерия Крускала-Уолиса (H), сравнение двух групп — с использованием критерия Манна-Уитни (Z). Использован корреляционный анализ (коэффициент корреляции —  $r_s$ ) методом Спирмена. Для оценки изменений показателей в одной группе использован критерий Вилкоксона (T). Для оценки различия частоты встречаемости признаков использован критерий  $\chi^2$ . Для оценки относительного риска развития неблагоприятного исхода рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали результаты при уровне  $p \leq 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Средний возраст в группах составил  $24,9 \pm 3,5$ ;  $31,5 \pm 4,1$ ;  $26,2 \pm 4,7$  лет соответственно. Первобеременными в 1 группе были 62,1 % (95 % ДИ 44,7–77,5) женщин, в 3 группе — 41,6 % (95 % ДИ 30,1–53,8) женщин. Диагноз ВИЧ-инфекция впервые был выставлен во время беременности у 41,6 % (95 % ДИ 30,1–53,8) женщин. Группы ВИЧ-инфицированных женщин статистически значимо не отличались по стадиям заболевания и степени иммуносупрессии (таблица 1).

Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С выявлено в 3 группе у 46,6 % (95 % ДИ 33,6–60,0) беременных, во 2 группе — у 54,8 % (95 % ДИ 36,0–72,6) женщин. Результаты определения сопутствующих инфекций представлены в таблице 2.

Исследуемые группы различаются по частоте встречаемости различных концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови (таблица 3). Нормальные концентрации IgG и IgA чаще встречаются в группе ВИЧ-негативных беременных по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами ( $\chi^2 = 41,17$   $p < 0,001$  для IgG и  $\chi^2 = 12,34$   $p < 0,001$  для IgA). В группах ВИЧ-инфицированных небеременных женщин преобладают сильно повышенные концентрации иммуноглобулинов: IgG ( $\chi^2 = 13,82$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с 3 группой и  $\chi^2 = 48,4$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с группой 1); IgM ( $\chi^2 = 4,06$ ;  $p < 0,05$  по сравнению с группой 3); IgA ( $\chi^2 = 8,51$ ;  $p < 0,01$  по сравнению с группой 3).

Таблица 1 — Распределение ВИЧ-инфицированных женщин по стадиям заболевания

Стадия/группа	Небеременные (n=31) N (P%; 95% ДИ)	Беременные (n=68) N (P%; 95% ДИ)
Стадия по классификации ВОЗ		
I	7 (22,5; 9,5–41,0)	30 (44,1; 32,0–56,6)
II	15 (48,3; 30,1–66,9)	21 (30,8; 20,2–43,2)
III	7 (22,5; 9,5–41,0)	15 (22,0; 12,9–33,7)
IV	2 (6,4; 0,7–21,4)	2 (2,9; 0,3–10,2)
Степень иммуносупрессии		
Легкая (> 500 кл/мкл)	7 (22,5; 9,5–41,0)	28 (41,1; 29,3–53,7)
Средняя (200–500 кл/мкл)	15 (48,3; 30,1–66,9)	28 (41,1; 29,3–53,7)
Тяжелая (< 200 кл/мкл)	9 (29,0; 14,2–48,0)	12 (17,6; 9,4–28,7)

Таблица 2 — Сопутствующие инфекции в исследуемых группах

Выявленная инфекция	1 группа (n = 36) P%; 95% ДИ	2 группа (n = 31) P%; 95% ДИ	3 группа (n = 68) P%; 95% ДИ
Маркеры хламидийной инфекции	5,8 (0,7–19,6)*	45,1 (27,3–63,9)	33,3 (20,3–48,4)
Маркеры вируса простого герпеса	2,8 (0,07–14,9)	3,2 (0,08–16,7)	5,9 (1,6–14,5)
Маркеры цитомегаловируса	5,8 (0,7–19,6)	16,1 (5,4–33,7)	15,7 (7,4–27,8)
Маркеры вируса Эпштейн-Барр	—	51,8 (31,9–71,3)	56,6 (37,4–74,5)

\* статистически значимые отличия от группы 2 ( $\chi^2 = 12,28$ ;  $p < 0,001$ ) и группы 3 ( $\chi^2 = 7,85$ ;  $p = 0,005$ )

Таблица 3 — Частота различных концентраций иммуноглобулинов в исследуемых группах

Концентрация/ группа	1 группа ВИЧ-негативные беременные (n = 36) N (P%; 95% ДИ)	2 группа ВИЧ-инфицированные небеременные (n = 31) N (P%; 95% ДИ)	3 группа ВИЧ-инфицированные беременные (n = 68) N (P%; 95% ДИ)
IgG нормальная концентрация	33 (91,6; 77,5–98,2)	—	16 (23,5; 14,0–35,3)*
IgG повышенная концентрация	—	2 (6,4; 0,7–21,4)	16 (23,5; 14,0–35,3)
IgG сильно повышенная кон- центрация	2 (5,5; 0,6–18,6)**	29 (93,5; 78,5–99,2)	36 (52,9; 40,4–65,1)***
IgG пониженная концентрация	1 (2,7; 0,07–14,22)	—	—
IgM нормальная концентрация	7 (19,4; 8,1–36,0)	4 (12,9; 3,6–29,8)	16 (23,5; 14,0–35,3)
IgM повышенная концентрация	6 (16,6; 6,3–32,8)	2 (6,4; 0,7–21,4)	20 (29,4; 18,9–41,7)***
IgM сильно повышенная концентрация	23 (63,8; 46,2–79,1)	25 (80,6; 62,5–92,5)	32 (47,0; 34,8–59,5)***
IgA нормальная концентрация	30 (83,3; 67,1–93,6)****	12 (38,7; 21,8–57,8)	52 (76,4; 64,6–85,9)***
IgA повышенная концентрация	6 (16,6; 6,3–32,8)	7 (22,5; 9,5–41,0)	4 (5,8; 1,6–14,3)***
IgA сильно повышенная кон- центрация	—	12 (38,7; 21,8–57,8)	12 (17,6; 9,4–28,7)***

\* статистически значимые различия по сравнению с группой 1 ( $p < 0,001$ ); \*\* статистически значимые различия по сравнению с группой 2 ( $p < 0,001$ ) и группой 3 ( $p < 0,001$ ); \*\*\* статистически значимые различия по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* статистически значимые различия по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ )

Группы статистически значимо ( $N = 69,4$ ;  $p < 0,001$ ) отличаются по содержанию IgG в сыворотке крови (рисунок 1). При ВИЧ-инфекции повышается содержание IgG. При этом наибольшая концентрация IgG отмечена у ВИЧ-инфицированных небеременных ( $Z = 4,22$ ;  $p < 0,001$ ). Различие в содержании иммуноглобулина класса G среди ВИЧ-инфицированных женщин возможно объясняется трансплацентарным переносом иммуноглобулинов через плаценту от матери к ребенку.

При исследовании в динамике концентрации иммуноглобулинов в группе беременных

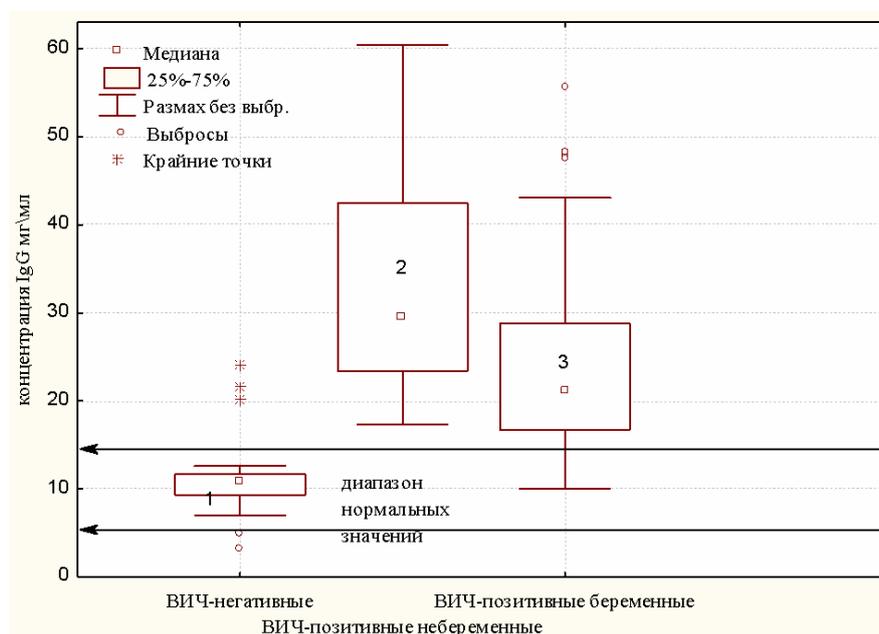
без ВИЧ-инфекции отмечено статистически значимое снижение содержания IgG к концу беременности ( $T = 11,0$ ;  $Z = 3,5$ ;  $p < 0,001$ ) в отличие от других классов иммуноглобулинов (рисунок 2).

Концентрация IgG отличается в группе ВИЧ-инфицированных беременных при различных клинических стадиях заболевания ( $N = 8,06$ ;  $p = 0,017$ ). При этом наибольшая концентрация отмечена у беременных с III и IV стадией заболевания ( $Z = 2,86$ ;  $p = 0,004$  по сравнению с I стадией и  $Z = 1,98$ ;  $p = 0,046$  по сравнению со II стадией).

ВИЧ-инфицированные беременные с I и II клинической стадией заболевания имеют меньшее содержание IgG по сравнению с небеременными тех же клинических стадий ( $Z = 3,29$ ;  $p = 0,001$  для I стадии;  $Z = 2,2$ ;  $p = 0,027$  для II стадии). Уровень иммуноглобулина у беременных III и IV стадий не отличается от такового у небеременных. При I и II стадиях заболевания частота возникновения фетоплацентарной недостаточности составляет 39,2 % (95 % ДИ 21,5–59,4) и 44,4 % (95 % ДИ 21,5–69,2) соответственно. При III и IV стадиях патология фетоплацентарной области отмечена в 66,6 % (95 % ДИ 38,3–88,1) случаев, что может нарушать трансплацентарный перенос иммуноглобулина.

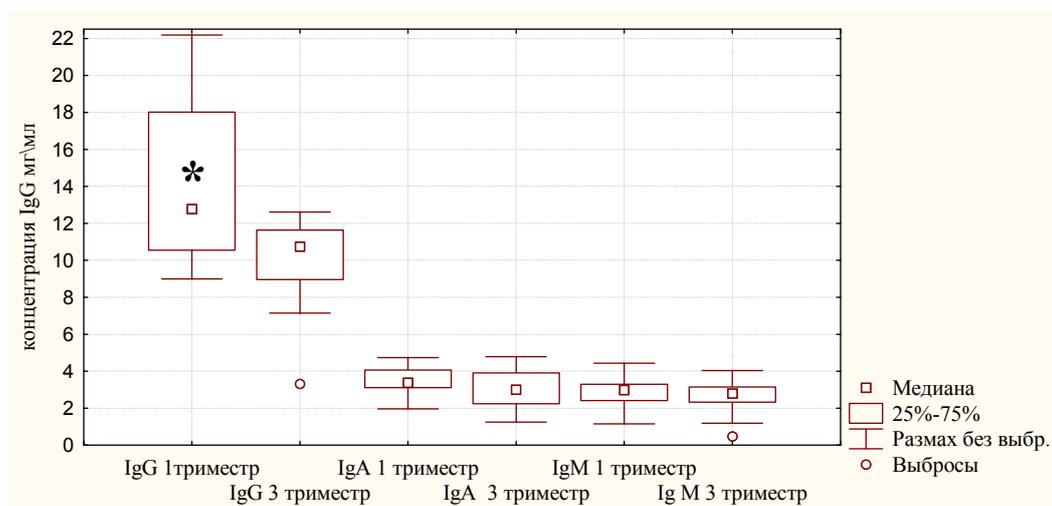
Различия в содержании IgG при разных стадиях заболевания также связаны с развити-

ем послеродовых осложнений. В группе ВИЧ-инфицированных беременных послеродовой период протекал с осложнениями у 9 (13,2 %; 95 % ДИ 6,2–23,6) женщин. Частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений увеличивается с ухудшением клинической стадии заболевания: I стадия — 3,2 % (95 % ДИ 0,08–16,7), II — 15,7 % (95 % ДИ 3,3–39,5), III и IV стадия — 31,2 % (11,0–58,6). Шансы возникновения послеродовых осложнений при III и IV стадиях выше, чем при I стадии (ОШ = 13,64; 95 % ДИ 1,41–66,9;  $\chi^2 = 5,14$ ;  $p = 0,023$ ). Нами выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией IgG в сыворотке крови до родоразрешения и частотой возникновения послеродовых осложнений в группе ВИЧ-инфицированных беременных ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,0003$ ).



$H = 69,4$ ;  $p < 0,001$ ;  $Z_{1,2} = 6,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $Z_{2,3} = 4,22$ ;  $p < 0,001$ ;  $Z_{1,3} = 6,67$ ;  $p < 0,001$

Рисунок 1 — Содержание IgG в сыворотках крови исследуемых групп

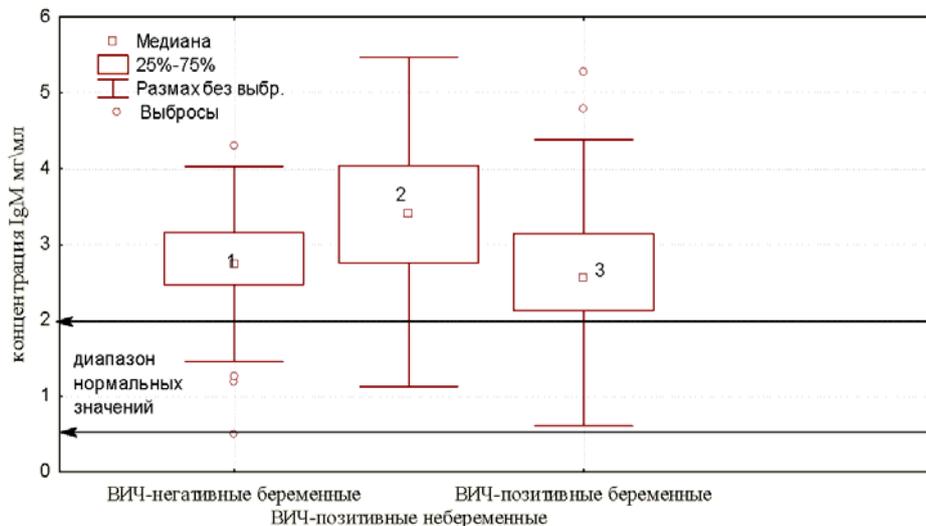


\* статистически значимые отличия от 3 триместра ( $T = 11,0$ ;  $Z = 3,5$ ;  $p < 0,001$ )

Рисунок 2 — Динамика концентрации иммуноглобулинов в группе ВИЧ-негативных беременных

Во всех исследуемых группах содержание IgM превышает диапазон нормальных значений (рисунок 3). Наибольшая концентрация

IgM отмечена у ВИЧ-инфицированных небеременных женщин ( $Z = 2,94$ ;  $p = 0,003$  с группой 1  $Z = 3,22$ ;  $p = 0,001$  с группой 3).



$N = 12,62$ ;  $p = 0,001$ ;  $Z_{1,2} = 2,94$ ;  $p = 0,003$ ;  $Z_{2,3} = 3,22$ ;  $p = 0,001$   
**Рисунок 3 - Содержание IgM в сыворотках крови исследуемых групп**

У беременных с различными клиническими стадиями ВИЧ-инфекции не выявлены статистически значимые отличия в содержании иммуноглобулина М в сыворотках крови.

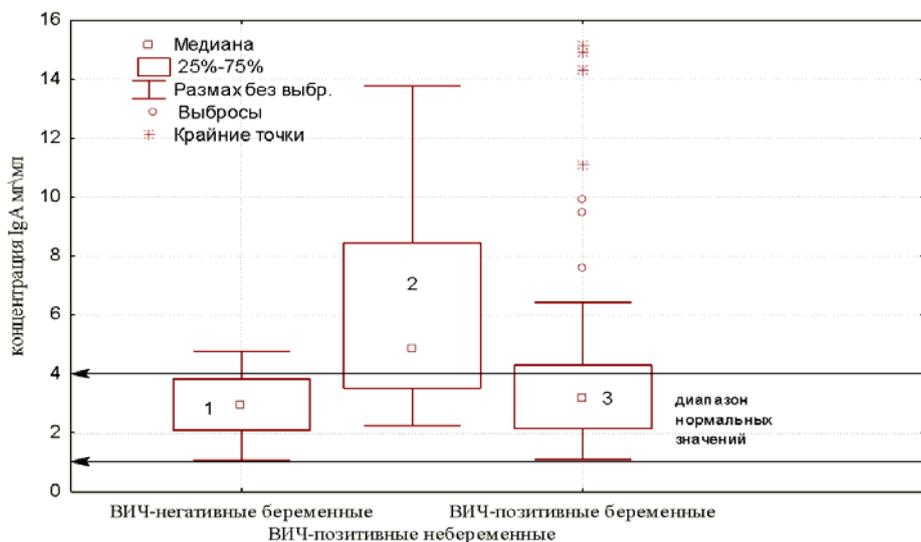
Однако беременные со II и III стадией заболевания имеют более низкий уровень IgM по сравнению с небеременными, имеющими те же стадии заболевания ( $Z = 2,11$ ;  $p = 0,034$  при II стадии,  $Z = 2,07$ ;  $p = 0,037$  при III стадии заболевания).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между количеством IgM и частотой острых респираторных вирусных инфекций во время беременности ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,006$ ).

У женщин, коинфицированных вирусом гепатита С, происходит дополнительная сти-

муляция В-клеточного звена иммунитета, что подтверждается наличием положительной корреляционной связи между уровнем IgM и частотой встречаемости хронического вирусного гепатита С ( $r_s = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ).

По содержанию IgA группы статистически значимо различаются ( $N = 18,78$ ;  $p < 0,001$ ). Наибольшая концентрация IgA в сыворотке крови отмечена в группе небеременных ВИЧ-инфицированных женщин. В группах беременных не выявлены статистически значимые отличия (рисунок 4). ВИЧ-инфицированные женщины с различными клиническими стадиями заболевания не отличаются по содержанию IgA в сыворотках крови.



$N = 18,78$ ;  $p < 0,001$ ;  $Z_{1,2} = 4,32$ ;  $p < 0,001$ ;  $Z_{2,3} = 3,41$ ;  $p < 0,001$   
**Рисунок 4 — Содержание IgA в сыворотках крови исследуемых групп**

Беременные со II и III стадией заболевания имеют более низкий уровень сывороточного IgA по сравнению с небеременными тех же стадий ( $Z = 2,51$ ;  $p = 0,010$  при II стадии,  $Z = 1,79$ ;  $p = 0,072$  при III стадии).

Трансплацентарный перенос материнских иммуноглобулинов к плоду защищает его в гестационный период и в течение первых месяцев после родов. Переход иммуноглобулинов к плоду начинается во второй половине беременности после завершения формирования плаценты и достигает максимума в третьем триместре беременности [6, 7, 8]. Перенос IgG обеспечивается клетками синцитиотрофобласта, эндотелиальными клетками сосудов плода, клетками Гофбауэра путем трансцитоза [6, 8]. При поражении фетоплацентарной области нарушается рецепторная функция клеток и трансплацентарный перенос IgG снижается.

IgG обладают высокой специфичностью, активно участвуют в иммунном ответе и регулируют его [9]. Увеличение концентрации IgG наблюдается при острых и хронических бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях [3]. IgM формируют пул естественных антител и определяются в организме еще до встречи с антигеном [9]. Гипериммуноглобулинемия М-признак нарушения иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов, так как они участвуют в передаче стимулирующего сигнала В-лимфоцитам [9]. Так как эти антитела появляются на первом этапе иммунного ответа, они играют важную защитную роль на ранних стадиях инфекции [3]. Снижение их уровня у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с ВИЧ-инфицированными небеременными тех же клинических стадий свидетельствует о недостаточности гуморального звена иммунитета у этих женщин.

Сывороточный IgA обезвреживает микробы и токсины, циркулирующие в крови, активирует комплемент [9]. Снижение уровня свидетельствует об истощении иммунной системы, усилении катаболизма IgA, адсорбции его на иммунных комплексах [3].

### Выводы

1. Беременность при ВИЧ-инфекции связана с изменениями содержания иммуноглобулинов класса G, M, A в сыворотке крови, что подтверждено: увеличением доли пациентов с повышенными и сильно повышенными концентрациями иммуноглобулинов в группах ВИЧ-инфицированных женщин; изменениями концентрации иммуноглобулина класса G в динамике беременности ( $T = 11,0$ ;  $Z = 3,5$ ;  $p < 0,001$ ).

2. При нормально протекающей беременности выявлено увеличение концентрации IgM в сыворотке крови, что можно объяснить уси-

лением функций врожденного (естественного) иммунитета в ответ на снижение приобретенного (адаптивного) иммунитета под влиянием беременности.

3. Беременные с ВИЧ-инфекцией имеют меньшее содержание иммуноглобулинов классов G, M, A по сравнению с ВИЧ-инфицированными небеременными при одинаковых стадиях заболевания ( $Z = 4,22$ ;  $p < 0,001$  для IgG;  $Z = 3,22$ ;  $p = 0,001$  для IgM;  $Z = 3,41$ ;  $p < 0,001$  для IgA), что говорит о снижении функции гуморального звена иммунитета у данных женщин.

4. Наиболее выраженные изменения в концентрации IgM и IgA выявлены у ВИЧ-инфицированных беременных со II и III стадией заболевания. Уменьшение концентрации IgM у ВИЧ-инфицированных беременных по сравнению с небеременными ( $Z = 3,22$ ;  $p = 0,001$ ) нарушает первичный ответ на инфекцию, способствует возникновению инфекционных осложнений беременности ( $r_s = -0,32$ ;  $p = 0,006$ ).

5. Увеличение концентрации IgG перед родоразрешением связано с развитием послеродовых осложнений ( $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,0003$ ), шансы возникновения которых при III и IV стадии выше, чем при I стадии (ОШ = 13,64; 95 % ДИ 1,41–66,9;  $\chi^2 = 5,14$ ;  $p = 0,023$ ). Наличие бактериальных, грибковых, паразитарных агентов вызывает ответную реакцию со стороны иммунной системы матери, которая может не проявляться клинически. После родоразрешения происходит манифестация заболевания.

6. Сочетание ВИЧ-инфекции и беременности ухудшает функцию гуморального звена иммунитета, что в сочетании с изменениями клеточного иммунитета приведет к прогрессии заболевания, возникновению сопутствующих оппортунистических заболеваний.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Altered expression of the receptor-ligand pair CXCR5/CXCL13 in B cells during chronic HIV-1 infection / A. Cagigi [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112, № 12. — P. 4401–4410.
2. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection / Angelo De Milito [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 103, № 6. — P. 2180–2186.
3. Кишкун, А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А. А. Кишкун. — М.: МИА, 2006. — 536 с.
4. Miller, E. Changes in serum immunity during pregnancy / E. Miller // *American Journal of human biology*. — 2009. — Vol. 21. — P. 401–403.
5. Number, maturity and phagocytic activity of neutrophils in the three trimesters of pregnancy / S. S. Pramanik [et al.] // *East Mediterr Health J*. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 862–867.
6. Шмагель, К. В. Иммунитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. — М.: Медицинская книга, 2003. — 226 с.
7. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface / F. Saji [et al.] // *Rev Reprod*. — 1999. — Vol. 4, № 2. — P. 81–90.
8. Simister, N. E. Placental transport of immunoglobulin G / N. E. Simister // *Vaccine*. — 2003. — Vol. 21, № 24. — P. 3365–3369.
9. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М.: МИА, 2003. — 604 с.

УДК 616.45-07-08

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКОВВ. Б. Богданович<sup>1</sup>, Н. Г. Шебушев<sup>1</sup>, А. В. Рожко<sup>2</sup>, В. В. Берещенко<sup>1</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет.<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

По данным литературы, с каждым годом в геометрической прогрессии растет число пациентов с выявленными инциденталомами надпочечников. В статье приведены современные методы диагностики, дифференциально-диагностические алгоритмы, тактические подходы и методы лечения случайно выявленных опухолей надпочечников.

**Ключевые слова:** инциденталома надпочечника, гормонально-неактивные опухоли надпочечников, первичный гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, феохромоцитомы, диагностика, тактика, лечение.

THE ALGORITHMS OF DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF ADRENAL GLAND INCIDENTALOM.V. B. Bogdanovich<sup>1</sup>, N. G. Shebushev<sup>1</sup>, A. V. Rozhko<sup>2</sup>, V. V. Bereschenko<sup>1</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>1</sup>Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

According to the data of the most authors, the number of patients with detected adrenal gland incidentaloma proliferates in geometric progression every year. In the article the present-day methods of diagnostics, differentially diagnostic algorithms, tactic approaches and also the methods of treatment for accidentally detected tumor of adrenal gland have been given.

**Key words:** adrenal gland incidentaloma, hormone-inert tumors of adrenal gland, primary hyperaldosteronism, hypercorticism, pheochromocytoma, diagnostics, tactics, treatment.

Внедрение с 90-х годов XX века современных визуализирующих методов диагностики привело к тому, что развернулась настоящая эпидемия опухолей надпочечников. Это касается в первую очередь так называемых «инциденталом» — случайно обнаруженных при УЗИ, КТ или МРТ опухолей у пациентов без клинических признаков гиперсекреции гормонов надпочечников. По данным разных авторов, случайное выявление инциденталом достигает 5 % [1, 19, 21, 23], т. е. у каждого двадцатого пациента, подвергнутого современным визуализирующим методам. На аутопсии такие новообразования выявляются у каждого десятого, не имея при этом отношения к причине смерти, т.е. случайно [1].

**Цель работы:** представить современные принципы диагностики и лечения инциденталом надпочечников.

Распространенность инциденталом надпочечников (ИН) увеличивается с возрастом: при аутопсии ИН выявляются у 1 % лиц моложе 30 лет и у 7 % — старше 50. ИН чаще обнаруживаются у женщин. Считается, что в эру широкого распространения современных методов диагностики частота обнаружения ИН может достигать 5–19 %. Таким образом, по данным большинства авторов, с каждым годом в геометрической прогрессии растет число пациентов с выявленными ИН.

В одном из последних систематических обзоров приводится следующая структура ИН: адренокортикальные аденомы — 41 %, метастазы — 19 %, адренокортикальные карциномы — 10 %, миелолипомы — 9 %, феохромоцитомы — 8 %, другие доброкачественные образования — 10 %. Частота первичной адренокортикальной карциномы зависит от размеров опухоли: при диаметре менее 4 см рак составляет 2 %, среди опухолей от 4 до 6 см — 6 %, при диаметре более 6 см — 25 %.

Механизм развития ИН до конца не изучен. В большинстве случаев аденомы выявляются у лиц с избыточной массой тела (МТ) и метаболическим синдромом (МС) [9, 29]. Некоторые исследователи рассматривают аденомы как причину МС. Наиболее предпочтительна гипотеза о том, что аденомы образуются на фоне имеющегося МС и связанных с ним расстройств липидного обмена, сопровождающегося повышением уровня кортизола и альдостерона [31, 33]. Гормональные нарушения в этом случае первичны, а развитие гиперплазии и аденом надпочечников — вторично. Это подтверждается рядом клинических исследований, свидетельствующих о полной или частичной нормализации гормонального статуса на фоне снижения МТ. Установлена прямая связь между динамикой МТ и увеличением опухоли в размерах: увеличение опухоли в размерах тесно коррелирует с повышением МТ [9, 13].

### **Синдром Иценко-Кушинга**

Среди пациентов, у которых случайно обнаружены опухоли надпочечников, могут оказаться больные с явной или скрытой гормональной активностью. Субклинический синдром Кушинга выявляется у 5–20 % пациентов с ИН. Даже при отсутствии классических клинических проявлений у этих больных часто встречаются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз. Для гиперкортицизма характерны: центральный характер перераспределения подкожно-жировой клетчатки, лунообразное лицо красного цвета; сухость, истончение и мраморная окраска кожных покровов, стрии на коже передней брюшной стенки, внутренней поверхности бедер и плеч. Отмечается мышечная атрофия в основном пальцев рук и ягодичных мышц. Наличие у больного даже отдельных признаков гиперкортицизма при наличии опухоли надпочечника может являться поводом для углубленного клинического обследования. После оперативного лечения пациенты с диагностированным преклиническим синдромом Кушинга отмечают значительное улучшение течения артериальной гипертензии, компенсацию сахарного диабета, снижение массы тела [9, 13, 17, 23]. Однако критерии для постановки диагноза преклинического синдрома Кушинга в настоящее время окончательно не определены. В соответствии с рекомендациями National Italian Study Group on Adrenal Tumors (1997), субклинический гиперкортицизм подразумевает отсутствие клинических признаков гормональной гиперпродукции и отклонение от нормы как минимум двух параметров гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции (нарушение суточного ритма кортизола и АКТГ), обязательным условием при этом является отсутствие подавления секреции кортизола 2 мг дексаметазона (малая дексаметазоновая проба). Изучение роли предшественников стероидогенеза в возникновении субклинического гиперкортицизма при ИН [22] не позволило реально расширить диагностические возможности. Учитывая, что большинство авторов считает наличие преклинического синдрома Иценко-Кушинга показанием к оперативному вмешательству [11, 28], дальнейшая разработка способов его диагностики представляется весьма актуальной. На рисунке 1 представлена схема алгоритма дифференциальной диагностики синдрома Иценко-Кушинга.

### **Синдром Конна**

Среди случайно выявленных опухолей надпочечников встречаются альдостеромы с клиникой синдрома Конна и лабораторным подтверждением автономной продукции альдостерона в связи с полной утратой механизма

обратной отрицательной связи с ренин-ангиотензиновой системой (РАС). Вовремя выполненная адреналэктомия в таких случаях приводит к излечению больного.

Для обозначения скрытых проявлений первичного гиперальдостеронизма (ПГА) применяют так называемый синдром пре-Конна. Проблема его диагностики значительно сложнее. Небольшое (в 1,5–2 раза) повышение уровня альдостерона в крови и суточной моче в сочетании с низкой активностью ренина плазмы, нормо- или гипокалиемией и умеренной артериальной гипертензией некоторые авторы трактуют как преклинический синдром гиперальдостеронизма [29], хотя критериев для этого диагноза не существует. С позиций эндокринного хирурга основной задачей при ПГА является дифференциальная диагностика между альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА) и идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА), морфологическим субстратом которого является двусторонняя микро- или макронодулярная гиперплазия с сохранением функциональной зависимости клеток коры надпочечников от уровня ангиотензина II даже при низких значениях активности ренина плазмы (АРП). При АПА показано только хирургическое лечение, а при ИГА чаще применяется консервативная тактика и динамическое наблюдение, хотя этот вопрос до сих пор является предметом дискуссий.

Клинические проявления ПГА заключаются в трех основных синдромах: сердечно-сосудистом, нейромышечном и почечном. Сердечно-сосудистый синдром наиболее постоянен и проявляется АГ [12, 14, 19, 30], остальные встречаются не всегда, поэтому их отсутствие у больного не должно быть поводом для отказа от дальнейшей лабораторной и топической диагностики [8, 12, 24, 26]. Учитывая то, что клинические синдромы ПГА не являются специфичными по отношению к его формам, дифференциальный диагноз возможен только на основании результатов лабораторных исследований, подтверждающих низкорениновый гиперальдостеронизм. Наиболее важными при этом являются не абсолютные значения концентрации альдостерона плазмы (КА) и АРП, а соотношение КА/АРП [13, 24, 34, 35]. Диагноз ПГА подтверждается, если КА (нг/дл) / АРП (нг/мл/ч) выше 50. При этом для дифференциальной диагностики АПА и ИГА проводят маршевую пробу: у больных с АПА и ареактивностью к компонентам ренин-ангиотензиновой системы определяется отсутствие повышения КА после ходьбы, а при ИГА этот показатель возрастает, коррелируя с АРП. Кроме маршевой пробы некоторые авторы предлагают определять уровень 18-гидроксикортикостерона

плазмы (18-ГКС), являющегося промежуточным соединением синтеза альдостерона. При АПА уровень 18-ГКС выше 100 нг/дл, а при ИГА, как правило, не превышает 50 нг/дл., чувствительность метода составляет 82 %.

На рисунке 2 представлена схема алгоритма дифференциальной диагностики ПГА.

Единственным достоверным методом в дифференциальной диагностике АПА и ИГА (для определения показаний к оперативному

лечению) на сегодняшний день является селективный забор венозной крови из надпочечниковых вен с определением концентрации альдостерона. Доказательством гормональной активности опухоли считается 3–5-кратное повышение уровней альдостерона и кортизола на стороне поражения по сравнению с противоположной. Однако эта технология весьма сложна в исполнении и малодоступна для широкого клинического применения [6, 14].

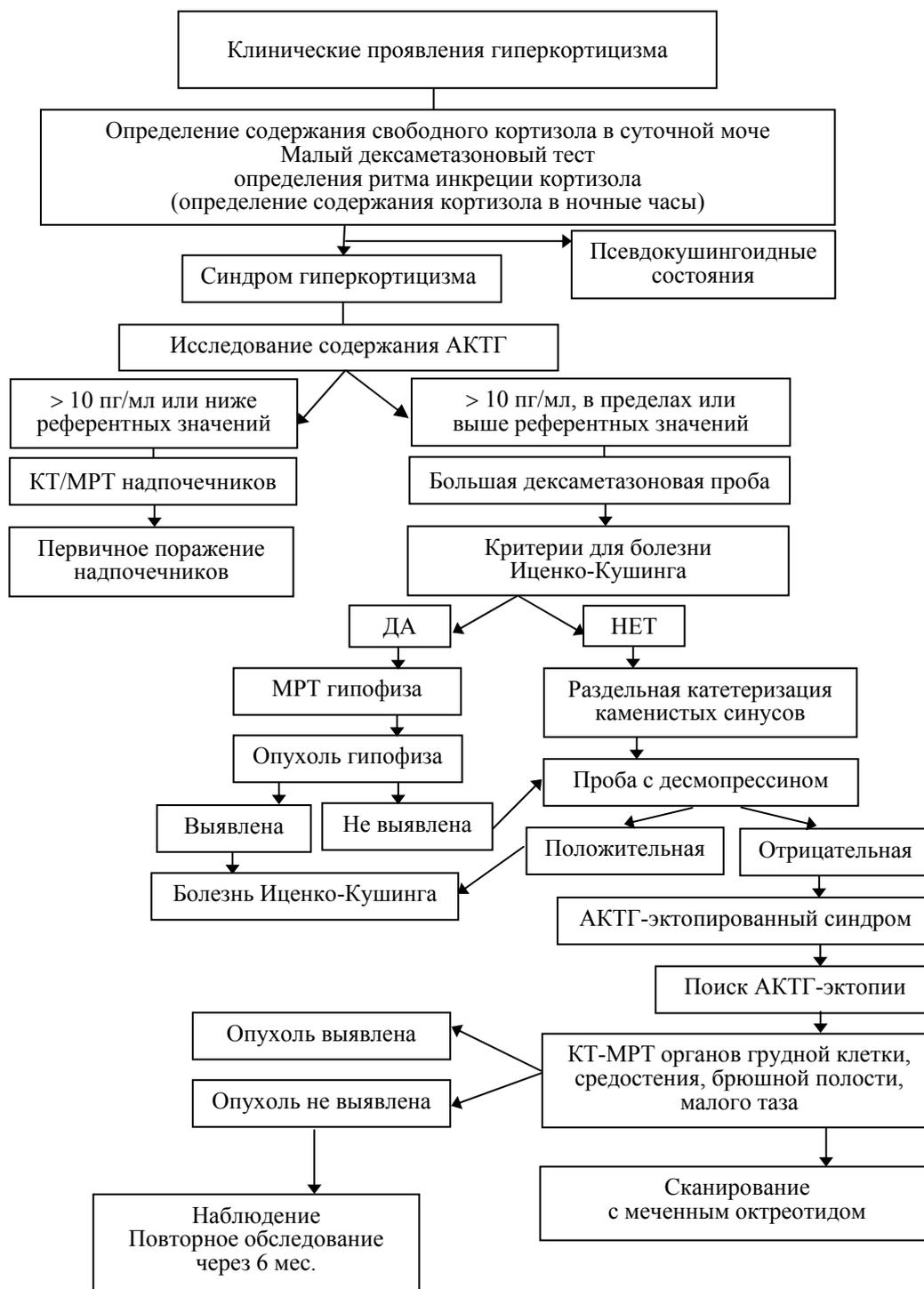


Рисунок 1 — Алгоритм дифференциальной диагностики гиперкортицизма

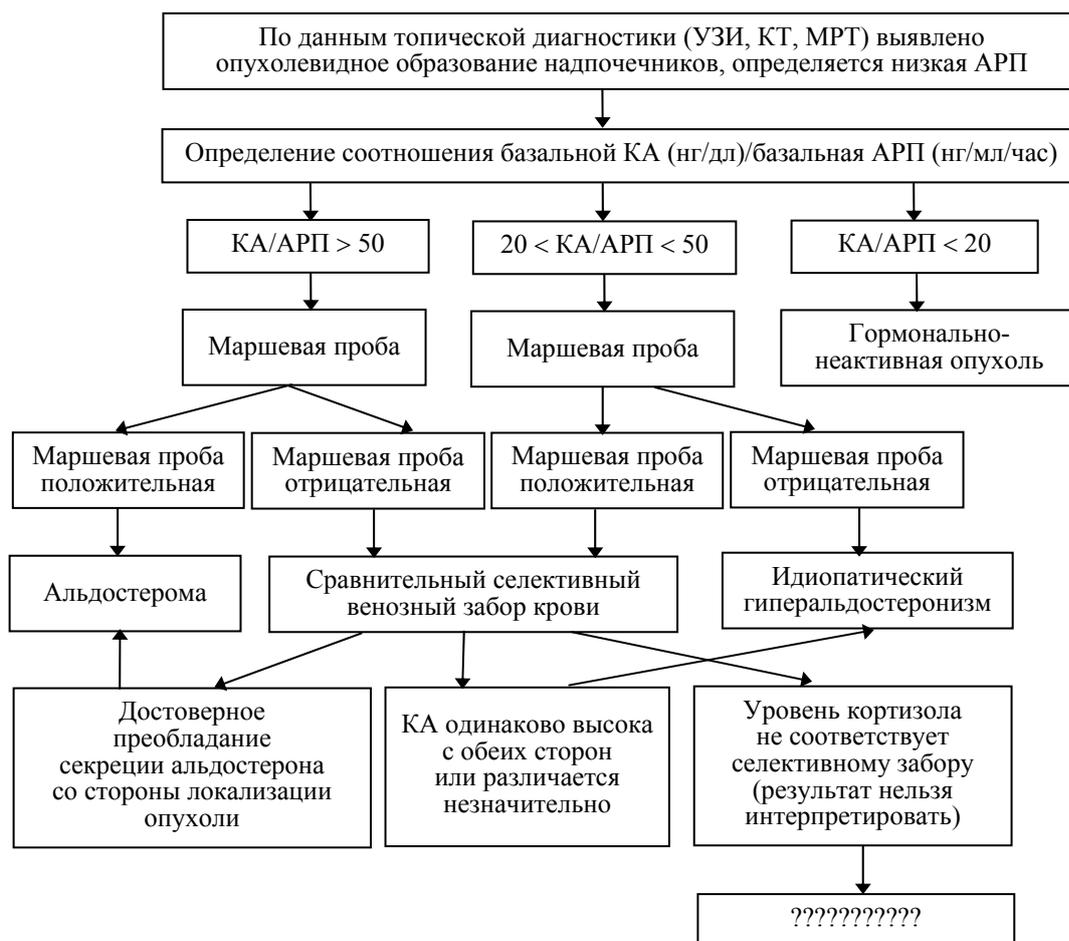


Рисунок 2 — Алгоритм дифференциальной диагностики форм первичного гиперальдостеронизма

**Феохромоцитома**

«Немая» феохромоцитома встречается у 3–10 % лиц с ИН, что представляет большую опасность, особенно при хирургическом лечении нераспознанной феохромоцитомы без должного обследования и предоперационной подготовки. Невысокая чувствительность метода определения катехоламинов для диагностики хромаффинных опухолей привела к настойчивому поиску патогномичных и надежных методов лабораторной диагностики. К настоящему времени диагноз феохромоцитомы удается достоверно верифицировать на основании определения плазменных или мочевых фракционированных метанефринов и норметанефринов (метилированных производных катехоламинов). Повышение уровня метанефринов и норметанефринов в биологических жидкостях считается патогномичным лабораторным признаком феохромоцитомы. Эту методику рекомендуется использовать при обследовании всех больных с ИН [2, 20, 32].

В целом, как считает ряд авторов, реальный риск смерти от субклинической автономной секреции гормонов при ИН имеют 30–50 % больных.

Частота выявления адренкортикального рака при ИН вариабельна: от менее 1 до 12 %, причем частота рака увеличивается с увеличением размера опухоли. Так, при размере образования более 6 см вероятность злокачественности составляет 25 % [25]. Отмечено, что аденокарциномы надпочечников хотя и редки, но высокоинвазивны, могут быть как гормональноактивными, так и неактивными.

Определение характера опухоли, злокачественности или доброкачественности при ИН проводится в двух направлениях: на основании результатов лучевых методов (УЗИ, КТ, МРТ) и данных тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Лучевые методики в большинстве случаев позволяют определить лишь наличие новообразования, его размеры и форму. Однако выявление определенных структурных особенностей может способствовать дифференциальной диагностике различных ИН [7, 19]. Разработаны высокочувствительные методики с достаточной специфичностью (более 95 % для аденом) на основе МРТ. Вместе с тем при оценке результатов необходимо учитывать, что опухоли, не соответствующие критериям аде-

номы, не обязательно являются злокачественными. По данным Белошицкого М. Е., 2007, КТ и МРТ являются высокоэффективными методами в выявлении всех видов ИН — чувствительность приближается к 100 %; чувствительность УЗИ в диагностике феохромоцитом составила 93 %, а при аденокарциномах — 100 %. Несмотря на очевидные успехи, анализ результатов исследований свидетельствует о том, что до сих пор нет достоверных критериев злокачественности опухолей надпочечников по данным лучевых методов диагностики.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с успехом применяемая в диагностике опухолей других локализаций, для новообразований надпочечников информативна лишь у 83–87,5 % больных [4, 9, 10].

При этом частота получения адекватного материала для цитологического исследования варьирует от 75 до 97 %. Частота осложнений ТАБ, таких как пневмоторакс, кровотечение, гематомы печени и почек, панкреатит, катехоламиновый криз и др. составляет 8–12 %. Полученный при пункции цитологический материал все равно не позволяет дифференцировать аденому от аденокарциномы, т.к. основными критериями для этого являются частота митозов и инвазия капсулы и сосудов, что может быть адекватно оценено только при гистологическом исследовании (чувствительность 54–86 %). Наиболее информативна ТАБ при дифференциации опухолей надпочечникового и вненадпочечникового (метастазов) происхождения. [29]. В целом, по мнению ряда специалистов, ТАБ при ИН имеет небольшое клиническое значение и показания к ее проведению должны быть строго ограничены.

Из-за невозможности у многих больных определить характер опухоли большинство авторов ориентируется на размер опухоли, руководствуясь этим критерием для определения показаний к операции. Одни хирурги рекомендуют динамическое наблюдение за пациентами при опухолях менее 3 см и оперативное вмешательство, когда диаметр опухоли достигает 3–4 см. Другие исследователи считают возможным проводить динамическое наблюдение при размерах опухоли до 6 см.

Все же большинство клиницистов сходятся во мнении, что размер опухоли не может играть определяющей роли в выборе тактики лечения.

Важнейшей проблемой при ИН является тактика ведения пациентов и определение показаний к операции. До сих пор нет единого мнения о тактике и показаниях к хирургическому лечению при ИН. Отдельные авторы считают оправданным оперативное лечение всех больных с ИН, мотивируя это якобы высокой частотой адренокортикального рака и гормональных на-

рушений [18, 22, 27]. Белошицкий М. Е с соавт. считают показаниями к хирургическому лечению помимо выявленной гормональной активности опухоли подозрение на ее злокачественный характер и диаметр более 4 см [3]. Большинство исследователей считает, что опухоли менее 3 см без признаков злокачественного роста и гормональной активности не требуют инвазивных вмешательств и пациенты подлежат динамическому наблюдению [7, 9, 10, 13]. В целом к настоящему времени показаниями к оперативному лечению инциденталом считаются:

1. Лабораторное подтверждение гормональной активности образования.
2. Размер опухоли более 5 см.
3. Увеличение в размерах опухоли, изменения ее внутренней структуры по данным УЗИ/КТ/МРТ при динамическом наблюдении. Увеличением опухоли в размерах считается увеличение либо одного из ее размеров на 5 мм, либо объема опухоли на 25 % и более от исходного.

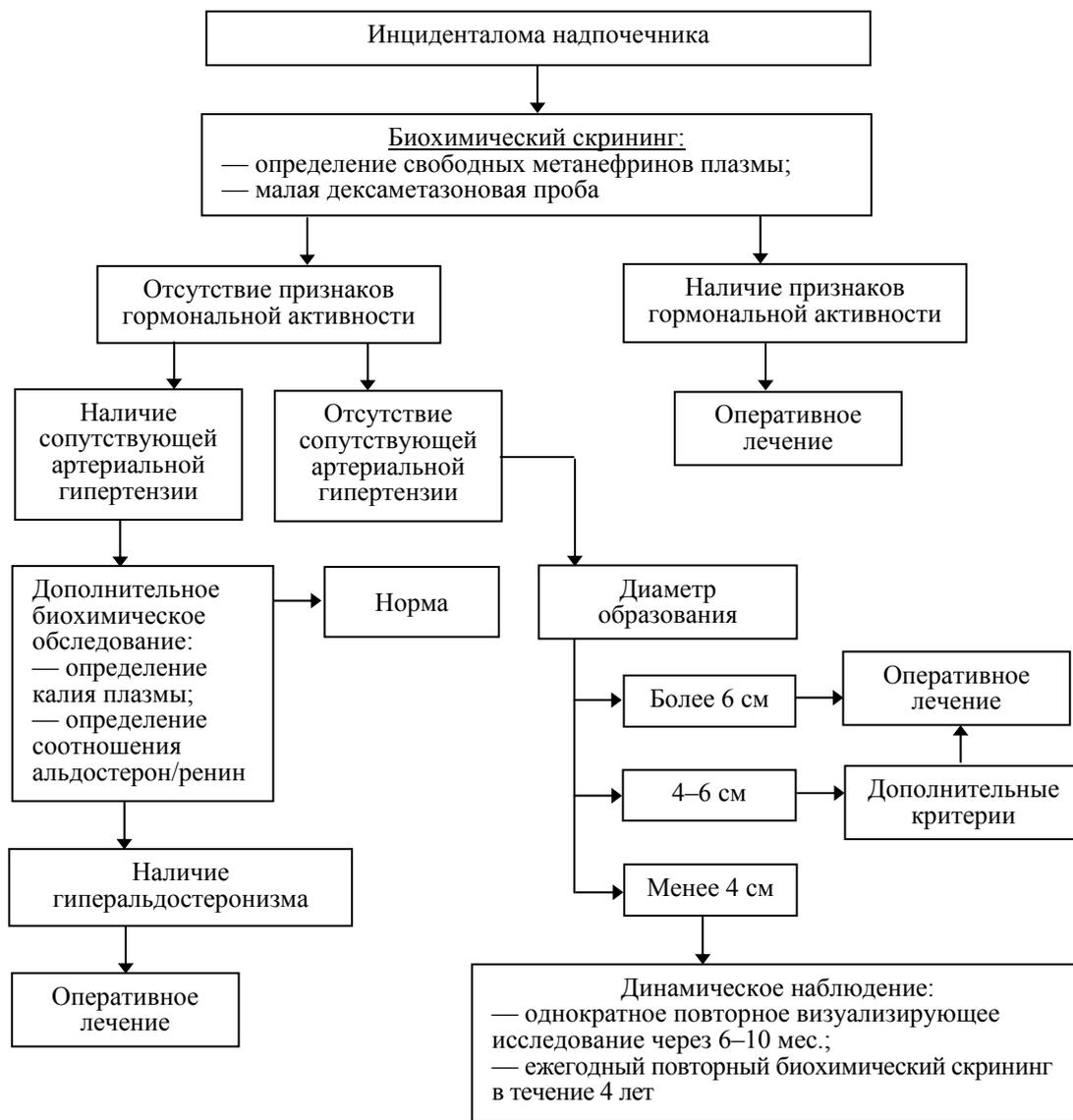
Вопросу диагностики и тактики при ИН посвящена научная конференция, которая состоялась в 2002 г. в США. По результатам обсуждения был предложен алгоритм обследования и лечения больных ИН, представленный на рисунке 3.

#### **Заключение**

Анализ данных литературы свидетельствует о значительном и неуклонном увеличении числа опухолей надпочечников, что ставит перед клиницистами много спорных и нерешенных вопросов. До сих пор не изучены основные звенья этиологии, патогенеза, морфогенеза ИН. По-прежнему отсутствуют единые алгоритмы обследования пациентов, нет четких критериев диагностики преклинических синдромов Конна и Кушинга. Остается чрезвычайно высоким риск смерти при субклинической автономной секреции гормонов надпочечников. Не определен риск прогрессирования субклинических проявлений эндокринопатии в известные клинические синдромы. Несмотря на достижения визуализирующих методов исследования, нет достоверных критериев злокачественности ИН, а ТАБ при опухолях надпочечников не имеет реального клинического значения. Все эти проблемы приводят к неопределенности в выработке тактики лечения больных, определении показаний к хирургическому лечению.

Вероятнее всего вопрос необходимо решать по принципу «как покажет время», тем более, что к настоящему времени ведущие эндокринологические клиники имеют достаточный опыт динамического наблюдения, консервативного и хирургического лечения инциденталом надпочечников.

В свете вышеизложенного окончательное решение о тактике при ИН возможно лишь после оценки отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.



**Рисунок 3 — Алгоритм скринингового обследования больных с ИН по материалам научной конференции в Национальном институте здравоохранения США (4–6 февраля 2002 г., Bethesda, Maryland)**

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Ветшев, П. С., Ипполитов, Л. И., Коваленко, Е. И. // Хирургия. — 2002. — № 1. — С. 62–67.
2. Бабарина, М. Б. [и др.] // Пробл. эндокринолог. — 2006. — Т. 53, № 4. — С. 43–45.
3. Белошицкий, М. Е., Калинин, А. П., Богатырев, О. П. // Анналы хирургии. — 2007. — № 6. — С. 47–49.
4. Белошицкий, М. Е. // Анналы хирургии. — 2007. — № 3. — С. 58–63.
5. Бельцевич, Д. Г., Кузнецов, Н. С., Ирмякова, А. Р. // Пробл. эндокринолог. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 48–50.
6. Борнштейн, С. Р., Стратакис, К. А., Крусос, Дж. П. // Международ. журн. мед. практики. — 2000. — № 11. — С. 30–43.
7. Ветшев, П. С. [и др.] // Хирургия. — 2005. — № 6. — С. 11–14.
8. Ветшев, П. С. [и др.] // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 7–16.
9. Ветшев, П. С., Коваленко, Е. И., Ветшев, С. П. // Клиническая медицина. — 2006. — № 8. — С. 57–61.
10. Ветшев, П. С., Коваленко, Е. И., Ветшев, С. П. // Хирургия. — 2004. — № 9. — С. 62–65.
11. Ветшев, П. С., Шкроб, О. С., Кондрашин, С. А. // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 4–10.
12. Ветшев, С. П., Полуниин, Г. В., Сотникова, В. А. // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 61–69.
13. Ветшев, С. П., Полуниин, Г. В. // Хирургия. — 2006. — № 1. — С. 17–21.
14. Ветшев, П. С. [и др.] // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 33–40.
15. Феохромоцитома / И. И. Дедов [и др.]. — М.: Практическая медицина, 2005. — 216 с.
16. И. И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринолог. — 2003. — № 1. — С. 44–50.
17. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М.: Медицина, 2000.
18. Довганюк, В. С. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников (диагностика и лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. С. Довганюк. — СПб., 1996. — 23 с.
19. Хирургия надпочечников / А. П. Калинин [и др.]. — М., 2000. — 215 с.
20. Кузнецов, Н. С. [и др.] // Пробл. эндокринолог. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 33–36.
21. Кузнецов, Н. С., Бельченко, Л. В., Юшков, П. В. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — № 1. — С. 26–31.
22. Майстренко, Н. А. [и др.] // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. — 171 с.
23. Мишель, Л. А. // Вестник хирургии. — 2005. — Т. 164, № 4. — С. 41–43.
24. Павленко, А. К., Фадеев, В. В., Мельниченко, Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 2. — С. 15–25.
25. Устюгова, А. В., Калашикова, М. Ф., Бельцевич, Д. Г. // Пробл. эндокринолог. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 45–48.
26. Шхвацабая, И. К. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия: диагностика и лечение / И. К. Шхвацабая, Н. М. Чихладзе. — М., 1984.

27. Щетинин, В. В. Новообразования надпочечников / В. В. Щетинин, Н. А. Майстренко, В. Н. Егиев. — М.: Медпрактика, 2002.
28. Barzon, L. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 520–526.
29. Clark, O. H. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia / O. H. Clark, Q. Y. Duh. — W. B. Saunders Company, 1997.
30. Conn, J. W., Knopf, R. F., Nesbit, R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159–172.
31. Ehrhart-Bornstein, M. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors / M. Ehrhart-Bornstein, V. Lamounier-Zepter, A. Schraven, // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100(24). — P. 14211–14216.
32. Eisenhofer, G. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1872–1879.
33. Fruhbeck, G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors / G. Fruhbeck, // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. — 2004. — № 2(3). — P. 197–208.
34. Gordon, R. D. [et al.] // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315–318.
35. Gordon, R. D. // Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 48, № 5. — P. 37.

Поступила 05.08.2009

УДК 616-006.448:616.71-007.234-071-08  
**ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ  
 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ХИМИОТЕРАПИИ**

**И. А. Искров, Г. Н. Романов**

**Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
 и экологии человека, г. Гомель**

Одним из основных звеньев патогенеза множественной миеломы (ММ) является литическое поражение костной ткани. В основе этого процесса лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов. У 80 % больных имеет место снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в сочетании с единичными или множественными остеолитическими очагами и патологическими переломами. Поздняя диагностика низкой МПК может привести к развитию вколоченных переломов позвонков, повышенной подвижности дисков с развитием компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики. Для ММ характерны спонтанные легко возникающие переломы костей, поэтому зачастую пациенты с ММ поступают в гематологические отделения после обследования и лечения у травматолога. В программе лечения ММ особая роль принадлежит назначению препаратов из группы бифосфонатов. Больные с ММ должны получать цикловое длительное (не менее 2 лет) профилактическое лечение бифосфонатом для предупреждения патологических переломов, вне зависимости от наличия или отсутствия остеопороза.

**Ключевые слова:** множественная миелома, высокодозная химиотерапия, минеральная плотность костей, остеокальцин, паратгормон.

**THE FEATURES OF BONE METABOLISM IN MULTIPLE MYELOMES  
 AT THE PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF CHEMOTHERAPY**

**I. A. Iskrov, G. N. Romanov**

**Republican Scientifically-practical Centre of Radiating Medicine  
 and Human Ecology, Gomel**

One of the basic links pathogenesis of MM is osteolytic defeats of a bone fabric. At the heart of this process lies inhibition osteoblast activity and increased osteoclast activity. At 80 % of patients decrease in mineral density of a bone fabric in a combination with individual or plural bone lesions and pathological fractures takes place. Late diagnostics low mineral density can lead to development of the driven crises of the vertebrae, raised mobility of disks with development of a compression of a spinal cord and neurologic semiology. For MM spontaneous easily arising crises of bones are characteristic, therefore frequently patients from MM arrive in hematological branches after inspection and treatment at the traumatologist. In the program of treatment of MM the special role belongs to appointment of preparations from group bisphosphonates. Patients from MM should receive cyclic long (not less than 2th years) preventive treatment bisphosphonates for the prevention of pathological crises, in independence of presence or absence of an osteoporosis.

**Key words:** multiple myeloma, high-dose chemotherapy, mineral density of bones, osteocalccin, parathormone.

**Введение**

Множественная миелома (ММ) — плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся деструктивным поражением костей скелета с развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии. Заболевание относится к группе злокачественных моноклоновых гаммапатий и в соответствии с последней класси-

фикацией ВОЗ включено в группу В-клеточных опухолей с фенотипом зрелых (периферических) клеток.

Множественная миелома составляет 1 % от всех онкологических и 14 % от всех онкогематологических заболеваний. В среднем частота заболеваемости ММ составляет 4 случая на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин и

женщин — 3:2. Множественная миелома встречается у людей от 18 до 85 лет, но чаще у пожилых людей. Средний возраст больных ММ около 70 лет.

Одним из основных звеньев патогенеза ММ является литическое поражение костной ткани. В основе этого процесса лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов. На остеобластах увеличена экспрессия рецептора лиганда ядерного фактора  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) (RANKL) и снижена антагониста рецептора — остеопрogerина, что приводит к увеличению клеточного апоптоза. Увеличение отношения RANKL к остеопрogerину отражает снижение активности остеобластов и увеличение активности остеокластов, что и приводит к повышенной резорбции костной ткани и развитию остеолитических очагов. В основе увеличения экспрессии RANKL лежит повышенная продукция миеломными клетками макрофагального воспалительного белка MIP1 $\alpha$ . В генезе остеолитического процесса лежит также повышенная продукция DKK1, паратиреоподобного протеина и остеокласт-активирующего фактора.

Одним из важнейших клинических проявлений заболевания является поражение костей. В основе этого процесса лежит усиление резорбции костной ткани. У 80 % больных имеет место снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в сочетании с единичными или множественными остеолитическими очагами и патологическими переломами. Костная деструкция чаще развивается в костях преимущественно трабекулярного строения (кости черепа, таза, ребра, грудина, лопатки, позвонки) и проксимальных эпифизах плечевых и бедренных костей, но могут наблюдаться и в трубчатых костях. При поражении позвоночника тела позвонков уплощаются, приобретая форму рыбьих позвонков, вследствие чего может развиваться так называемый вертебральный коллапс. Поздняя диагностика низкой МПК может привести к развитию вколоченных переломов позвонков, повышенной подвижности дисков с развитием компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики. Для ММ характерны спонтанные легко возникающие переломы костей, поэтому зачастую пациенты с ММ поступают в гематологические отделения после обследования и лечения у травматолога.

В программе лечения ММ особая роль принадлежит назначению препаратов из группы бифосфонаты. Назначенное лечение в виде монотерапии или в сочетании с традиционной терапией является эффективным методом предотвращения поражения скелета и развития переломов костей [1]. Тем не менее зачастую сложно определить время для начала терапии бифосфонатами. Во многих исследованиях

показано, что даже на раннем доклиническом этапе без рентгенологических симптомов развития заболевания уже отмечаются метаболические нарушения в костной ткани [1]. Стандартное рентгенологическое исследование скелета обладает низкой чувствительностью в доклинической диагностике и мониторинге ММ. Даже проведение дорогостоящей магнитно-резонансной терапии лишь в 50 % демонстрирует выявление минимальных поражений костей скелета. Альтернативой методам стандартной инструментальной визуализации могут стать маркеры костного метаболизма. Наиболее информативным маркером функции остеобластов, а также оценки соотношения различных процессов костного ремоделирования является остеокальцин [1]. Однако сопутствующая ММ гиперкальциемия вносит определенные коррективы во взаимоотношения маркеров костеобразования и одного из важнейших регуляторов костного метаболизма паратгормона (ПТГ), что может проявляться вторичным гиперпаратиреозом, который усугубляет остеолитический процесс костной ткани. В данной ситуации необходима комплексная оценка как метаболической составляющей костной ткани, так и физических характеристик минеральной плотности костей скелета.

**Целью исследования** было: 1) оценить значимость маркеров костного метаболизма и их взаимоотношения при ММ; 2) исследовать особенности МПК, маркеров и регуляторов костного метаболизма в зависимости от метода лечения ММ.

#### **Материал и метод**

В настоящее исследование было включено 32 пациента с ММ, которые проходили лечение в гематологическом отделении для взрослых Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Группу исследования составили 16 женщин (Me — 61,5 лет, возраст — от 49 до 72 лет) и 16 мужчин (Me — 58 лет, возраст — от 46 до 83 лет). Определение стадии заболевания проводилось в соответствии с классификацией Durie & Salmon [1], в результате чего ко II стадии было отнесено 23 пациента и к III — 9 пациентов. 19 пациентов имели секрецию IgG, 6 пациентов — IgA, у 2 пациентов — легкие цепи и у 5 — не выявлено секреции. Два пациента имели гиперкальциемию (сывороточный кальций  $\geq 2,60$  ммоль/л), 2 — имели уровень креатинина плазмы более 120 ммоль/л. Критериями исключения было наличие других злокачественных новообразований, ревматические заболевания, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, острая печеночная недостаточность.

В исследуемой группе 27 пациентов получали стандартную химиотерапию и 5 пациентов — после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с ауто-

трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Пациенты из группы стандартной химиотерапии получали цикловое лечение с соблюдением доз препаратов, входящих в программу ХТ, и повторение курсов лечения через строго определенные интервалы времени вплоть до регистрации устойчивого положительного ответа.

Были использованы следующие химиотерапевтические протоколы:

- M2** — винкристин 0,03 мг/кг 1-й день;  
белустин 40 мг 1-й день;  
циклофосфамид 10 мг/кг 1-й день;  
алкеран 0,25 мг/кг 1-й день;  
преднизолон 0,8 мг/кг 1–7-й день;  
преднизолон 0,7 мг/кг 8–14-й день
- VMCP** — винкристин 1,5 мг 1 и 8-й день;  
алкеран 0,15 мг/кг 1–5-й день;  
циклофосфамид 5 мг/кг  
1–10-й день;  
преднизолон 0,8 мг/кг  
1–10-й день;
- VBAR** — винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день;  
BCNU-25 мг/м<sup>2</sup> (или CCNU-80 мг)  
внутри 1-й день;  
адриабластин-30 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день;  
преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го  
по 4-й день;
- CBMP** — циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в  
1-й день;  
BCNU-30 мг/м<sup>2</sup> в/в или CCNU-80 мг  
внутри 1-й день;  
алкеран (мелфалан)-10 мг/м<sup>2</sup>  
внутри с 1-го по 4-й день;  
преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й  
день, с последующим снижением  
дозы по 10 мг в день до отмены;
- VAD** — винкристин 1,4 мг 1–4-й день  
в виде непрерывной инфузии;  
доксорубин 9 мг/м<sup>2</sup> 1–4-й день  
в виде непрерывной инфузии;  
дексаметазон 40 мг 1–4, 9–12,  
17–20-й день.

При достижении ремиссии больным проводили не менее двух курсов консолидации по программе, эффективной в индукционном периоде и с такими же интервалами. Затем назначалось поддерживающее лечение, которое осуществляется обычно той же ХТ, которая была эффективна в индукционном периоде.

Пациенты, получившие ВХТ с ауто-ТГСК, проходили терапию по следующим этапам.

1. Индукция ремиссии 4 курсами химиотерапии. Четвертый курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) производят коллекцию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСК).

2. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией ГСК (2 курса с интервалом 3–6 месяцев).

3. Консолидация ремиссии 4 курсами химиотерапии.

4. Поддерживающая терапия препаратами интерферона-альфа (ИФА).

Никто из пациентов в обеих группах не получал циклическую профилактическую дозу бифосфонатов, за исключением случаев внутривенного введения при гиперкальциемии.

#### Лабораторные исследования

Биохимическое исследование сыворотки крови, взятой утром натощак, проводилось фотометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «ARCHITECT C8000», компании Abbott, США. Для количественного определения общего белка применен биуретовый метод (коэффициент вариации 3 %), кальция общего и ионизированного — арсеназный метод (коэффициент вариации 2 %), фосфора — фосфомолибдатный метод (коэффициент вариации 5 %). Активность общей щелочной фосфатазы определена кинетическим методом с помощью паранитрофенолфосфата (коэффициент вариации до 10 %). Скорость клубочковой фильтрации определялась на основании клиренса эндогенного креатинина в суточной порции мочи.

В качестве маркера костеобразования исследовался остеокальцин в сыворотке крови. Определение маркера проводилось методом иммуноферментного анализа (Osteocalcin intact (human), DRG International Inc., USA). Коэффициент вариации составил 7 %.

Для изучения процессов моделирования костеобразования и оценки нарушения функции паращитовидных желез у пациентов проведено исследование уровня паратгормона иммуноферментным методом (PTH Intact ELISA), DRG International Inc., USA). Коэффициент вариации не превышал 5,5 %.

#### Денситометрия

Исследование минеральной плотности костной ткани (г/см<sup>2</sup>) исследуемых зон скелета проведено с помощью рентгеновского осевого денситометра «LUNAR Prodigy» фирмы «GE» (США) с программным обеспечением CORE v. 8.5 методом двуэнергетической рентгеновской денситометрии. Исследование МПК проведено в стандартных зонах костей осевого скелета. Для оценки изменения МПК в костях преимущественно кортикального или трабекулярного строения денситометрические измерения выполнены в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей. Оценка состояния поясничного отдела позвоночника проведена по максимально доступному для исследования количеству поясничных позвонков. В четырех позвонках L1-L4 были оценены параметры в костной ткани преимущественно

трабекулярного типа строения. При исследовании проксимальных отделов бедренных костей получена информация о регионах с преимущественно кортикальным компонентом костной ткани (шейка бедренной кости). При выборе зон исследования скелета во внимание были приняты рекомендации Международной ассоциации клинической денситометрии [2]. Точность исследования поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции составила 0,6 %, а при исследовании шейки бедренной кости — 1,0 %.

Статистический анализ проведен на предварительно подготовленных массивах данных, сведенных в таблицы. Для этой цели использованы статистические программы, рекомендованные Американской и Канадской медицинскими ассоциациями к применению в биомедицинских исследованиях «Statistica» v. 6.0.,

Microsoft Excel 2000., SPSS for Windows 11.5.0. и SAS 9.1.3. Используются параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных [1].

**Результаты исследования**

Средний возраст больных с ММ составил 61,7 лет, большинство пациентов имело 2 стадию заболевания и секрецию IgG. Характеристика исследуемых показателей представлена в таблице 1.

Был изучен уровень остеокальцина в зависимости от типа секретируемого патологического протеина при ММ (рисунок 1).

Для выявления взаимосвязи МПК и маркеров костного метаболизма проведено исследование уровней паратгормона и остеокальцина в зависимости от результатов денситометрического исследования костей осевого скелета (таблица 2).

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с ММ

Количество пациентов с ММ	32
Пол (муж/жен)	16/16
Возраст, лет: средний интервал	61,7 46–83
Длительность заболевания ММ: средняя, мес интервал, лет	26,2 0,5–6,0
По типу секреции:	
Ig A	6
Ig G	19
Б. Б-Джонса	2
не секретирующая	5
По стадии заболевания (Durie & Salmon)	
1 ст.	0
2 ст.	23
3 ст.	9

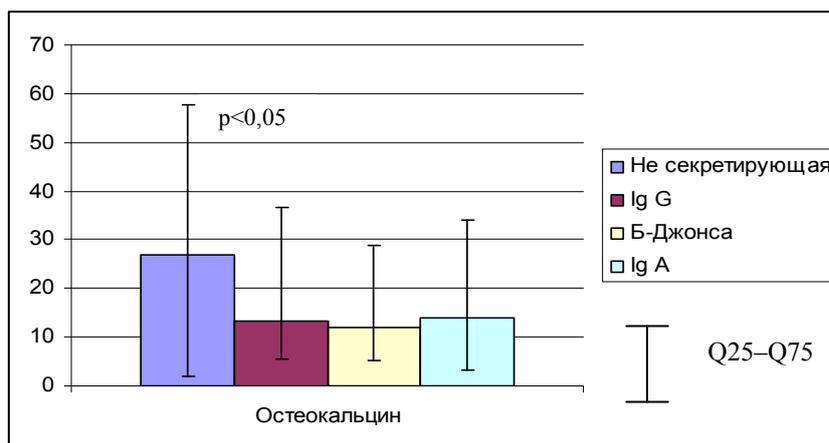


Рисунок 1 — Уровень остеокальцина при различных вариантах ММ

Таблица 2 — Лабораторные показатели маркеров костного метаболизма в зависимости от денситометрических показателей

Маркер	Группа пациентов с остеопорозом (Т-критерий <math>< -2,5</math>), n = 5, Me (Q25;Q75)	Группа пациентов с нормальными значениями МПК (Т-критерий <math>> -2,5</math>), n = 25, Me (Q25;Q75)	P	Лабораторные нормы показателя
Остеокальцин, ng/ml	26,6 (13,9; 27,4)	15,5 (8,5; 22,4)	0,283	2–7
Паратгормон, pg/ml	41,3 (28,9; 49,7)	48,4 (29,3; 71,1)	0,760	10,7–77,3

Также выполнено определение маркеров костного метаболизма в зависимости от наличия переломов у больных ММ (таблица 3).

Учитывая, что наличие остеопороза может служить причиной патологических переломов у больных с ММ, была определена частота пе-

реломов в группах пациентов в зависимости от наличия остеопороза (таблица 4).

Достигнутый уровень значимости для критерия Фишера-Ирвина составил выше уровня значимости, что позволяет принять нулевую гипотезу о равенстве в группах.

Таблица 3 — Лабораторные показатели остеокальцина и паратгормона в зависимости от наличия в анамнезе переломов

Маркер	Группа пациентов с переломами в анамнезе, n = 9 Me (Q25;Q75)	Группа пациентов без переломов в анамнезе, n = 23 Me (Q25;Q75)	P	Лабораторные нормы показателя
Остеокальцин, ng/ml	10,8 (7,3; 16,3)	18,8 (9,9; 26,6)	0,128	2–7
Паратгормон, pg/ml	51,5 (29,2; 112,4)	40,3 (29,2; 69,9)	0,453	10,7–77,3

Таблица 4 — Оценка частоты развития переломов в группах пациентов в зависимости от наличия остеопороза

Поясничный отдел позвоночника	Количество пациентов с переломами	Количество пациентов без переломов
Пациенты с остеопорозом	2	3
Пациенты без остеопороза	7	20

p = 0,604

ШБК	Количество пациентов с переломами	Количество пациентов без переломов
Пациенты с остеопорозом	2	2
Пациенты без остеопороза	7	21

p = 0,557

### Выводы

1. У пациентов с ММ наличие переломов не ассоциировано со степенью нарушения минеральной плотности костной ткани.

2. Высокие уровни остеокальцина при ММ могут свидетельствовать о высоком уровне костного метаболизма на разных стадиях развития основного заболевания.

3. В группе пациентов с остеопорозом, а также с переломами костей периферического скелета и позвоночника в анамнезе достоверных различий по уровням остеокальцина и паратгормона получено не было. Таким образом, применение данных маркеров в оценке риска развития патологических переломов не информативно.

4. Достоверных различий выраженности остеопороза и частоты развития переломов у

пациентов с ММ, получавших различные варианты терапии, стандартная химиотерапия и ВХТ с ауто-ТГСК, не получено.

5. Больные с ММ должны получать цикловое длительное (не менее 2 лет) профилактическое лечение бисфосфонатами (в настоящее время доступен отечественный препарат золедроновой кислоты) для предупреждения патологических переломов вне зависимости от наличия или отсутствия остеопороза.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Raj, N. Introduction the evolving role of biphosphonate therapy in multiple myeloma/ N. Raj, K C. Anderson // Blood. — 2000. — Vol. 109. — P. 381–383.

2. Ostioblast stimulation in multiple myeloma lacking lytic bone lesions/ R. bataille [et al.] // Br J Hemotol. — 1990. — Vol. 56. — P. 484–487.

Поступила 07.09.2009

УДК [575.224.2+571.1]:618.19-006.04(476.2)-071

## ОЦЕНКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ ТЕСТИРОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК ИЗ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

А. Е. Силин<sup>1</sup>, В. Н. Мартинков<sup>1</sup>, Д. Б. Родько<sup>1</sup>,  
Э. А. Надыров<sup>1</sup>, С. М. Мартыненко<sup>2</sup>, И. Б. Тропашко<sup>2</sup>

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

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

Проведенная работа дала возможность впервые описать наследственно обусловленные случаи РМЖ в Гомельском регионе Беларуси, определив спектр и частоты встречаемости наиболее значимых генетических факторов, лежащих в основе данной патологии.

В результате молекулярно-генетического исследования 667 первичных случаев РМЖ показано, что из восьми распространенных в Восточной Европе мутаций генов BRCA1/2 в Гомельском регионе Беларуси с различными частотами встречаются 5 мутаций — 185delAG, 300T>G, 4153delA, 5382insC и 6174delT. Мутации 2274insA, 3819del5 и 3875del4 в изученной группе отсутствовали. Преобладающей в изучаемом регионе является мутация 5382insC, доля которой составила 80% от всех выявленных мутаций. Суммарная частота мутаций в не-селектированной выборке с учетом стандартизованных показателей возрастной структуры составила 7,9 %.

Установлено, что наиболее значимым критерием с точки зрения оценки вероятности наличия в генотипе мутаций BRCA1/2 является семейный анамнез. В объединенной подгруппе пациенток с каким-либо из основных признаков семейного рака и их сочетаний доля мутаций составила 24,4 %.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, наследственная предрасположенность, генетическое тестирование, BRCA1/2.

## ESTIMATION OF GENETIC PREDISPOSITION TO BREAST CANCER BY TESTING OF MOST FREQUENT MUTATIONS OF BRCA1 AND BRCA2 GENES IN GROUP OF PATIENTS FROM GOMEL REGION OF BELARUS

A. E. Silin<sup>1</sup>, V. N. Martinkov<sup>1</sup>, D. B. Rodjko<sup>1</sup>,  
E. A. Nadyrov<sup>1</sup>, S. M. Martynenko<sup>2</sup>, I. B. Tropashko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary

The work that has been carried out describes for the first time the hereditary caused breast cancer cases in Gomel region of Belarus, having defined a spectrum and frequencies of the most significant genetic factors underlying the given pathology.

After the molecular-genetic testing of 667 primary breast cancer cases it was shown that out of eight BRCA1/2 gene mutations that are widely spread in Eastern Europe there are only five ones in Gomel region of Belarus with various frequencies — 185delAG, 300T>G, 4153delA, 5382insC and 6174delT. The 2274insA, 3819del5 and 3875del4 mutations were not found in the studied group. The 5382insC mutation was found to be the predominant one, which has made 80 % of all the detected mutations. Total mutation frequency in nonselective sampling taking into consideration the standardized indicators of age structure has made 7,9 %.

It was found out, that family anamnesis is the most significant criterion from the point of view of probability estimation of BRCA1/2 mutations in genotype. In the united subgroup of patients with any of the basic signs of family cancer and their combinations, the share of mutations has made 24,4 %.

**Key words:** breast cancer, genetic predisposition, genetic testing, BRCA1/2.

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и одной из ведущих причин смерти от рака среди женщин. Ежегодно во всем мире фиксируется около 1 млн. новых случаев РМЖ. В Беларуси данная патология составляет более 17 % от общего числа онкологических заболеваний, регистрируемых у женщин. Среди факторов, определяющих развитие рака молочной железы, особое место занимает генетическая предрасположенность. Одним из значительных достижений в области изучения наследственной предрасположенности к РМЖ явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2 (BRCA1/2), герминальные мутации которых определяют высокую степень риска возникновения РМЖ.

Мутации гена BRCA1 определяют до 87 % риска развития РМЖ в возрасте до 70 лет и 50 % в возрасте до 50 лет [1]. Риск развития рака яичников (РЯ) при этом достигает 44 % [2]. Мутации гена BRCA2 определяют до 35 % пожизненного риска развития РМЖ [3].

В зависимости от географического местоположения и этнического состава популяции

частота мутаций BRCA1/2 колеблется от 0,5 до 15 % в группе пациенток с первичными случаями РМЖ. С момента открытия клинической значимости мутаций генов BRCA1 и BRCA2 проведено большое количество исследований во многих странах мира. Показано, что встречаемость мутаций значимо выше в группах пациенток с признаками семейного РМЖ — ранний возраст манифестации, первичномножественное проявление, наличие в семейном анамнезе 2 и более случаев РМЖ и (или) РЯ. Кроме этого, выявлена повышенная частота герминальных мутаций в некоторых этнических группах. Так, например, в этнической подгруппе евреев-ашкенази (евреи-выходцы из Восточной Европы) в общей популяции суммарная частота двух мутаций 185delAG, 5382insC гена BRCA1 и одной мутации 6174delT гена BRCA2 достигает 2 %, что свидетельствует о ярко выраженном «эффекте основателя» [4, 5]. Среди славянского населения на восточно-европейской территории и в Сибири преобладающей является мутация 5382insC, в то время как в северо-западной Европе она встречается крайне редко [6–10].

Таким образом, для организации генетического консультирования в части выявления наследственной предрасположенности к РМЖ, обусловленной мутациями генов BRCA1/2, необходимо учитывать особенности географического, этнического распространения мутаций и их преобладания в группах с признаками семейного РМЖ.

По результатам различных исследований для восточно-европейских популяций выявлен характерный спектр мутаций генов BRCA1 и BRCA2. К наиболее часто выявляемым мутациям относятся 185delAG, 2274insA, 4153delA, 3819del5, 3875del4, 5382insC и 300T>G, которые локализованы в пределах гена BRCA1 и 6174delT — в гене BRCA2. Однако спектр и частоты встречаемости данных мутаций варьируют в зависимости от исследуемого региона и изучаемой группы.

**Целью** данной работы является оценка частот встречаемости наиболее значимых для восточно-европейской популяции мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток с первичными случаями РМЖ, проживающих в Гомельском регионе Беларуси.

#### **Материал и метод**

Группа исследования сформирована из пациенток с первичными случаями РМЖ без учета каких-либо признаков семейного рака или отношения к этнической подгруппе евреев-ашкенази. В нее на добровольных началах после подписания формы информированного согласия вошли 667 пациенток с установленным диагнозом РМЖ, которые в период 2004–2009 гг. проходили лечение в учреждении «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Включение женщин в исследование и взятие у них биологического материала для молекулярно-генетического анализа происходило только после получения их письменного информированного согласия в соответствии со специальной формой, утвержденной Комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Сбор первичной информации осуществлял врач-онколог по специально разработанной анкете. Каждой пациентке, согласившейся принять участие в исследовании, было предложено ответить на ряд вопросов, касающихся выяснения семейной истории заболевания и национальной принадлежности. Осуществлялся также сбор клинической информации.

Материалом для генетического анализа служила венозная кровь, забор которой производили у пациентов в объеме 1 мл. Кровь помещали в центрифужную пробирку 1,5 мл, содержащую 100 мкл 0,5 М ЭДТА (финальная концентрация 50 мМ). Хранение образцов крови до выделения ДНК производилось в холодильной камере при 2–4°C.

Выделение и очистка препаратов ДНК осуществлялась с использованием готовых наборов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) и «ДНК-сорб-В» (ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии», РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Выбор тестируемых мутаций основывался на литературных данных, из которых следует, что в странах Восточной Европы (Польша, Чехия, Латвия, ряд регионов России) по результатам анализа большого количества различных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 выявлено преобладание нескольких мутаций. К их числу относятся семь мутаций, локализованных в гене BRCA1 — 185delAG (экзон 2), 300 T>G (экзон 5), 2274insA (экзон 11G), 3819del5 (экзон 11O), 3875del4 (экзон 11O), 4153delA (экзон 11P) и 5382insC (экзон 20) и одна в гене BRCA2 — 6174delT (экзон 11) [11–13, 6–10]. Тестирование этих мутаций и легло в основу нашего исследования.

Молекулярно-генетический анализ всех мутаций, кроме 300 T>G, осуществлялся методом гетеродуплексного анализа с использованием ПЦР. Для проведения ПЦР использовали два специфических праймера (Forward и Revers), фланкирующих анализируемый фрагмент ДНК, внутри которого локализована искомая мутация. Основные характеристики использованных в работе праймеров представлены в таблице 1.

Мутация 300T>G тестировалась посредством анализа длины рестрикционных фрагментов RFLP-PCR. Для этого на первом этапе осуществлялась ПЦР со специфическими праймерами, а на втором этапе ампликоны подвергали рестрикции ферментом-рестриктазой *Ava*II (Fermentas). Данная мутация формирует специфический для этого фермента сайт рестрикции.

В качестве положительного контроля использованы образцы ДНК гетерозиготных носителей искомых мутаций, полученные от М. Ю. Мандельштама (Лаборатория биохимической генетики отдела молекулярной генетики Института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия).

ПЦР осуществляли с использованием GeneAmp 2400 PCR System (Perkin-Elmer). Смесь реагентов для проведения одной реакции в объеме 25 мкл формировалась следующим образом: 2,5 мкл 10×Hot Start ПЦР буфер (200 мМ Трис-НСl pH 8,3, 200 мМ KCl, 50 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 1 мкл 10 мМ смеси dNTP, 0,1 мкл каждого 100 мкМ праймера, 3,5 мкл 25 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1 мкл Hot Start Taq-полимеразы (5 ед./мкл), 1 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл.

При каждом проведении ПЦР использовался также отрицательный контроль, т. е. в одну из пробирок помещалась полная смесь реагентов для ПЦР, но не вносился образец ДНК.

Таблица 1 — Список олигонуклеотидных праймеров для амплификации анализируемых экзонов BRCA1 и BRCA2

Ген, экзон	Тестируемая мутация	Название праймера	Нуклеотидная последовательность, 5'-3'	Размер фрагмента
BRCA1 Экзон 2	185delAG	185-F	GAAGTTGTCATTTTATAAACCTTT	258 п.н.
		185-R	TGCTTTTCTTCCCTAGTATGT	
BRCA1 Экзон 5	300T>G	5-F	CTCTTAAGGGCAGTTGTGAG	200 п.н.
		5-R	TTCTACTGTGGTTGCTTCC	
BRCA1 Экзон 11G	2274insA	11G-F	GCAACTGGAGCCAAGAAGAGTAAC	319 п.н.
		11G-R	CCTGAGTGCCATAATCAGTACCAGG	
BRCA1 Экзон 11O	3819del5 3875del4	11O-F	GAGTCCTAGCCCTTTCACCCATAC	289 п.н.
		11O-R	GTGATGTTTCTGAGATGCCTTTG	
BRCA1 Экзон 11P	4153delA	11P-F	AAAGCCAGGGAGTTGGTCTGAG	188 п.н.
		11P-R	GTGCTCCCAAAAAGCATAAA	
BRCA1 Экзон 20	5382insC	5382-F	ATATGACGTGTCTGCTCCAC	257 п.н.
		5382-R	AGTCTTACAAAATGAAGCGG	
BRCA2 Экзон 11	6174delT	6174-F	CACCTTGTGATGTTAGTTTGGGA	201 п.н.
		6174-R	TGAAAAGACTTGCTTGGTACT	

Амплификацию фрагмента экзона 20 BRCA1 (мутация 5382insC) проводили по следующей программе: начальная денатурация — 4 мин при 94°C, затем 10 циклов 10-секундной денатурации при 92°C, отжиг — 20 сек при 68°C и элонгация 20 сек при 72°C при уменьшении температуры отжига на 1,5°C в каждом последующем цикле. Следующие 30 циклов — 10 сек денатурация при 94°C, 30 сек отжиг при 57°C и 30 сек элонгация при 72°C. В завершении — финальная элонгация 5 мин при 72°C и охлаждение до 4°C.

Программа для амплификации фрагментов экзона 2 BRCA1 (мутация 185delAG) и 11 BRCA2 (мутация 6174delT) выглядела следующим образом: начальная денатурация — 4 мин при 94°C, затем 35 циклов — 10 сек денатурация при 94°C, 30 сек отжиг при 59°C и 30 сек элонгация при 72°C. В завершении — финальная элонгация 5 мин при 72°C и охлаждение до 4°C.

Амплификацию трех фрагментов экзона 11 BRCA1 (мутации 3819del5, 3875del4, 2274insA и 4153delA) проводили по следующей программе: начальная денатурация — 4 мин при 94°C, затем 35 циклов — 10 сек денатурация при 94°C, 30 сек отжиг при 55°C и 30 сек элонгация при 72°C. В завершении — финальная элонгация 5 мин при 72°C и охлаждение до 4°C.

Амплификацию фрагмента экзона 5 BRCA1 (мутация 300T>G) осуществляли по следующей программе: начальная денатурация — 4 мин при 94°C, затем 35 циклов — 10 сек денатурация при 94°C, 30 сек отжиг при 60°C и 30 сек элонгация при 72°C. В завершении — финальная элонгация 5 мин при 72°C и охлаждение до 4°C. Последующая рестрикция ампликонов осуществлялась посредством фермента-рестриктазы *AvaII*, входящей в набор *FastDigest AvaII* (Eco47I) (Fermentas). Рестрикцию проводили 5 мин при температуре 37°C в соответствии с прилагаемой инструкцией.

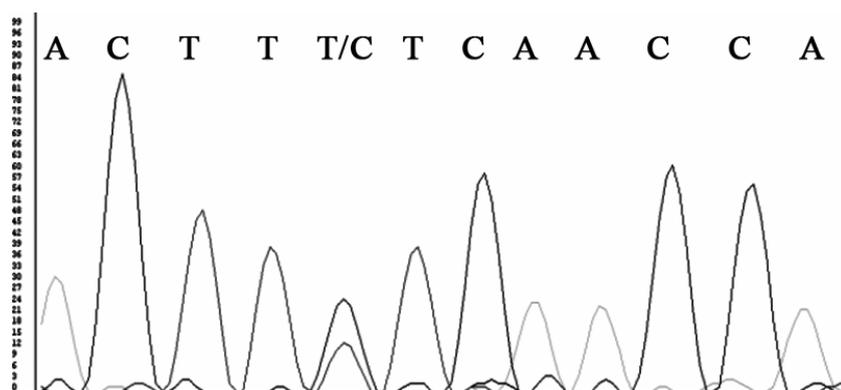
Электрофорез и окраску гелей проводили в специальной электрофоретической системе MultiphorII (GE). В работе применялись 12 % полиакриламидные неденатурирующие гели толщиной 1 мм. Окраска осуществлялась с использованием нитрата серебра. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «50pb DNA Step Ladder» (Promega), масса которых составляла 50–800 пар нуклеотидов с шагом в 50 п.н.

Факты выявленных мутаций выборочно подтверждались секвенированием с использованием прибора ABI Prism 310 Genetic Analyzer.

#### Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетический анализ 667 образцов ДНК выявил 75 случаев герминальных мутаций генов BRCA1 и BRCA2, что составляет  $11,2 \pm 1,2$  % от всех проанализированных случаев РМЖ. При этом в 60 случаях обнаружена мутация 5382insC ( $9,0 \pm 1,1$  %). В 5 случаях обнаружена мутация 185delAG ( $0,8 \pm 0,3$  %). По 4 случая РМЖ сопровождали мутации 4153delA и 300T>G ( $0,6 \pm 0,3$  % для каждой из мутаций), а в 2 случаях — 6174delT ( $0,3 \pm 0,2$  %). Остальные анализируемые мутации в исследуемой выборке отсутствовали. Доля преобладающей мутации 5382insC составила 80 % от всех выявленных мутаций.

Кроме вышперечисленных мутаций, при анализе 5 экзона гена BRCA1 в одном образце ДНК на электрофореграмме сформировалась характерная гетеродуплексная структура. В результате секвенирования данного образца выявлена мутация, приводящая к замене цитозина на тимин в положении 273 (рисунок 1). В базе данных BIC (The Breast Cancer Information Core Database) эта мутация обозначена как 273C>T (L52F). В связи с отсутствием в настоящее время информации о клинической значимости данной мутации она не учитывалась в дальнейшем анализе.

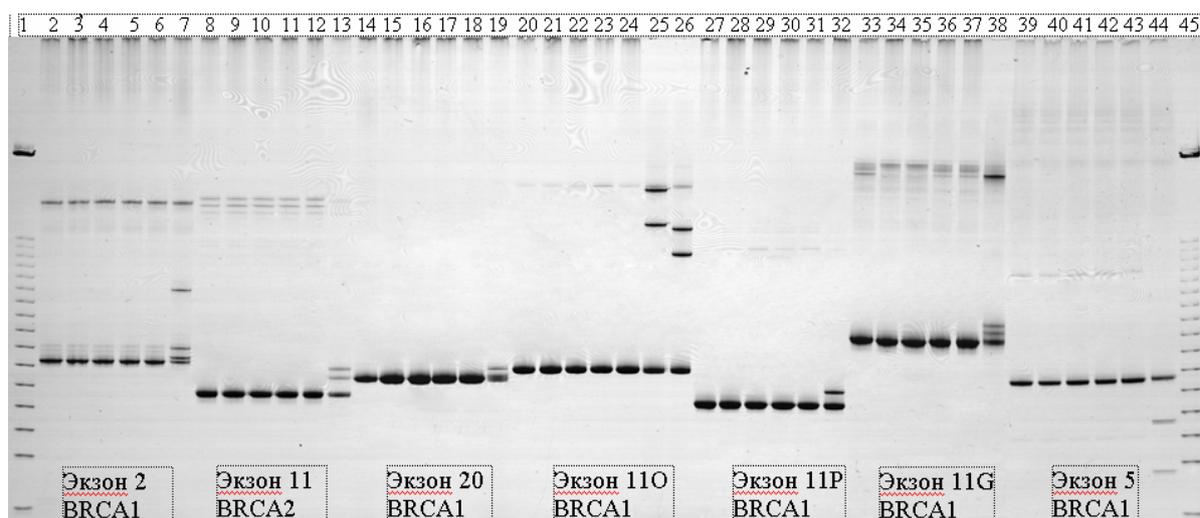


**Рисунок 1** — Результаты секвенирования фрагмента 5 экзона гена BRCA1 в образце ДНК, содержащем мутацию 273C>T

Примеры электрофоретической детекции 8 анализируемых мутаций представлены на рисунке 2.

Сопоставляя полученные нами данные с результатами других исследований по неселективированным группам пациенток с РМЖ из раз-

личных географических регионов мира, следует отметить заметное превышение суммарной частоты выявленных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в изучаемой выборке Гомельского региона, которая в других популяциях обычно составляет 3–6 %.



**Рисунок 2** — Результаты электрофоретического фракционирования амплифицированных фрагментов в 12 % неденатурирующем полиакриламидном геле

Дорожки 1 и 45 — маркер молекулярной веса; дорожки 2–6, 8–12, 14–18, 20–24, 27–31, 33–37, 39–43 — ампликоны анализируемых экзонов BRCA1 и BRCA2 без мутации; дорожка 7 — ампликон с мутацией 185delAG; дорожка 13 — ампликон с мутацией 6174delT; дорожка 19 — ампликон с мутацией 5382insC; дорожка 25 — ампликон с мутацией 3819del5; дорожка 26 — ампликон с мутацией 3875del4; дорожка 32 — ампликон с мутацией 4153delA; дорожка 38 — ампликон с мутацией 2274insA; дорожка 44 — ампликон с мутацией 300T>G

Одним из объяснений высокой частоты мутаций может быть непропорциональная представленность в исследовании возрастных групп, характерных для случаев РМЖ в Беларуси. Для получения стандартизованного показателя суммарной частоты мутаций был проведен сравнительный анализ возрастных структур выборки данного исследования и Республики Беларусь в целом. В расчете использованы все случаи РМЖ в Беларуси за период 1997–2007 гг. Ре-

зультаты проведенного сравнения представлены на рисунке 3.

На нем хорошо видно, что группа исследования оказалась смещенной в сторону относительно молодых возрастов. В этой ситуации можно ожидать повышенную частоту мутаций BRCA1/2, поскольку для клинически неблагоприятных генотипов данных генов характерен более ранний возраст манифестации.

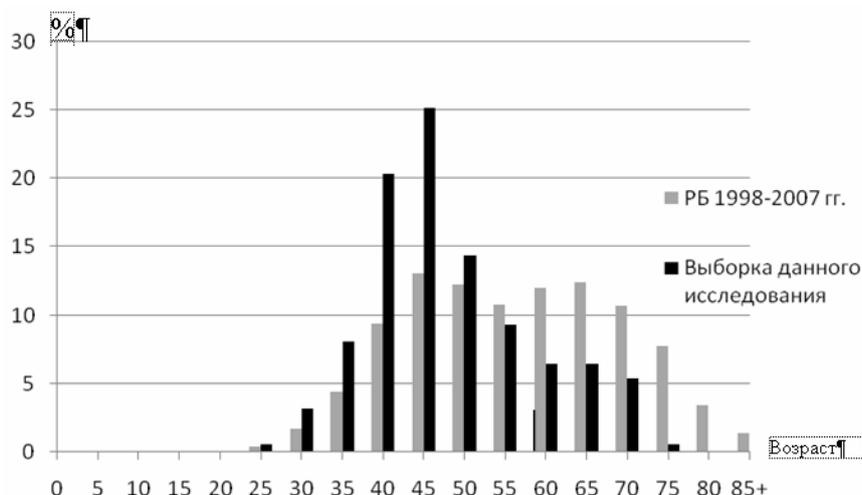


Рисунок 3 — Сравнение возрастных структур заболевших женщин в исследуемой группе и Республике Беларусь (расчет по всем случаям РМЖ за период 1997–2007 гг.)

Стандартизованный показатель суммарной частоты выявленных мутаций, который был рассчитан с учетом различий в сравниваемых возрастных структурах, существенно снизился и составил 7,9 %. Выявленная нами суммарная частота мутаций в целом соответствует полученной ранее для белорусской популяции, где она по результатам тестирования трех мутаций BRCA1/2 (5382insC, 300T>G и 6174delT) в неселектированной группе пациенток с РМЖ была равна 6% [14].

Таким образом, проведенное исследование установило, что около 8 % первичных случаев РМЖ в Гомельской области сопряжены с присутствием в генотипах пациенток 5 различных клинически значимых мутаций генов BRCA1 и BRCA2.

Важной с точки зрения генетического консультирования является информация о частотах мутаций генов BRCA1/2, которые можно ожидать у пациенток с каким-либо одним или несколькими признаками семейного рака, а также принадлежности к этнической подгруппе евреев-ашкенази. Эта информация с учетом региональных особенностей позволит более эффективно формировать группы с повышенной вероятностью присутствия клинически неблагоприятных генотипов BRCA1/2 для последующего молекулярно-генетического анализа.

Нами проведен сравнительный анализ частот встречаемости выявленных мутаций в подгруппах пациенток, сформированных в пределах неселектированной группы исследования с учетом основных признаков семейного рака и принадлежности к этнической подгруппе евреев-ашкенази, различных комбинаций признаков, а также без таких признаков. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 2.

На основании данных таблицы 2 можно сделать заключение, что наиболее значимым

критерием высокого риска наличия в генотипе мутаций генов BRCA1/2 является семейная история заболевания. Среди подгрупп, сформированных с учетом только одного критерия семейного рака, доля пациентов с мутациями в подгруппе с отягощенным семейным анамнезом составила 26,4 %, в то время как в подгруппах с ранней манифестацией и первичномножественным проявлением она равнялась 19,4 и 15,8 % соответственно.

Примечательной является высокая частота выявленных мутаций в подгруппах с двумя различными признаками семейного рака. Так, например, в подгруппе «Ранний возраст манифестации+Первичномножественное проявление» доля пациенток с мутациями достигает 45,5 %. Наиболее высокая частота мутаций выявлена в подгруппе с тремя признаками семейного рака. В то же время крайне малая численность данной подгруппы не позволяет сделать окончательные выводы.

В исследовании приняли участие также пациентки, которые в результате анкетного опроса признали себя лицами еврейской национальности. Среди этой подгруппы из шести пациенток выявлены две различные мутации (33,3 %).

В объединенной подгруппе пациенток, сформированной с учетом наличия любого из признаков семейного рака, их сочетаний и (или) отношения к этнической подгруппе евреев-ашкенази, доля выявленных мутаций генов BRCA1/2 составила 24,4 %.

Обращает на себя внимание достаточно большое количество выявленных мутаций в подгруппе без какого-либо из рассматриваемых признаков. В пределах этой группы, насчитывающей 429 пациенток, выявлено 17 случаев наличия в генотипе клинически значимых мутаций гена BRCA1, что составляет более 23 % от

всех выявленных в исследовании мутаций. Доля BRCA-положительных пациенток в этой подгруппе составила 4 %. Столь высокие значения частот мутаций в подгруппе, которая может рассматриваться как группа спорадических случаев РМЖ, очевидно, отражает определенную неточность в формировании подгрупп на основе результатов анкетирования. Особенно это касается сбора информации о семейном анамнезе. Общеизвестным является факт пониженной достоверности информации о семейной истории заболевания, полученной в результате опроса паци-

ентов. Пробанд может не знать родственников, перенесших заболевание по причине их ранней смерти и (или) потери информации [15]. Также может быть искажена или отсутствовать информация о локализации рака. Трудности выяснения семейной истории существуют по отцовской линии родства, поскольку обычно в этом случае РМЖ или РЯ прослеживается у более отдаленных родственников. В любом случае этот факт следует учитывать при организации работ по выявлению лиц, имеющих наследственную предрасположенность к РМЖ.

Таблица 2 — Сравнительный анализ частот мутаций в различных подгруппах

Группы	К-во пациентов	Выявленные мутации					Всего	Суммарная частота мутаций в группе, %
		5382 insC	185d eAG	4153 delA	300T >G	6174 delT		
Неселектированная группа исследования	667	60	5	4	4	2	75	11,2%
Ранний возраст манифестации ( $\leq 40$ лет), включая другие признаки	91	17	2	1	3	0	23	25,3%
Ранний возраст манифестации ( $\leq 40$ лет) с исключением других признаков	67	8	2	1	2	0	13	19,4%
Манифестация в возрасте $> 40$ лет, включая другие признаки	576	43	3	3	1	2	52	9,0%
Семейный анамнез (один и более случаев РМЖ и (или) РЯ), включая другие признаки	122	33	0	0	1	1	35	28,7%
Семейный анамнез (один и более случаев РМЖ и (или) РЯ) с исключением других признаков	87	22	0	0	1	0	23	26,4%
Без семейной истории заболевания, включая другие признаки	545	27	5	4	3	1	40	7,3%
Первичномножественное проявление, включая другие признаки	67	11	3	0	1	1	16	23,9%
Первичномножественное проявление с исключением других признаков	38	3	3	0	0	0	6	15,8%
Без первичномножественного проявления, включая другие признаки	600	49	2	4	3	1	59	9,8%
Ранний возраст манифестации + Семейный анамнез	17	7	0	0	0	0	7	41,2%
Ранний возраст манифестации + Первичномножественное проявление	11	4	0	0	1	0	5	45,5%
Первичномножественное проявление + Семейный анамнез	22	6	0	0	0	1	7	31,8%
Три признака семейного рака	4	2	0	0	0	0	2	50,0%
Отношение к этнической подгруппе евреев-ашкенази	6	1	0	0	0	1	2	33,3%
Какой-либо один из признаков семейного рака (и их сочетание) или отношения к этнической подгруппе евреев-ашкенази	238	46	5	1	4	2	58	24,4%
Отсутствие каких-либо признаков семейного рака и отношения к этнической подгруппе евреев-ашкенази	429	14	0	3	0	0	17	4,0%

### Заключение

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования 667 первичных случаев РМЖ показано, что из восьми распространенных в Восточной Европе мутаций генов BRCA1/2 в Гомельском регионе Беларуси

с различными частотами встречаются 5 мутаций — 185delAG, 300T>G, 4153delA, 5382insC и 6174delT. Мутации 2274insA, 3819del5 и 3875del4 в изученной группе отсутствовали. Преобладающей в изучаемом регионе является мутация 5382insC, доля которой составила 80 %

от всех выявленных мутаций. Суммарная частота мутаций в неселектированной выборке с учетом стандартизованных показателей возрастной структуры составила 7,9 %.

Установлено, что наиболее значимым критерием с точки зрения оценки вероятности наличия в генотипе мутаций BRCA1/2 является семейный анамнез. У лиц с двумя и тремя различными признаками семейного рака частоты мутаций значительно выше, чем у пациенток с каким-либо одним из признаков. В объединенной подгруппе пациенток с каким-либо из основных признаков семейного рака и их сочетаний доля мутаций составила 24,4 %.

Проведенная работа дала возможность впервые описать наследственно обусловленные случаи РМЖ в Гомельском регионе Беларуси, определив спектр и частоты встречаемости наиболее значимых генетических факторов, лежащих в основе данной патологии.

Полученные данные могут быть использованы для организации работ по наполнению «Республиканского регистра лиц, имеющих наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям, и их родственников» в рамках деятельности областных кабинетов онкогенетического консультирования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РБ №1018 от 27.12.2007 г.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией эпидемиологии научного отдела ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» Мясякину В. Б. за помощь при расчете стандартизованного показателя суммарной частоты выявленных мутаций.

Работа выполнена в рамках Государственной комплексной программы научных исследований «Современные клеточные молекулярно-генетические технологии в медицине; новые подходы к регуляции, коррекции (реабилитации) и профилактике патологических состояний человека» (договоры № 14/06-ФИ и №17/09-ФИ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford [et al.] // *Am J Hum Genet.* — 1998. — № 62. — P. 676–689.
2. Wjittmore, A. Prerelence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three US population-based case-control studies of ovarian cancer / A. Wjittmore, G. Gong, J. Itnyre // *Am J Hum Genet.* — 1997. — № 60. — P. 496–504.
3. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer / F. J. Couch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — № 336. — P. 1409–1415.
4. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi jews / J. Struewing [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* — 1997. — Vol. 336, № 20. — P. 1401–1408.
5. Slatkin, M. A Population-Genetic Test of Founder Effects and Implications for Ashkenazi Jewish Diseases / M. Slatkin // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75. — P. 282–293.
6. Frequently Occurring Germ-Line Mutations of the BRCA1 Gene in Ovarian Cancer Families from Russia / S. Gayther [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — № 60. — P. 1239–1242.
7. Поиск часто встречающихся мутаций в генах предрасположенности к раку молочной железы / М. Ю. Мандельштам [и др.] // *Генетика.* — 2001. — Т. 31, № 12. — С. 1681–1686.
8. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга / Н. А. Грудина [и др.] // *Генетика.* — 2005. — Т. 41, № 3. — С. 405–410.
9. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России / А. П. Соколенко [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* — 2008. — Т. 27, № 3. — С. 43–49.
10. BRCA1 and BRCA2 mutation status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age / J. T. Bergthorsson [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2001. — № 38. — P. 361–368.
11. Founder Mutations in the BRCA1 Gene in Polish Families with Breast-Ovarian Cancer / B. Gorski [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — № 66. — P. 1963–1968.
12. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area / P. Pohlreich [et al.] // *Breast Cancer Research.* — 2005. — Vol. 7, № 5. — P. 728–736.
13. Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia / B. Csokay [et al.] // *Hum Mutat.* — 1999. — Vol. 14, № 92.
14. ДНК-диагностика наследственных форм рака молочной железы / Ю. Н. Леонович [и др.] // *Достижения медицинской науки Беларуси.* — 2008. — Вып. XIII. — С. 85–87.
15. Kerber, R. Slattery Comparison of Self-reported and Database-linked Family History of Cancer Data in a Case-Control Study / R. Kerber, M. Slattery // *American Journal of Epidemiology.* — 1997. — Vol. 146, № 3. — P. 244–248.

Поступила 26.07.2009

УДК 616.832-004.2

### ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ ФАКТОРОВ

Ф. В. Багинский<sup>1</sup>, В. Я. Латышева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Изложены результаты исследования зависимости развития и течения рассеянного склероза от плотности радиоактивного загрязнения и величины населенного пункта.

Установлено (с достоверностью 0,68), что в зоне с радиоактивным загрязнением свыше 5 Ки/км<sup>2</sup> наблюдается более тяжелое течение заболевания, выражающееся в преобладании прогрессивных форм.

Показано, что имеется статистически достоверная тенденция повышения тяжести течения заболевания в городах с населением от 10 до 50 тысяч человек.

Ключевые слова: рассеянный склероз, радиоактивное загрязнение.

## MULTIPLE SCLEROSIS CURRENT IN THE GOMEL AREA DEPENDING ON DIFFERENT FACTORS

F. V. Bahinski<sup>1</sup>, V. J. Latysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

Results of research of dependence of development and current of a multiple sclerosis from density of radioactive pollution and size of settlement are stated.

It is established (with reliability 0,68), that in a zone with radioactive pollution from above 5 Кu/км<sup>2</sup> heavier current of disease expressed in prevalence of progredient forms is observed.

It is shown, that there is statistically authentic tendency of increase of weight of current of disease in cities with the population from 10 up to 50 thousand person.

**Key words:** multiple sclerosis, radioactive pollution.

### **Введение**

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой и часто приводящее к быстрой инвалидизации больных.

РС как отдельная нозологическая единица был выделен Жаном Мартеном Шарко в середине 19 века, хотя этим заболеванием люди страдали с глубокой древности [1]. Более 150 лет данная патология усиленно изучается специалистами разных стран, как клиницистами, так и исследователями в области фундаментальных наук. Еще в довоенное время И. И. Карцовник установил, что развитие этого заболевания может быть связано с нейротравмой [1], однако впоследствии эти данные не подтвердились [1]. В послевоенное время при изучении РС использовали различные подходы. Например, В. Д. Тимаков и В. А. Зуев выдвигали идею об инфекционной природе этого заболевания [2, 3]. Эпидемиологические аспекты этого демиелинизирующего заболевания описаны у многих авторов [6, 8].

С начала 70-х годов XX столетия начато подробное изучение иммунологических аспектов возникновения и дальнейшего развития этой патологии [3]. Несмотря на то, что подобное направление разрабатывается уже около 40 лет, возможности его не исчерпаны и исследования в этом направлении продолжают [4, 5, 9–12]. В последние годы появились и успешно развиваются новые направления в исследовании РС. Так, ряд иностранных и отечественных ученых с успехом используют методы молекулярной биологии и молекулярной генетики [5, 13]. Наряду с большим числом комплексных исследований появились важные обобщения научных работ по этому заболеванию [1, 6].

В Республике Беларусь заболеваемость РС изучалась В. Я. Латышевой и В. И. Курман [7]. Проведя исследования большого количества

больных из разных регионов, авторы показали общую картину распространения этого заболевания в Республике Беларусь. Были выделены районы, пострадавшие от аварии на Чернобыльской АЭС, причем выявлен определенный рост заболеваемости РС в результате воздействия Чернобыльской катастрофы. При этом из-за переселения людей из загрязненных районов и влияния других факторов опосредованно влияние аварии сказалось и в областях, которые были относительно менее загрязнены радионуклидами.

Несмотря на большой объем научных исследований, проводимых во всем мире, вопросы этиологии, патогенеза и методы лечения РС до настоящего времени остаются нерешенными. В частности, нет окончательного мнения о различных факторах, в том числе и генетических механизмах, влияющих на возникновение и течение РС. В связи с этим представляет интерес продолжение исследований о влиянии радиоактивного загрязнения, зоны проживания, величины населенных пунктов и др. на распространенность РС.

**Целью** настоящей работы явилось изучение зависимости клинических проявлений, тяжести течения заболевания, иммунологической активности во время эксацербации при ремитирующих формах и клинико-лабораторных ухудшениях при прогрессивных формах РС в зависимости от района проживания и величины населенного пункта.

### **Материал и метод исследования**

Материалом исследования явились больные РС, которые проходили лечение в неврологическом отделении Учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в 2007–2008 гг., поступившие из различных районов Гомельской области: из городов областного подчинения (Жлобин, Мозырь, Светлогорск и др.), из относительно небольших районных центров (Ельск, Лельчицы и др.), а также из сельской местности. Всего было обследовано 62 пациента. По полу они распределены следующим образом: мужчин было 15 (24,2 %), женщин —

47 (75,8 %). Средний возраст дебюта заболевания составил  $34,1 \pm 7,9$  года. Во время лечения в неврологическом отделении средний возраст больных был  $40,3 \pm 9$  лет.

Результаты исследований обработаны современными методами математической статистики [14]. При анализе руководствовались системным подходом к изучаемому явлению с использованием методов системного анализа [14, 15]. Учитывая, что тип течения заболевания при РС представляет собой качественную категорию, а при статистическом анализе целесообразно учитывать количественные показатели, нами проведена шифровка показателей, которым присвоены баллы от 1 (ремитирующее течение) до 4 (прогрессирующе-ремитирующее), что рекомен-

дуется при проведении статистического анализа биологических явлений [14, 15].

**Результаты и обсуждение**

Учитывая, что территория Гомельской области в наибольшей степени среди других регионов Беларуси пострадала от аварии на Чернобыльской АЭС, необходимо было рассмотреть влияние уровня радиоактивного загрязнения на заболеваемость и течение РС. Для этого все районы Гомельской области были разделены на условно чистые (до  $5 \text{ Ки/км}^2$ ) и загрязненные, где плотность загрязнения была выше. К последним относятся Брагинский, Наровлянский, Ветковский и др. Определено количество случаев в пределах каждой зоны загрязнения. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Количество больных с разным течением заболевания в радиоактивно загрязненных и относительно чистых зонах Гомельской области

Тип течения заболевания	Статистические показатели, n / %	
	пациенты радиоактивной зоны	пациенты относительно чистой зоны
Ремитирующее	1/1,6	14/22,6
Первично прогрессирующее	0/0	11/17,8
Вторично прогрессирующее	2/3,2	10/16,1
Прогрессирующе-ремитирующее	6/9,7	18/29,0
Всего	9/14,5	53/85,5

Как следует из таблицы 1, число больных, проживающих на территориях загрязнения радионуклидами, было в 5,9 раза меньше, чем в чистых регионах. Можно полагать, что это было обусловлено переселением людей молодого возраста в чистые регионы. В связи с этим нельзя исключить, что впервые выявленные случаи РС были учтены в этих зонах.

Для более углубленного анализа результатов исследования было проведено вычисление t-критерия Стьюдента, что позволяло выявить наличие различий между чистой и загрязненной зонами (таблица 2).

Согласно данным таблицы 2, установлено, что несмотря на различия типа течения

заболевания на 1 балл между зонами, статистического различия по этому показателю нет. Вычисленный t-критерий Стьюдента показал, что уровень достоверности проведенного анализа лежит в пределах одной сигмы, т. е. равен 0,68. Возможно, здесь сказался определенный недостаток материала по загрязненным зонам. В то же время полученные данные позволяют утверждать, что имеющееся различие нельзя игнорировать, т. к. среднее значение достоверно при высоком уровне значимости, а точность исследования, составляющая в среднем около 10 %, достаточно высока для подобного рода обследований.

Таблица 2 — Статистические показатели типа течения заболевания в зависимости от радиоактивного загрязнения

Зона проживания	Статистические показатели						
	$\bar{X}^*$	$M_x$	$\delta$	S	V	P	N
Радиоактивно-загрязненная	3,44	0,32	0,96	0,91	37,5	9,4	9
Чистая	2,60	0,165	1,20	1,45	46,2	11,5	53

Примечание:  $\bar{X}$  — среднее значение;  $M_x$  — ошибка среднего значения;  $\delta$  — среднеквадратическое отклонение; S — дисперсия; V — коэффициент вариации; P — точность исследования; N — число наблюдений

Получены также данные о влиянии величины населенного пункта на течение РС. Экспериментальный материал был разделен на три группы: населенные пункты с количеством жителей до 10 тыс. (малые), от 10 до 50 тыс. человек

(средние) и свыше 50 тыс. (большие). При этом из числа малых и средних населенных пунктов исключены те, которые попадают в зону, отнесенную к радиоактивно загрязненной, т. е. исследование провели для относительно чистых

территорий Гомельской области. Распределение больных по тяжести течения в пределах групп населенных пунктов представлено в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что в больших городах преобладало число случаев с ремитирующим течением (7 случаев), в средних населенных пунктах — с прогрессивно-ремитирующим (10 случаев), а в малых — с вторично прогрессивным (5 случаев). Наибольшее число больных с РС было в городах со средним числом жителей (18 человек).

Таким образом, можно утверждать, что число случаев с различным течением РС во всех на-

селенных пунктах в относительно чистой зоне разнится на 4.

Вычисленный t-критерий Стьюдента показал, что его величина менее 2, то есть разница относительно не существенна. Несколько более тяжелое течение болезни наблюдалось в населенных пунктах со средним числом жителей, но достоверность этой разницы лежит в пределах 0,5–0,6 (таблица 4).

Анализируя данные таблицы, можно утверждать, что статистически значимого различия между данными типа течения РС и величиной населенного пункта не установлено.

Таблица 3 — Распределение больных с разным типом течения в зависимости от величины населенного пункта

Тип течения заболевания	Число случаев РС в зависимости от величины населенного пункта		
	большие	средние	малые
Ремитирующее	7	3	4
Первично прогрессивное	5	3	2
Вторично прогрессивное	4	2	5
Прогрессивно-ремитирующее	6	10	3
Всего	22	18	14

Таблица 4 — Статистические показатели типа течения заболевания в зависимости от величины населенного пункта

Величина населенных пунктов	Статистические показатели						
	$\bar{X}$	$M_x$	$\delta$	S	V	P	N
Большие	2,4	0,25	1,2	1,44	49,5	12,4	22
Средние	3,0	0,28	1,2	1,4	38,5	9,6	18
Малые	2,5	0,3	1,12	1,25	44,7	11,2	14

### Выводы

Проведенное исследование показало, что в радиоактивно загрязненной зоне наблюдается несколько более тяжелое течение заболевания, хотя достоверность этого показателя невысока: не превышает одной сигмы (0,68). Существенной разницы в течении заболевания в населенных пунктах разной величины, расположенных в относительно чистой от радиоактивного загрязнения зоне, не установлено. Небольшая тенденция повышения тяжести течения РС наблюдается в средних городах с населением от 10 до 50 тыс. человек. Этот факт требует дополнительных исследований и при его подтверждении нуждается в клиническом объяснении.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. И. Завалишин, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
2. Уманский, К. Г. Куда ведут спорные вопросы. Проблемы нейровирусных болезней / К. Г. Уманский. — М.: С-инфо, 1993. — 123 с.
3. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз: развитие представлений об этиологии и патогенезе / И. А. Завалишин // Журн. неврол. и психиатр. — 1996. — № 1. — С. 24–28.
4. Шутов, А. А. Диагностическое значение характера взаимодействия лимфоцитов крови с серотонином в системе *in vivo* при

рассеянном склерозе / А. А. Шутов, О. Н. Невоструева, А. А. Быкова // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — № 4. — С. 39–44.

5. Хулуп, Г. Я. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза: руководство для врачей / Г. Я. Хулуп, Н. Ф. Филиппович. — Мн.: БелМАПО, 2005. — 180 с.

6. Шамова, Т. М. Рассеянный склероз. Оптимизация лечебно-диагностического процесса / Т. М. Шамова. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 188 с.

7. Латышева, В. Я. Заболеваемость рассеянным склерозом в Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Я. Латышева, В. И. Курман // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2002. — № 1. — С. 92–97.

8. Sadovnick, A. D. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview / A. D. Sadovnick, G. C. Ebers // Can J Neurol Sci. — 1993. — Vol. 20. — P. 17–29.

9. An investigation of susceptibility loci in benign, aggressive and primary progressive multiple sclerosis in Northern Irish population / O. M. Gray [et al.] // Mult. Scler. — 2009. — Vol. 15. — P. 299–303.

10. Kuhle, J. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis / J. Kuhle [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 371–378.

11. Franklin, G. M. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy / G. M. Franklin, L. Nelson. // Neurology. — 2003. — Vol. 61, № 12. — P. 1032–1034.

12. Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor  $\alpha$ -chain are excluded from the analysis / L. Michel [et al.] // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 3411–3419.

13. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study / A.H. David [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 851–862.

14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

15. Губанов, В. А. Введение в системный анализ / В. А. Губанов, В. В. Захаров, А. Н. Коваленко. — Л.: ЛГУ, 1988. — 228 с.

Поступила 26.08.2009

УДК 616.12-008.318-036.886-073.96-053.2

## СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ

Т. А. Лашковская, А. А. Карчевский

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

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме этиологии, классификации, патогенезу и основным клиническим проявлениям синдрома удлиненного интервала QT у детей. Даны электрокардиографические критерии диагностики синдрома, особенности синкопальных состояний, возможные пути профилактики жизнеугрожающих аритмий у детей.

**Ключевые слова:** дети, синдром удлиненного интервала QT, синкопе, этиология, классификация, диагностика, профилактика, лечение.

## LONG QT SYNDROM IN CHILDREN

T. A. Lashkovskaja, A. A. Karcheuski

Grodno State Medical University

In the article, there is a survey of modern literature as for problem of etiology, classification, pathogenesis and major clinical manifestations of long QT syndrome in children. The electrocardiographic criteria for diagnosis of the syndrome, features of syncopic states and the possible ways of life-threatening arrhythmias prophylaxis in children are discussed.

**Key words:** children, long QT syndrome, syncope, etiology, classification, classification, diagnostics, prevention, treatment.

В детской кардиологии нарушения ритма являются одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Значительную опасность представляют жизнеугрожающие аритмии, сопровождающиеся высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). На долю ВСС в развитых странах приходится 12–18 % от всех причин смерти и более 50 % от всех случаев сердечной смерти [2]. Нередко аритмия становится первым клиническим симптомом патологического состояния, а ВСС в молодом возрасте в 15–28 % случаев может развиваться у лиц, не имевших ранее каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы [3].

Наиболее высоким риском развития ВСС отличается наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT): симптомокомплекс, включающий увеличение длительности интервала QT на ЭКГ, появление на этом фоне пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа torsades de pointes с возможной трансформацией ее в фибрилляцию желудочков или асистолию, что клинически часто проявляется возникновением синкопальных состояний и внезапной смертью больного [4].

Длительность QT-интервала на ЭКГ суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации в кардиомиоцитах, возникающие вследствие движения электролитов в клетку из внеклеточного пространства и обратно, контролируемого  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ -каналами сарколеммы, энергетическое обеспечение которых осуществляется  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазой.

Выделяют врожденные (наследственные) СУИ QT: Джервелла-Ланге-Нильсена (соче-

тающийся с врожденной глухотой) и Романо-Уорда, а также приобретенные варианты. И те, и другие могут протекать в бессинкопальной и синкопальной формах.

Частота встречаемости наследственного СУИ QT, по данным исследований последних лет, достаточно высока. Известно, что синдром Романо-Уорда выявляется в популяции с частотой 1:10000, а в детском возрасте 1:5000–1:7000 [5]. По данным J. T. Bricker и соавт. [6], СУИ QT с высокой частотой выявляется у лиц, страдающих пароксизмальными состояниями, а у детей с врожденной глухотой — у 0,8 %. При обследовании групп пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями синдром выявлен в 36 % случаев [6].

Этиология синдрома до недавнего времени оставалась до конца не выясненной, хотя обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило рассматривать его как наследственную патологию. Были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена и Романо-Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно [7, 8]. Все эти данные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска генов, ответственных за развитие заболевания.

В течение последних лет, в результате совместных клинических и молекулярно-генетических исследований выявлено, что наследственный СУИ QT может возникать в результате 180 мутаций в 7 идентифицированных генах, расположенных преимущественно на трех хромосомах 7, 11 и 3 (таблица 1), [7, 9, 10].

Таблица 1 — Гены, ответственные за развитие синдрома удлиненного интервала QT (LQT)

Варианты LQT	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQTI)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT3	3p21-24	SCN5A	натриевый канал
LQT4	4q25-q27	Ankyrin B (Ankyrin 2)	ANKRIN-P
LQT5	21q22.1	KCNE1 (min K)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
LQT6	21q22.1	KCNE2(MiRP1)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
LQT7 (синдром Андерсена)	17q23	KCNJ2	$\alpha$ -субъединица калиевого канала

Около 85 % всех генетически подтвержденных случаев СУИ QT вызваны мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: KCNQ1 (около 57 % всех случаев СУИ QT), KCNH2 (около 23 %), KCNE1 (около 4 %) и KCNE2 (около 0,5 %) [9]. Вклад нарушений в гене натриевого канала SCN5A в структуру заболевания составляет около 15 % [9].

Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, в результате взаимодействия  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, кодируемых разными генами [11, 12]. Только в условиях ассоциации  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц возможна полноценная работа калиевого канала, необходимого для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [13, 14].

По данным М. J. Ackerman и соавт. [15], большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от конкретной мутации снижение уровня калиевого тока варьирует. Степень снижения функции калиевого канала зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер [12]. Если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только те каналы, которые не содержат ни одной мутантной субъединицы.

Около 15 % случаев заболевания обусловлено мутациями в гене SCN5A, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала [9]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации, реализующиеся по типу «gain of function» [9]. В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na<sup>+</sup> в клетку при-

водит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости. В связи с тем, что мутации происходят в генах, кодирующих белки ионных каналов, синдром удлиненного интервала QT относят к ионным каналопатиям. Нарушения функционирования ионных каналов при сопутствующих условиях могут облегчить появление ранних или поздних постдеполяризаций и, следовательно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). Однако при поиске мутаций в известных генах генотип удается установить только в 50–70 % семей с данным синдромом, что предполагает существование других генов, ответственных за развитие заболевания [9, 16, 17].

При анализе мутаций в семьях с диагностированным синдромом Романо-Уорда оказалось, что они не ограничены какой-либо одной локализацией, а обнаруживаются в различных местах каждого гена в разных семьях. Таким образом, можно было предположить, что выраженная генетическая гетерогенность и обуславливает выраженную клиническую вариабельность заболевания. Однако для гена KCNQ1 было выявлено несколько «горячих точек» мутаций (специфических позиций внутри гена, для которых выявлены мутации во многих семьях) [13], и была выдвинута гипотеза о том, что одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клинические проявления. Вопреки ожиданиям, уже первые исследования показали, что значительная фенотипическая гетерогенность сохраняется даже при идентичных мутациях, что может быть связано как с различной экспрессивностью гена, модифицирующим влиянием других генов, так и с влиянием других, негенетических факторов [18].

Длительно существующее мнение о том, что приобретенный (лекарственно-индуцированный, вторичный) СУИ QT также следует считать вариантом нарушения функционирования ионных каналов, только вызванным не врожденной мутацией [19], а воздействием экзогенных и эндогенных причин, в настоящее время нуждается в некотором переосмыслении. Недавно проведенные исследования обнаружили генетическую основу приобретенного варианта

СУИ QT [20, 21]. Четко разграничить врожденный и приобретенный варианты не представляется возможным без углубленного генетического обследования, поскольку они имеют ряд общих черт: увеличение дисперсии интервала QT, снижение симпатической активации, изменение морфологии волны T и даже мутации генов, кодирующих белки трансмембранных ионных каналов. Существует мнение, что приобретенный вариант является лишь стертым проявлением врожденного СУИ QT [22].

Одним из основных механизмов, непосредственно предшествующих запуску фатальных аритмий, является так называемая short-long-short (SLS) последовательность («короткий-длинный-короткий»), или феномен «каскада». В основе классической SLS-последовательности лежит чередование внезапного укорочения ритма вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (short), постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия «пируэт». Зачастую пароксизмы носят кратковременный характер, обычно заканчиваются спонтанно и даже могут не ощущаться. Однако имеется тенденция к повторению в ближайшее время аритмических эпизодов, которые могут вызвать обморок и смерть [23].

К причинам приобретенного СУИ QT относят:

1) прием медикаментов: антиаритмических препаратов (прокаинамид, лидокаин, флекаинид, пропафенон, соталол, кордарон, аймалин), сердечно-сосудистых препаратов (кавинтон, адреналин, эфедрин), антигистаминных препаратов (астемизол, терфенадин), антибиотиков и антибактериальных препаратов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, клиндамицин, бактрим, изониазид), трициклических и тетрациклических антидепрессантов (амитриптилин, имипраамид, дезипраамид, доксерпин и др.), нейролептиков (галоперидол, фенотиазины), гастроэнтерологических препаратов (цизаприд), диуретиков (индапамид), антигрибковых препаратов (флюконазол, кетоконазол, интраконазол) и других препаратов (пробукол, папаверин, аденозин);

2) электролитные нарушения: гипокалиемия, гипомagneземия, гипокальциемия;

3) нарушения ритма сердца: полная АВ-блокада, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла;

4) заболевания: миокардиты, кардиомиопатии, застойная сердечная недостаточность, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, феохромоцитома, сахарный диабет, гепатит, болезнь Кона, энцефалиты, интракраниальные и субарахноидальные кровоизлияния, нервная анорексия;

5) другие состояния: низкобелковая или низкокалорийная диета, алкоголизм, голодание.

Особую опасность представляет соединение нескольких факторов риска развития вторичного СУИ QT. Часто сочетанное применение антибиотиков, антигистаминных и антигрибковых препаратов значительно увеличивает риск развития жизнеугрожающих тахикардий. То же относится и к нервной анорексии — заболеванию, при котором на фоне привычной рвоты после приема пищи развиваются дисметаболические изменения в миокарде, нарушения электролитного баланса, ведущие к удлинению интервала QT. Такие больные чаще всего находятся под наблюдением психиатров, нередко получают антидепрессанты. Это может создать реальную угрозу жизни больного [24].

Диагностика синдрома затруднена, поскольку возможны различные клинические варианты течения. Для постановки диагноза СУИ QT P. J. Schwartz [25] предложил применять большие и малые диагностические критерии. СУИ QT диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. К большим критериям автор относит удлинение интервала QT более 440 мс на ЭКГ покоя; синкопе; случаи выявления удлинения интервала QT в семье. Среди малых критериев: врожденная глухота, альтернация зубца T, низкая частота сердечных сокращений и нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков. Удлинение интервала QT на ЭКГ, превышающее более чем на 50 мс нормативные значения для данной частоты сердечных сокращений, независимо от причин, лежащих в основе данного электрокардиографического феномена, общепризнанно считается неблагоприятным признаком, указывающим на электрическую нестабильность миокарда.

Существует балльная система для постановки диагноза СУИ QT (таблица 2).

При наличии суммы баллов 1 и менее — диагноз маловероятен; при 2–3 баллов — средняя вероятность развития СУИ QT; при наличии 4 баллов и более — высокая вероятность диагноза СУИ QT.

Холтеровское мониторирование ЭКГ добавляет еще ряд прогностических и диагностических критериев при обследовании больных с СУИ QT. Значение имеет ригидность суточного (циркадного) ритма сердца, определяемая по снижению циркадного индекса (отношение средней дневной к средней ночной ЧСС) менее 1,2; снижение variability ритма сердца на фоне исходной брадикардии [26].

Для клиницистов помимо выявления синдрома удлиненного интервала QT чрезвычайно важным является установить первичную или вторичную его формы. От этого зависит выбор тактики лечения и прогноз.

Таблица 2 — Диагностические критерии синдрома удлиненного интервала QT (Schwartz P. J., 1993)

Электрокардиографические критерии	Баллы
QTc > 480 мс	3
QTc > 460–470 мс	2
QTc > 450 мс	1
Тахикардия «пируэт»	1
Альтернация зубца Т	1
Двугорбый зубец Т, как минимум в трех отведениях	1
Брадикардия (соответственно возрасту)	0,5
Клинические критерии	
Синкопе, провоцируемые стрессом	2
Синкопе без стресса	1
Врожденная глухота	0,5
Наличие случаев регистрации СУИ QT в семье	1
Наличие случаев внезапной необъяснимой смерти у членов семьи моложе 30 лет	0,5

По данным М. А. Школьниковой [27], проводившей длительное (от 5 до 15 лет) наблюдение и анализ семейной ситуации, установлен ряд клинических закономерностей при СУИ QT. Внезапная смерть в обследованных семьях в основном (68 %) имела место в молодом возрасте (до 35 лет). У детей в отсутствие лечения риск внезапной смерти спустя 3–5 лет после первого приступа потери сознания достигает 32 % и максимален в пубертатном периоде. При этом отмечается более высокий риск внезапной смерти у лиц мужского пола, а именно у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах. Частота клинической смерти у них в 2 раза выше, чем у девочек. Причем абсолютное большинство случаев клинической и внезапной смерти отмечено у мальчиков в период активного полового созревания: в возрасте 11–14 лет [27].

М. А. Школьникова [27] выделяет четыре различных клинических варианта течения синдрома:

- синкопе + удлинение интервала QT (38 %);
- изолированное удлинение интервала QT (40 %);
- синкопе в отсутствие удлинения интервала QT (11 %);
- скрытая форма — «немое», латентное течение синдрома (11 %).

Последний вариант предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС в отсутствие фенотипических проявлений заболевания.

Особенностями синкопальных состояний при СУИ QT являются [24]:

- возникновение на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки (у 40 % пациентов на фоне сильного эмоционального возбуждения, у 50 % — физической нагрузки, у 20 % — интенсивного плавания, у 15 % — во

время пробуждения после ночного сна, у 5 % — как реакция на резкие звуковые раздражители);

- появление в пресинкопальном периоде таких симптомов, как головокружение, общая внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, ощущение тяжести за грудиной, звон в ушах;

— быстрое восстановление сознания и отсутствие анамнестических нарушений в послеприступный период;

- отсутствие у больных изменений личности, типичных для больных эпилепсией.

Р. J. Schwartz и соавт. [17], обобщая свой опыт и данные литературы, указывают на высокий процент смертности (до 73 %) среди пациентов молодого возраста с нелеченными формами врожденного СУИ QT. По данным S. G. Priori и соавт. [28], более половины таких пациентов в отсутствие адекватного лечения умирают до достижения возраста 15 лет. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц молодого возраста, особенно у детей, в момент дебюта аритмии. Летальность при естественном течении СУИ (QT) составляет около 20 % в первый год после первого приступа потери сознания и достигает величины более 50 % к концу пятого года. Известно, что у пациентов, которым адекватно подобрана терапия, риск внезапной смерти снижается до 4 % за такой же период времени [4].

Как профилактическая мера, препаратами первого выбора в терапевтическом лечении, обуславливающими блокаду симпатических влияний на сердце, являются  $\beta$ -блокаторы, положительный эффект которых связан также с уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий. Приблизительно у 80 % пациентов с синдромом

удлиненного интервала QT отмечается симптоматическое облегчение при фармакотерапии [29]. Однако влияние генотипа на эффективность терапии  $\beta$ -блокаторами до наступления эры молекулярно-генетических методов исследования практически не изучалось.

В настоящее время доказано, что риск развития синкопе и ВСС на фоне лечения  $\beta$ -блокаторами в 2,8 раза выше при LQT2 и в 4 раза — при LQT3 по сравнению с LQT1 [29, 30]. Вероятно, для больных, несущих мутации в генах LQT2 и LQT3, кардиопротективный эффект  $\beta$ -блокаторов недостаточен, и в условиях неэффективности фармакотерапии данные больные являются кандидатами для более агрессивного лечения, в том числе имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов. Поэтому у больных с СУИ QT целесообразно проводить ДНК-диагностику [28].

Фармакологическая терапия может быть не только профилактической. У пациентов с LQT3 используется патогенетическая терапия мексилетином или флекаинидом (в низких дозах) вследствие высокой тропности данных препаратов к медленным натриевым каналам, затронутым при данном типе синдрома. Комбинированное использование  $\beta$ -блокаторов с препаратами калия (спиронолактон, хлорид калия) приводит к 24 % укорочению интервала QT у пациентов с LQT2 и LQT6 [29]. Кроме того, наблюдается снижение выраженности характерных для LQT2 нарушений морфологии зубца T.

20 % больных с СУИ QT резистентны к терапии максимально допустимыми дозами  $\beta$ -блокаторов [30]. У части пациентов прием адекватных доз  $\beta$ -блокаторов сопровождается брадиаритмиями вплоть до полной поперечной блокады сердца. По мнению ряда авторов, патогенетически обоснованным является использование и препаратов магния для лечения СУИ QT [27]. Антиаритмическая активность магния обусловлена электрической стабилизацией мембраны кардиомиоцита. Сульфат магния является средством первого выбора при купировании желудочковой тахикардии типа «пируэт».

В настоящее время ведется интенсивный поиск препаратов, способствующих укорочению интервала QT, предупреждающих развитие тахикардии «пируэт» и внезапной смерти.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Школьникова, М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М. А. Школьникова. — М.: Нефтяник, 1999. — 230 с.
2. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research / N. Sotoodehnia [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2000. — Vol. 50. — P. 197–209.
3. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart / D. Corrado [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2001. — Vol. 50(2). — P. 399–408.

4. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death / A. Jervella [et al.] // *Am Heart J.* — 1957. — Vol. 54. — P. 59–68.
5. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families / A. Moss [et al.] // *Circul.* — 1991. — Vol. 84. — P. 1136–1144.
6. A famili histori of seizures associated with sudden cardiac deaths / J. T. Bricker [et al.] // *Am. J Dis Child.* — 1984. — Vol. 138. — P. 866–868.
7. Antzelevitch, C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. From the Masonic Medical Research Laboratory / C. Antzelevitch // *Utica, N.Y. PACE.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2194–2208.
8. Vincent, G. M. Long QT syndrome / G. M. Vincent // *Cardiol. Clin.* — 2000. — Vol. 18. — P. 309–325.
9. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / I. Splawski [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1178–1185.
10. Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski [et al.] // *Cell.* — 2004. — Vol. 19. — P. 19–31.
11. Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1 / I. Splawski [et al.] // *Genomics.* — 1998. — Vol. 51. — P. 86–97.
12. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families / E. Zaklyazminskaya [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 44.
13. Genetic and molecular basic of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management / J. Barhanin [et al.] // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 174–195.
14. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome / W. Shimizu [et al.] // *J. Electrocardiol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 177–184.
15. Epinephrine-induced QT interval prolongation: A genespecific paradoxical response in congenital long QT syndrome / M. J. Ackerman [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — Vol. 77. — P. 413–421.
16. Case Evaluation and treatment of pediatric patients with congenital or acquired long QT interval syndromes / J. R. Phillips [et al.] // *Progress in Pediatric Cardiology.* — 2001. — Vol. 13. — P. 101–110.
17. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103(1). — P. 89–95.
18. Vincent, G. M. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death / G. M. Vincent // *Annu. Rev. Med.* — 1998. — Vol. 49. — P. 263–274.
19. The long QT syndrome: a prospective international study / A. J. Moss [et al.] // *Circulation.* — 1985. — Vol. 71, № 1. — P. 17–21.
20. Khan, I. A. Long QT syndrome: Diagnosis and management / I. A. Khan // *Ibid.* — 2002. — Vol. 143, № 1. — P. 7–14.
21. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias / C. Napolitano [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 691–696.
22. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: Evidence for multiple arrhythmogenic substrates / P. Chevalier [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2001.
23. Бокерия, Л. А. Синдром удлиненного интервала QT — клиника, диагностика и лечение / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, И. В. Проничева // *Анналы аритмологии.* — 2005. — № 4. — С. 7–17.
24. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика, 2002. — 274 с.
25. Schwartz, P. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions / P. Schwartz // *Am Heart J.* — 1985. — Vol. 109. — P. 399–411.
26. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика, 2000. — 216 с.
27. Школьникова, М. А. Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьникова. — М.: Медпрактика, 2001.
28. Risk stratification in the Long-QT Syndrome / S. G. Priori [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 19. — P. 1866–1874.
29. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome / A. J. Moss [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 15, № 101(6). — P. 616–623.
30. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with  $\beta$ -blockers / S. G. Priori [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292 (15), № 11. — P. 1341–1344.

УДК 617.7 – 007.681 – 071

**КОНТИНУУМ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ  
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**Ю. И. Рожко<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Установлена связь плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы со стадией заболевания, внутриглазным давлением, центральной толщиной роговицы и слоем нервных волокон сетчатки у пациентов с глаукомой. Степень полиморфизма клеток и их плотность варьировали в зависимости от проводимого лечения, подвергаясь наибольшим трансформациям после проникающей фистулизирующей хирургии глаукомы.

Ключевые слова: эндотелий, роговица, глаукома, корреляция.

**CONTINUUM OF CORNEA ENDOTHELIUM  
IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA**Yu. I. Rozhko<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel<sup>2</sup>Gomel State Medical University

The correlation of cell density and morphology of cornea endothelium with glaucoma stage, intraocular pressure, central corneal thickness, and retinal nerve fiber layer was defined among patients with glaucoma. Cell polymorphism level and their density varied depending on medical treatment being exposed to the greatest transformations after penetrating surgery of glaucoma.

Key words: endothelium, cornea, glaucoma, correlations.

Основной тип регенерации эндотелиальных клеток роговицы — внутриклеточный. Именно гипертрофия клеток, увеличение их полиморфизма и нарастание содержания ДНК ядер (полиплоидия) являются морфологическим и функциональным проявлением этого типа регенерации. При глаукоме установлены несколько механизмов снижения плотности клеток эндотелия роговицы — гибель их вследствие колебания внутриглазного давления (ВГД), выключение механизмов поддержания жизнедеятельности клетки, снижение способности клетки к поддержанию структурной целостности, гибель вследствие повышения концентрации свободных радикалов во влаге передней камеры [4, 6].

Обнаружение ресничек на апикальной поверхности каждой эндотелиальной клетки позволило Hogan et al. предположить, что эндотелиальный пласт имеет единое происхождение с клетками трабекулярной сети [1]. Необходимо отметить, что скорость уменьшения плотности и формы клеток колеблется в широких пределах и не дает исследователям возможности сделать окончательное заключение относительно значения этого процесса и факторов, влияющих на него при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

**Цель исследования** — определение характерных изменений плотности и морфологии эндотелиальных клеток роговицы при различ-

ных стадиях первичной открытоугольной глаукомы и в зависимости от проводимого лечения, а также выявление корреляционных связей клеточного монослоя с морфофункциональным состоянием зрительного анализатора и биохимическими показателями у больных ПОУГ.

**Материал и метод**

Проведен анализ результатов клинического обследования больных ПОУГ и с подозрением на заболевание в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в период 2008–2009 гг. Всего под наблюдением находилось 248 больных (457 глаз) в возрасте от 38 до 86 лет, из них — 132 женщины (53,2 %) и 116 мужчин (46,8 %).

Согласно дизайну исследования, в него не вошли пациенты с дистрофиями роговицы — решетчатой, задней полиморфной, иридокорнеоэндотелиальным синдромом, синдромом Чандлера и др.

Контрольную группу составили 25 добровольцев — сотрудников ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (50 глаз), сопоставимых по полу и возрасту, с клинической рефракцией не более  $\pm 4,0$  дптр, с нормальными полями зрения, без патологии ВГД и офтальмологического и семейного анамнеза по глаукоме.

Пациентам проводилось обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, статическую и кинетическую периметрию, гониоскопию, биомикроскопию, ультра-

звуковую биометрию и пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего и заднего отрезка глаза, сканирующую лазерную поляриметрию, липидо- и гемостазиограмму.

Эндотелиальную биомикроскопию выполняли на эндотелиальном микроскопе TOMEY, EM-2000, NIDEK, Япония (пример распечатки результатов представлен на рисунке 1).

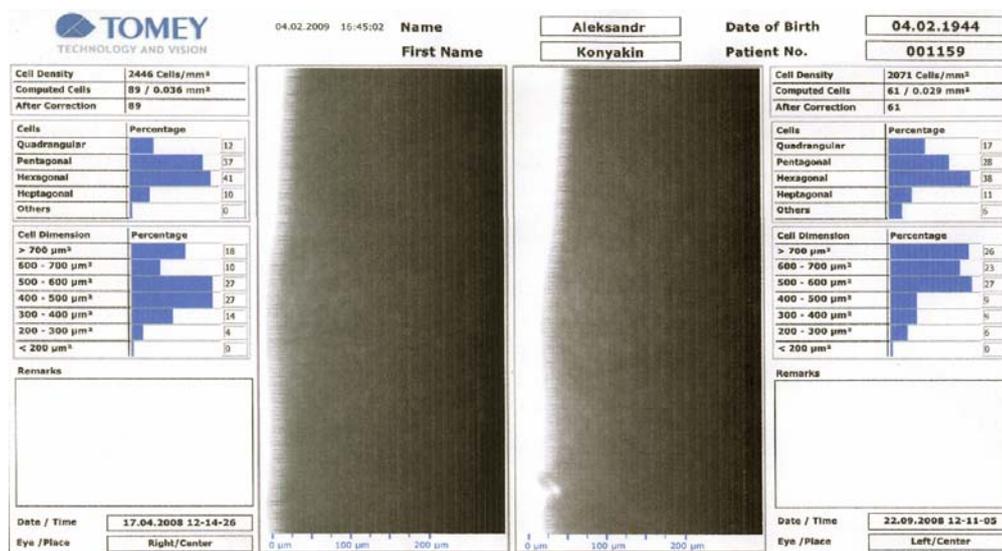


Рисунок 1 — Пример распечатки асимметрии показателей эндотелиальной микроскопии роговицы

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 8.0. Полученные данные проверялись на нормальность распределения с использованием Kolmogorov-Smirnov two-sample test, сравнительный анализ выполнялся с применением Mann-Whitney U test. Корреляционный анализ проводился с использованием статистики Kendall tau. Параметры, приводимые в таблицах, представлены в формате: М — среднее значение, m — ошибка среднего. Различие показателей расценивалось как статистически значимое при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст больных с терминальной стадией глаукомы был выше на 7–9 лет в сравнении с пациентами с I стадией ( $p < 0,001$ ), что соответствует прогрессивному течению заболевания.

Интервал минимальных и максимальных значений плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) составил для I стадии глаукомы 1928–2705 кл/мм<sup>2</sup>, для II стадии — 1616–2810 кл/мм<sup>2</sup>, для III стадии — 1385–2539 кл/мм<sup>2</sup> и для IV стадии заболевания — 1767–2487 кл/мм<sup>2</sup>. При этом при подозрении на глаукому колебания составили 1912–2892 кл/мм<sup>2</sup> и в глазах контрольной группы — 2026–2850 кл/мм<sup>2</sup>. Средние значения ПЭК обсуждены нами ранее [2].

Плотность клеток в глазах с далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы была значимо ниже, чем в глазах с I и II стадией ПОУГ (рисунок 2). При проведении корреляционного анализа результатов микроскопии установлена значимая обратная связь стадии глаукомы с ПЭК ( $\tau = -0,249, p < 0,001$ ) и прямая значимая связь с количеством четырехугольного эндотелия ( $\tau = 0,134, p < 0,001$ ).

Таблица 1 — Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа обследованных, М ± m					
	I стадия ПОУГ	II стадия ПОУГ	III стадия ПОУГ	IV стадия ПОУГ	подозрение на глаукому	контрольная
Возраст, лет	64,32 ± 1,35	69,41 ± 1,15*	70,45 ± 1,24*	72,90 ± 1,16*	58,40 ± 1,26*	62,32 ± 1,35
Пол (мужчины / женщины), n (%)	49/65 (43,0/57,0)	66/75 (46,8/53,2)	33/32 (50,8/49,2)	17/12 (58,6/41,4)	36/72 (33,3/66,7)	22/28 (44,0/56,0)
Глаз (правый / левый), n (%)	56/59 (49,1/50,9)	69/72 (48,9/51,1)	36/29 (55,4/44,6)	16/13 (55,2/44,8)	54/54 (50,0/50,0)	25/25 (50,0/50,0)
ВГД тонометрическое, мм рт. ст.	23,18 ± 0,29	23,39 ± 0,32	23,16 ± 0,54	25,99 ± 0,78*	22,86 ± 0,23	22,76 ± 0,18
ВГД (p <sub>0</sub> ), мм рт. ст.	19,07 ± 0,37	19,27 ± 0,34	19,31 ± 0,66	21,93 ± 0,81*	18,83 ± 0,32	18,61 ± 0,21

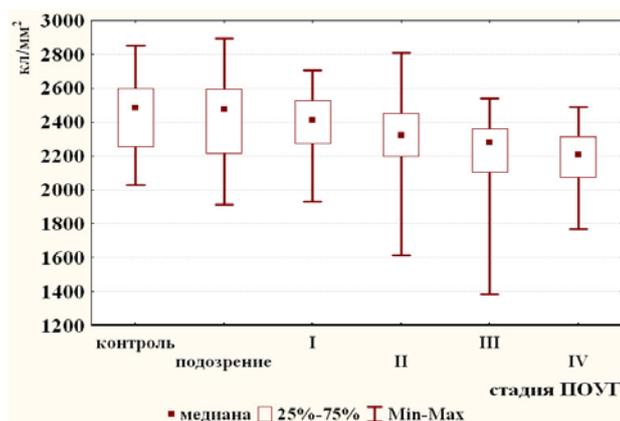


Рисунок 2 — Плотность клеток эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы

В нашем исследовании средняя плотность клеток у мужчин была больше, чем у женщин на 55,5 кл/мм<sup>2</sup> при I стадии заболевания и на 15,4 кл/мм<sup>2</sup> — при II стадии глаукомы. При III стадии обнаружено легкое превышение плотности у женщин над мужчинами (на 21,0 кл/мм<sup>2</sup>). При терминальной стадии ПОУГ диагностирована практически одинаковая ПЭК у лиц обоих полов (в среднем 2199,8 кл/мм<sup>2</sup>). Вероятно, этот установленный факт явился результатом специфических особенностей нашей исследуемой выборки.

При проведении корреляционного анализа результатов эндотелиальной микроскопии с возрастом пациентов отмечено снижение плотности клеток, уменьшение содержания гексагонального эндотелия и увеличение процентного представления четырехугольных клеток (рисунок 3). Установлена значимая обратная связь количества гексагонального эндотелия с возрастом больных ( $\tau = -0,074$ ,  $p = 0,033$ ). Однонаправленной была значимая связь плотности клеток монослоя с возрастом ( $\tau = -0,115$ ,  $p = 0,001$ ).

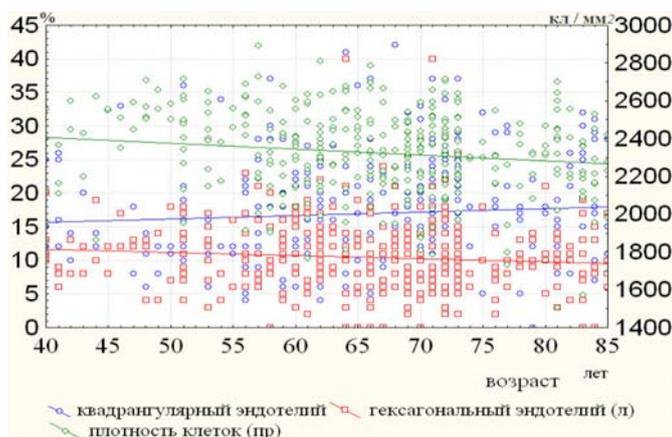


Рисунок 3 — Связь плотности и морфологии эндотелиальных клеток роговицы с возрастом больных ПОУГ

Отмечена тенденция к уменьшению числа клеток, имеющих гептагональное строение, и возрастание количества тетрагонального эндотелия, то есть к упрощению формы клеточного монослоя. По сравнению с контролем установлено значимое увеличение процентного содержания тетрагональных клеток при всех стадиях глаукомы с параллельным снижением числа гексагональных клеток ( $p < 0,05$ ). В работе Carlson K. H. et al. было установлено увеличение к 60 годам пропорции четырехгранных клеток с 10 до 14 %, что согласуется с показателями нашей возрастной контрольной группы [5]. Превышение этого уровня в глазах больных глаукомой свидетельст-

вовало об усилении патологического состояния роговицы при прогрессировании заболевания.

Представляло интерес исследование состояния эндотелия роговицы в зависимости от проводимого лечения. Для получения данной информации группу глаз со II стадией глаукомы стратифицировали на три подгруппы: 1 подгруппа — 65 глаз с медикаментозным лечением заболевания, 2 — 23 глаза после лазерной хирургии глаукомы и 3 — 39 глаз не менее чем через год после выполнения фистулизирующих операций (таблица 2). Данные временные рамки обследования были обусловлены информацией о понижении числа клеток эндоте-

лия в течение года при выполнении любого проникающего оперативного вмешательства на переднем отрезке глаза [3].

Установлено, что любое лечение глаукомы сопровождалось значимым снижением ПЭК. Так, инстилляцией гипотензивных препаратов привели к уменьшению ее среднего уровня до  $2347,5 \pm 22,86$  при  $2407,53 \pm 26,93$  кл/мм<sup>2</sup> в контроле ( $p = 0,031$ ). Однонаправленным было и изменение данного показателя после лазерной хирургии глаукомы. При этом по степени влияния на эндотели-

альный монослой роговицы выполненные лазерные вмешательства не превышали таковые при проведении медикаментозного лечения. Ожидаемыми были результаты исследования плотности клеток после выполнения проникающих антиглаукомных операций. Последние привели к снижению ПЭК до  $2149,47 \pm 62,24$  кл/мм<sup>2</sup> ( $p = 0,007$  относительно подгруппы 1). При этом полиморфизм эндотелия изменился в сторону увеличения числа тетрагональных клеток при потере клеток гексагональной формы.

Таблица 2 — Плотность эндотелиальных клеток роговицы и их морфологические особенности в зависимости от видов лечения у пациентов со II стадией глаукомы

Морфология эндотелия	Вид лечения, M±m		
	медикаментозное	лазерная хирургия	проникающая хирургия
Квадрангулярный, %	$16,88 \pm 0,96^*$	$17,50 \pm 1,36^*$	$19,42 \pm 1,42^*$
Пентагональный, %	$38,22 \pm 1,05$	$37,05 \pm 2,04$	$39,79 \pm 1,73$
Гексагональный, %	$30,03 \pm 1,09$	$29,95 \pm 1,98$	$27,05 \pm 1,80^*$
Гептагональный, %	$10,74 \pm 0,66^*$	$10,60 \pm 0,99^*$	$8,74 \pm 1,14^*$
Иной, %	$3,00 \pm 0,39$	$3,80 \pm 0,69$	$6,58 \pm 2,14^*$
Плотность клеток, кл/мм <sup>2</sup>	$2347,50 \pm 22,86^*$	$2327,05 \pm 40,26^*$	$2149,47 \pm 62,24^*$

\* разница статистически значима при сравнении с пациентами контрольной группы

Показатели микроскопии роговицы коррелировали с основными морфофункциональными характеристиками зрительного анализатора с различной силой и направленностью при всех стадиях глаукомы. Например, при начальной глаукоме процентное представительство квадрангулярного эндотелия имело обратную значимую связь с центральной толщиной роговицы (ЦТР) ( $\tau = -0,187, p = 0,021$ ) и общей светочувствительностью сетчатки ( $\tau = -0,215, p = 0,025$ ). Обращала на себя внимание прямая связь этих клеток с толщиной слоя перипапиллярных ретинальных нервных волокон, однако она не достигла уровня статистической значимости ( $\tau = 0,215, p = 0,074$ ). Также толщина слоя нервных волокон сетчатки обратно коррелировала с ПЭК на уровне тенденции статистической значимости ( $\tau = -0,233, p = 0,053$ ).

Плотность эндотелия была значимо связана с ЦТР в глазах с подозрением на глаукому ( $\tau = 0,244, p = 0,013$ ) и с развитой стадией заболевания ( $\tau = 0,153, p = 0,029$ ) (рисунок 4).

Связь плотности монослоя с ВГД отмечена только при III стадии ПОУГ ( $\tau = 0,161, p = 0,096$ ). Корреляции результатов липидо- и гемостазиограмм с данными эндотелиальной микроскопии были незначимы по всем изученным позициям.

Таким образом, при увеличении стадии ПОУГ уменьшается степень полиморфизма эндотелиального пласта, количество клеток гексагональной и гептагональной формы. Профилактика дистрофических изменений в эндотелиальном монослое роговицы диктует необходимость контроля и протекции данных клеток при проведении всех вариантов лечения глаукомы.

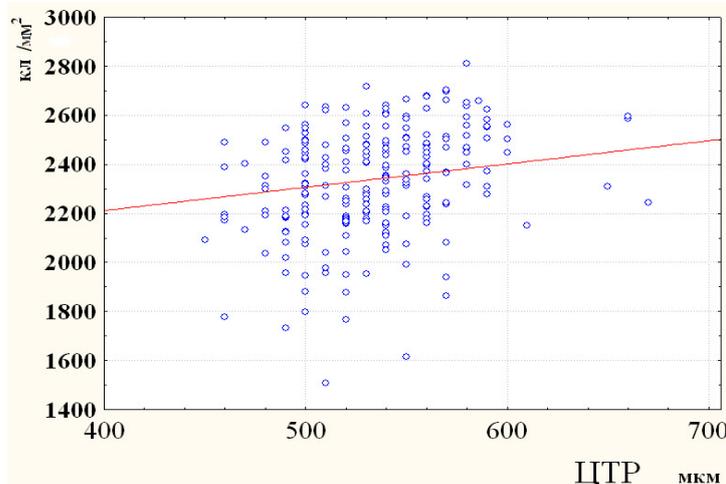


Рисунок 4 — Связь плотности клеток эндотелия с центральной толщиной роговицы у больных ПОУГ (корреляционный анализ)

**Выводы**

1. Все стадии первичной глаукомы сопровождались изменением плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы. Установлена обратная связь стадии глаукомы с плотностью клеток ( $p < 0,001$ ) и прямая связь с количеством четырехугольного эндотелия ( $p < 0,001$ ).

Степень полиморфизма клеток эндотелия и их плотность варьировали в зависимости от проводимого лечения, подвергаясь наибольшим трансформациям после проникающей фистулизирующей хирургии глаукомы.

При начальной глаукоме процентное представительство квадрангулярного эндотелия имело обратную связь с центральной толщиной роговицы ( $p = 0,021$ ) и общей светочувствительностью сетчатки ( $p = 0,025$ ). Толщина слоя нервных волокон сетчатки коррелировала с ПЭК на уровне тенденции статистической значимости ( $p = 0,053$ ).

ПЭК значимо коррелировала с центральной толщиной роговицы в глазах с подозрением на глаукому и с развитой стадией заболевания.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Вит, В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2003. — 664 с.
2. Изменения плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы / Л. Н. Марченко [и др.] // Офтальмология в Беларуси. — 2009. — № 1. — С. 17–23.
3. О'Эйнахан, Р. Потеря клеток после офтальмохирургических вмешательств сходна с таковой, обусловленной процессами старения, однако развивается с большей скоростью / Р. О'Эйнахан // Новое в офтальмологии. — 2008. — № 3. — С. 38–39.
4. Corneal biomechanical properties in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma / G. S. Ang [et al.] // Glaucoma. — 2008. — Vol. 17. — P. 259–262.
5. Application of nerve growth factors enhances corneal healing / K. H. Carlson [et al.] // Exp. Eye Res. — 1988. — Vol. 47. — P. 27–41.
6. Corneal endothelial cell loss after Mitomycin C-augmented trabeculectomy / Th. Storr-Paulsen [et al.] // J. Glaucoma. — 2008. — Vol. 17. — P. 654–657.

Поступила 27.09.2009

УДК 616.12-005.4:616.151

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИБС  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БИОЭЛЕКТРЕТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ**

Г. А. Вечерский<sup>1</sup>, Н. В. Николаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Проанализированы данные изменения структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка в клинических группах пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Анализ позволил выявить статистически значимые различия по большинству показателей, характеризующих структурно-функциональную перестройку миокарда левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Данные исследования показали наличие зависимости между величиной остаточного заряда и показателями кардиогемодинамики в клинических группах пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Подтверждено предположение, что изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать, как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе и в условиях структурно-функциональной перестройки миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, структурно-функциональная перестройка миокарда, биоэлектрические свойства крови.

**THE ANALYSIS OF PARAMETERS ECHOCARDIOGRAPHY AT PATIENTS WITH  
CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON BIOELECTRET PROPERTIES OF BLOOD**

G. A. Vechersky<sup>1</sup>, N. V. Nikolaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarus Medical Academy of Post-graduate Education, Minsk

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

The given changes of structurally functional parameters of a myocardium left ventricular in clinical groups of patients with chronic ischemic illness of heart are analysed. The analysis has allowed to reveal statistically significant distinctions on the majority of the parameters describing structurally functional reorganization of a myocardium left ventricular at patients with chronic ischemic illness of heart. The given researches have shown presence of dependence between size of a residual charge and parameters echocardiography in clinical groups of patients with chronic ischemic illness of heart. The assumption is confirmed, that change bioelectret properties of blood can be considered, how a nonspecific marker of a degree of pathological changes of cardiovascular system, including, and in conditions of structurally functional reorganization of a myocardium.

**Key words:** ischemic heart disease, structurally functional reorganization of a myocardium, bioelectret properties of blood.

### **Введение**

Из года в год первое место по распространенности среди населения земного шара, по статистике ВОЗ, занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Правительства экономически развитых стран выделяют колоссальные денежные средства на реализацию медицинских и социальных программ, чтобы улучшить эту неблагоприятную ситуацию [1].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это острая или хроническая дисфункция сердца, возникающая вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью [2].

Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка включают изменение биохимических, электрофизиологических параметров, механических, жесткостных характеристик в связи с патологическими состояниями. Изменение структурно-функционального состояния — динамический процесс, отражающий различные патологические аспекты [3, 4].

Кровь как биологическая жидкость организма человека представляет пространственную структуру. Структурированное состояние компонентов крови обуславливает электретный эффект. При проведении термостимулированной деполяризации в электрически нейтральной крови будет происходить разрушение водородных связей, ответственных за образование гидратных оболочек вокруг большинства компонентов крови. Затем происходит необратимое изменение структуры белков без разрыва полипептидной цепи и на последнем этапе процесса — интенсивная термоокислительная деструкция входящих в состав крови органических соединений. Все это приводит к высвобождению носителей заряда. Их перемещение обуславливает возникновение термостимулированных токов. С помощью метода термостимулированных токов установлено, что кровь человека проявляет электретный эффект, обусловленный координационной природой надмолекулярной структуры ее компонентов [5].

Однако практическая медицина не всегда может применить достижения технических наук при обследовании пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы не только в связи с их длительностью, дороговизной и сложностью, но часто и в связи с отсутствием научного обоснования таких исследований. К сожалению, в современной лабораторной практике отсутствуют средства и методы, которые позволяют определять структурное состояние крови и ее изменение. В физике диэлектриков для этого используется метод электретно-термического анализа [6].

В настоящее время пока не нашли своего окончательного решения вопросы, связанные с

изучением механизмов нарушения пространственной структуры крови у больных ИБС, с учетом структурно-функциональной перестройки левого желудочка сердца.

В связи с этим понятен интерес к изучению у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) прогностического значения различных показателей кардиогемодинамики, принципам сбора подобной информации с целью ее оптимального использования. Подобное обобщение информации в сочетании с оценкой биоэлектрических свойств крови позволит улучшить диагностику, разработать схемы определения больных в однородные по прогнозу группы.

### **Цель исследования**

Установить особенности изменений показателей кардиогемодинамики у больных ИБС в зависимости от биоэлектрических свойств крови и обосновать их клиническое значение для улучшения диагностики заболевания.

### **Материал и метод**

В исследование были включены 75 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), с различной длительностью коронарного анамнеза. Среди них было 54 мужчины (72 %), и 21 (28 %) женщина. Возраст пациентов варьировал от 40 до 64 лет, средний возраст пациентов этой группы составил  $53,1 \pm 5,4$  лет.

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК.

Критерии включения в исследование: пациенты, предъявлявшие жалобы на ангинозные боли, которые возникали при физической или эмоциональной нагрузке и купировались приемом нитроглицерина, страдающие стенокардией напряжения ФК I–III функциональных классов.

Все пациенты имели положительный результат велоэргометрической пробы (ВЭП) (развитие ангинозного приступа в сочетании с горизонтальной или косонисходящей депрессией сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с. от точки J как минимум в двух отведениях стандартной электрокардиограммы). У всех пациентов регистрировались признаки ишемии во время приступа стенокардии, имеющие объективные изменения сегмента ST на ЭКГ во время холтеровского мониторирования [7]. Функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения устанавливался в соответствии с классификацией Канадского общества кардиологов, введенной в 1976 году.

Распределение обследованных в соответствии с наличием определенного ФК было следующим: у 25 (33,3 %) человек — ФК-I, ФК-II выявлено было у 25 (33,3 %) пациентов и ФК-III — у 25 (33,3 %) пациентов. Из общего числа обследованных с ИБС были сформированы три группы (группа 1–3) с учетом функционального класса (ФК I–III) соответственно.

Артериальная гипертензия различной степени тяжести была выявлена и зафиксирована у 16 (64 %) больных 1 группы, у 76 % (19 из 25) пациентов 2 группы. В 3 группе артериальной гипертензией различной степени тяжести страдали 21 (84 %).

40 % (30 из 75) пациентов 1–3 групп перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда. Мужчин с крупноочаговым инфарктом в анамнезе было 83 % (25 из 30 человек). Женщин среди больных с крупноочаговым инфарктом в анамнезе было меньшинство: 5 (17 % от 30 пациентов с крупноочаговым инфарктом).

В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, с сохранением нестабильного состояния вплоть до 4 суток после начала заболевания, с нарушением функции щитовидной железы, анемией, тяжелой дыхательной и печеночно-почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями.

Всем пациентам проводили трансторакальную ЭхоКГ с использованием ультразвукового сканера (Vivid 7 Pro GE, США) с использованием Допплеровского датчика 2,5/3,5 МГц по стандартному протоколу в В-режиме и М-режиме из парастернального и верхушечного доступов.

Анализировали показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, в М-режиме определяли переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (МЖПс и МЖПд), толщину задней стенки в систолу и диастолу ЛЖ (ЗСс и ЗСд). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по формуле «площадь-длина». Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали на основании изучения параметров трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме из верхушечной 4-камерной позиции сердца. Проводился расчет индекса локальной сократимости (ИЛС) с использованием 16-сегментной модели левого желудочка, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии.

Анализ биоэлектрических свойств крови осуществлялся на измерительном комплексе (АБС-1), разработанном в ИММС им. В. А. Белого НАН Беларуси, на основе проведения электретно-термического анализа. Получали спектр термостимулированных токов. Полученные спектры термостимулированных токов (зависимость величины от температуры) подвергали математической обработке путем цифровой фильтрации и интегрирования средствами OriginLab 7.0 с получением значения остаточного заряда электрета согласно ГОСТ 25209-82.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ПЭВМ, на основе

пакета программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, США). На основании вычислений осуществляли проверку гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону [8, 9]. Так как распределение основной части признаков носило непараметрический характер, то дальнейший сравнительный анализ проводили с использованием непараметрических критериев. Данные представлены как медиана значений и межквартильный интервал [Me (Q25–Q75)]. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок (групп больных) использованы Манн-Уитни U-тест, метод Краскела-Уоллиса. Для анализа связи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по методу  $\tau$ -Кендала. Анализ качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности (точный критерий Фишера и критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ , при  $p < 0,1$  говорили о тенденции к преобладанию того или иного показателя [10].

По результатам анализа показателей Эхо-КГ в изучаемых группах нами выявлены патологические изменения, свидетельствующие о структурно-функциональных изменениях миокарда ЛЖ. Достоверное снижение значения показателя фракции выброса (ФВ %) ЛЖ отмечалось у больных в группах с ФК-III — 36 (32,00–41,00) % по сравнению с пациентами в группах с ФК-I и ФК-II — 47,00 (44,00–49,00) % и 41,00 (37,00–44,00) % соответственно. Таким образом, с увеличением ФК наблюдается достоверное ( $p < 0,01$ ) прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ.

У большинства пациентов групп ФК I-III отмечается увеличение размеров левого предсердия, выявленное у 24 (96 %) больных группы ФК-III и у 17 (68 %) больных группы ФК-II. Среди обследованных пациентов в группе ФК-I увеличение левого предсердия обнаружено у 14 (56 %) человек ( $p > 0,05$ ).

Проведенный межгрупповой Эхо-КГ анализ показал наличие тенденции к увеличению конечно-диастолического размера (КДР), ЗСд, ЗСс, МЖПд ( $p > 0,05$  во всех случаях) между группами ФК-I и ФК-III. Доля пациентов с диастолической дисфункцией по I типу обнаружена у 84 % в группе ФК-III (таблица 1).

При изучении показателей Эхо-КГ у больных 1 группы различных функциональных классов в зависимости от наличия сопутствующей АГ была отмечена аналогичная закономерность. У больных в группе ФК-III также отмечалось достоверное снижение величины фракции выброса (ФВ %) — 40,00 (33,00–42,00) % в сравнении с пациентами группы ФК-I — 46,50 (44,50–50,00) % и группы ФК-II — 41,00 (37,00–44,00) % соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1 — Характеристика Эхо-КГ показателей у больных группы ИБС в зависимости от функционального класса

Показатель	Группа ИБС					
	ФК-I, n = 25	ФК-II, n = 25	ФК-III, n = 25	Z;p I-II	Z;p I-III	Z;p II-III
ЛП	41,00; (39,00–43,00)	45,00; (38,00–47,00)	42,00; (38,00–48,00)	-1,187; 0,235	-1,032; 0,302	-0,117; 0,907
КДР	51,00; (46,00–54,00)	51,00; (47,00–55,00)	53,00; (50,00–58,00)	-0,068; 0,946	-1,798; 0,072	1,574; 0,115
КСР	31,00; (26,00–36,00)	36,00; (27,00–39,00)	33,00; (28,00–37,00)	-1,079; 0,281	-0,817; 0,414	-0,642; 0,521
МЖПс	14,00; (11,00–17,00)	15,00; (14,00–16,00)	15,00; (14,00–17,00)	-1,419; 0,156	-1,584; 0,113	0,353; 0,724
МЖПд	12,00; (11,00–13,00)	13,00; (12,00–14,00)	13,00; (12,00–14,00)	-1,707; 0,088	-1,74; 0,082	0,246; 0,806
ЗСс	13,00; (11,00–16,00)	14,00; (12,00–17,00)	14,00; (12,00–17,00)	-1,581; 0,114	-1,65; 0,099	0,049; 0,961
ЗСд	11,00; (10,00–12,00)	13,00; (12,00–14,00)	12,00; (11,00–14,00)	-2,526; 0,012	-2,112; 0,035	-0,89; 0,374
ФВ %	47,00; (44,00–49,00)	41,00; (37,00–44,00)	36,00; (32,00–41,00)	3,492; 0,0..1	4,964; 0,0..1	-2,393; 0,017
ИЛС	1,00; (1,00–1,06)	1,00; (1,00–1,12)	1,00; (1,00–1,12)	-0,504; 0,614	-0,692; 0,489	0,170; 0,865
ПЖ	24,00; (19,00–26,00)	27,00; (24,00–31,00)	25,00; (21,00–27,00)	-2,121; 0,034	-0,983; 0,326	-1,255; 0,209

Так, при сравнительном анализе показателей, характеризующих гипертрофию ЛЖ (МЖПд, и ЗСд ЛЖ), отмечена тенденция к увеличению с возрастанием функционального класса. По

остальным показателям (МЖПс и ЗСс), наличие ДД ЛЖ в процентном отношении, статистически значимых отклонений в изучаемых группах не было выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика Эхо-КГ показателей у больных группы ИБС в зависимости от функционального класса и от наличия сопутствующей АГ

Показатель	Группа ИБС					
	ФК-I, n = 16	ФК-II, n = 19	ФК-III, n = 21	Z;p I-II	Z;p I-III	Z;p II-III
ЛП	41,00; (39,00–42,50)	44,00; (37,00–47,00)	42,00; (40,00–48,00)	-0,731; 0,465	-1,063; 0,288	-0,489; 0,625
КДР	49,50; (44,50–54,50)	51,00; (47,00–55,00)	53,00; (50,00–58,00)	-0,481; 0,630	-1,49; 0,136	-1,235; 0,217
КСР	28,00; (25,00–36,00)	36,00; (27,00–39,00)	33,00; (28,00–36,00)	-1,428; 0,153	-1,06; 0,289	1,317; 0,188
МЖПс	14,00; (10,50–18,00)	15,00; (14,00–18,00)	16,00; (14,00–17,00)	-1,267; 0,205	-0,972; 0,331	0,014; 0,989
МЖПд	12,50; (11,50–13,00)	13,00; (12,00–15,00)	14,00; (11,00–15,00)	-1,789; 0,074	-1,411; 0,158	0,014; 0,989
ЗСс	14,00; (10,50–17,00)	15,00; (13,00–18,00)	14,00; (12,00–17,00)	-1,332; 0,183	-1,003; 0,316	0,354; 0,723
ЗСд	11,00; (10,00–12,50)	13,00; (11,00–14,00)	12,00; (11,00–14,00)	-2,001; 0,045	-1,631; 0,103	0,589; 0,556
ФВ %	46,50; (44,50–50,00)	41,00; (37,00–44,00)	40,00; (33,00–42,00)	2,955; 0,003	4,146; 0,0..1	1,753; 0,080
ИЛС	1,00; (1,00–1,09)	1,00; (1,00–1,12)	1,00; (1,00–1,25)	-0,503; 0,615	-0,702; 0,483	-0,191; 0,849
ПЖ	22,00; (18,50–24,00)	27,00; (24,00–30,00)	23,00; (21,00–27,00)	-2,662; 0,008	-1,337; 0,181	1,643; 0,100

При проведении сравнительного анализа показателей Эхо-КГ у пациентов ИБС, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, в исследуемых группах мы выявили достоверно более низкие значения показателя фракции выброса (ФВ %) у больных группы ФК-III — 40,50 (35,00–43,00) по сравнению с группой ФК-I — 46,00 (45,00–47,00) ( $p < 0,01$ ) и в группе ФК-II — 42,00 (37,00–45,00) по сравнению с группой ФК-I ( $p < 0,05$ ). По величине значения КДР при сравнении групп ФК-I и ФК-II отмечается тенденция к увеличению. Анализ показателей, характеризующих гипертрофию левого желудочка (МЖПд, МЖПс, ЗСд и ЗСс), %

случаев ДД ЛЖ, показал отсутствие статистически значимых отличий в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе ( $p > 0,05$ ). Таким образом, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с разными функциональными классами стабильной стенокардии напряжения не оказывает существенного влияния на результаты показателей Эхо-КГ, кроме индекса локальной сократимости (ИЛС), который нарастал с увеличением функционального класса и составил: в группе ФК-I — 1,19 (1,00–1,25), в группе ФК-II — 1,06 (1,00–1,25) и в группе ФК-III — 1,30 (1,00–1,40) соответственно (таблица 3).

Таблица 3 — Характеристика Эхо-КГ показателей у больных группы ИБС в зависимости от функционального класса и от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Показатель	Группа ИБС					
	ФК-I, n = 9	ФК-II, n = 13	ФК-III, n = 8	Z;p I-II	Z;p I-III	Z;p II-III
ЛП	42,00; (39,00–46,00)	46,00; (38,00–47,00)	42,00; (39,50–48,50)	-0,504; 0,614	-0,435; 0,664	-0,219; 0,827
КДР	51,00; (46,00–54,00)	54,00; (47,00–57,00)	55,50; (52,00–58,5)	-0,703; 0,482	-1,688; 0,091	-0,653; 0,514
КСР	33,00; (26,00–36,00)	36,00; (31,00–39,00)	35,00; (29,00–39,50)	-1,07; 0,285	-0,964; 0,335	0,29; 0,771
МЖПс	17,00; (14,00–18,00)	15,00; (14,00–16,00)	16,00; (15,00–17,00)	0,405; 0,686	0,146; 0,884	-0,993; 0,321
МЖПд	13,00; (12,00–13,00)	12,00; (12,00–14,00)	13,00; (11,00–15,00)	-0,034; 0,973	0,049; 0,961	0,184; 0,854
ЗСс	15,00; (12,00–17,00)	13,00; (12,00–15,00)	13,00; (12,00–15,00)	0,74; 0,459	0,535; 0,593	-0,073; 0,942
ЗСд	11,00; (11,00–13,00)	13,00; (11,00–14,00)	12,00; (11,00–14,00)	-0,748; 0,455	-0,841; 0,400	0,000; 1,000
ФВ %	46,00; (45,00–47,00)	42,00; (37,00–45,00)	40,50; (35,00–43,00)	2,221; 0,026	3,052; 0,002	0,872; 0,383
ИЛС	1,19; (1,00–1,25)	1,06; (1,00–1,25)	1,30; (1,00–1,40)	0,694; 0,488	-0,792; 0,428	-1,063; 0,288
ПЖ	24,00; (19,00–26,00)	27,00; (25,00–30,00)	22,50; (20,50–30,00)	-1,173; 0,241	-0,241; 0,810	0,873; 0,383

Нами экспериментально установлено, что для проб замороженной крови каждого пациента характерен индивидуальный спектр термостимулированного тока, при этом в рамках каждой клинической группы зарегистрированы как спектры с выраженными пиками, так и спектры, представляющие собой слабо изогнутую токовую линию, расположенную выше или ниже нулевой отметки силы тока, полученные при проведении электротно-термического анализа [10].

Впервые мы применили метод электротно-термического анализа для оценки параметров биоэлектротно-термического состояния крови пациентов, страдающих ИБС.

В отсутствие патологии кровь как объект электротно-термического анализа наиболее информативна с точки зрения идентификации токовых пиков, связанных с высвобождением заряда вследствие термически стимулированного разрушения надмолекулярных структур (НМС\*). При патологии сердечно-сосудистой

системы токовые пики, иллюстрирующие распад этих структур, по-видимому, располагаются настолько близко друг к другу на температурной шкале, что сливаются в токовое «гало». Кроме того, при патологиях закономерно ожидать еще более существенных сдвигов максимумов основных пиков по шкале температур, чем сдвиги, зафиксированные при определении группы крови. Эти эффекты могут быть объяснены наличием у каждого пациента нескольких механизмов патогенеза ИБС, в том числе близких по характеру протекания.

Однако при различных заболеваниях возникают значительные изменения в биохимическом составе крови и в соотношениях концентраций основных компонентов. Таким образом, это должно отражаться на содержании в крови надмолекулярных структур (НМС)\*.

В соответствии с этими соображениями за характеристический параметр проб крови пациентов упомянутых клинических групп была

принята величина остаточного заряда, рассчитанная в результате обработки первичного спектра термостимулированного тока по методике, приведенной в ГОСТ 25209-82. Существуют основания полагать, что величина остаточного заряда пропорциональна содержанию в данном образце крови НМС\*. При этом термостимулированное высвобождение заряда из них, обуславливающее протекание тока, имеет свою специфику для каждого конкретного пациента и обобщенно для клинических групп больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сформированных по определенному признаку.

По результатам проведенного исследования, для всех клинических групп путем обработки первичных спектров термостимулированных токов получены значения остаточного заряда. Исходя из предположения, что в принятых условиях эксперимента существует два фактора, обуславливающих биоэлектрическое состояние крови:

- 1) нозологическая форма заболевания;
- 2) характер патологических изменений сердечно-сосудистой системы, выражающийся в определенной для каждой клинической группы величине остаточного заряда в крови;

Проведенный межгрупповой анализ выявил рост величины остаточного заряда во всех случаях, который статистически значимо различается в группе ФК-I по сравнению с группами ФК-II и ФК-III ( $p < 0,001$ ), при сравнении групп ФК-II и ФК-III, отмечается тенденция к увеличению величины остаточного заряда (таблица 4).

В зависимости от наличия сопутствующей артериальной гипертензии и постинфарктного кардиосклероза в анамнезе у пациентов, страдающих ИБС (1-3 группы), выявлен рост величины остаточного заряда во всех случаях, который коррелирует как с увеличением функционального класса стабильной стенокардии напряжения, так и с наличием сопутствующих заболеваний (таблица 5).

Таблица 4 — Внутригрупповой анализ биоэлектрических свойств крови у пациентов различных функциональных группы ИБС

Показатель	Группа ИБС					
	ФК-I, n = 25	ФК-II, n=25	ФК-III, n=25	Z;p I-II	Z;p I-III	Z;p II-III
Заряд	58,23; (39,77-68,57)	89,39; (59,09-107,44)	108,93; (84,27-165,8)	-2,872; 0,004	-5,074; 0,0..1	2,493; 0,013

Таблица 5 — Внутригрупповой анализ биоэлектрических свойств крови у пациентов различных функциональных классов группы ИБС в зависимости от наличия сопутствующей патологии (артериальной гипертензии и постинфарктного кардиосклероза в анамнезе)

Клиническая группа ИБС	Величина остаточного заряда, $10^{-11}$ Кл, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне сопутствующей патологии	
	с артериальной гипертензией	с постинфарктным кардиосклерозом
ФК-I	62,73; (40,02-79,06)	68,57; (57,03-95,26)
ФК-II	89,39; (51,57-117,3)	107,44; (95,12-119,28)
ФК-III	109,23 (85,56-167,22)	173,95; (166,51-179,14)
p	< 0,05	< 0,001

При ишемической болезни возникают значительные изменения в биохимическом составе крови и в соотношениях между собой основных элементов, которые в той или иной степени входят в системообразующие поляризионные механизмы. Закономерные изменения наблюдаются также и для зарядной части поляризационной кривой. Заболевания вызывают изменение общего поляризионного заряда в сравнении со здоровыми людьми. Мы провели корреляционный анализ клинических характеристик, показателей кардиогемодинамики среди пациентов различных функциональных классов 1 группы. Получена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем лейкоцитов, размерами ПЖ ( $r = 0,32$ ), ЗСд ( $r = 0,28$ ), МЖПс ( $r = 0,31$ ), КСР ( $r = 0,25$ ),

ЛП ( $r = 0,31$ ), ИЛС ( $r = 0,41$ ). Аналогичной силы только обратная корреляционная связь получена между ФВ ( $r = -0,31$ ) (достоверность коэффициентов корреляции  $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. Полученные результаты позволяют предположить, что в изучаемых группах пациентов, изменения внутрисердечной гемодинамики происходят как за счет нарастания размеров левого желудочка, так и размеров левого предсердия. Следовательно, это ведет за собой нарушение как диастолической, так и систолической и функции сердца. Выраженность органических изменений оказывает значительное влияние на электрофизиологические параметры. Нарушение функции левого желудочка и предсердия в результате изменения как гео-

метрии, так и электрофизиологических свойств миокарда способствует прогрессированию сердечной недостаточности и могут рассматриваться как фактор риска развития фибрилляции предсердий, что ухудшает прогноз.

2. У больных ИБС выявлена связь структурно-функциональных изменений миокарда, и биоэлектрических свойств крови, которые характеризуются изменением размеров, форм, функции и электрофизиологических свойств миокарда.

3. Результаты проведенного исследования подтверждают предположение, что регистрируемое методом электротно-термического анализа повышение величины остаточного заряда в крови может явиться неспецифическим маркером степени патологических и морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе и в условиях структурно-функциональной перестройки миокарда.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здравоохранение в Республике Беларусь // Официальный статистический сборник. — Мн.: БелЦНМИ, 2004. — 360 с.
2. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества / под ред. Н. А. Мазур. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 148 с.
3. Оценка роли факторов риска развития ишемической болезни сердца в формировании смертности населения / Л. В. Голуб [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. — 2003. — Вып. 8. — С. 43–44.
4. Взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции ритма сердца со степенью коронарного атеросклероза и сократительной функцией левого желудочка у больных инфарктом миокарда / С. А. Болдуева [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 12. — С. 60–61.
5. *Capeletti R., Bridelli M. G.* // Proc. 10th Intern. Symposium on Electrets. Delfi-Athens. — 1999. — P. 213–216.
6. *Пинчук, Л. С.* Термостимулированная деполяризация крови человека / Л. С. Пинчук, А. Г. Кравцов, С. В. Зотов // Журнал технической физики. — 2001. — Т. 71, Вып. 5.
7. *Аронов, Д. М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — 2-е изд. — М.: МЕД пресс-информ, 2003. — 296 с.
8. *Гланц, С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
9. *Шарабчиев, Ю. Т.* Основные принципы статистической обработки результатов научных и клинических исследований в медицине / Ю. Т. Шарабчиев // Медицинские новости. — 1999. — № 5. — С. 34–38.
10. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 305 с.

Поступила 26.06.2009

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК: 547.262.099:612.398.192:612.17

### ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов, Е. М. Дорошенко

Гродненский государственный медицинский университет

Исследовано влияние двух аминокислотных композиций, одна из которых состоит из аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и таурина, а другая – из АРУЦ, таурина и триптофана на пул свободных аминокислот печени крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Установлено, что ХАИ вызывает увеличение уровней глутамата, аспарагина, глицина, β-аланина, тирозина, а также снижение концентрации аланина. Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне хронической алкогольной интоксикации способно оказывать нормализующий эффект в отношении ряда показателей аминокислотного фонда печени, в том числе на уровни ароматических аминокислот, глутамата и аланина.

**Ключевые слова:** аминокислоты, таурин, триптофан, АРУЦ, хроническая алкогольная интоксикация, печень.

### EFFECT OF AMINO ACIDS COMPOSITIONS ON THE LEVEL OF FREE AMINO ACIDS OF THE LIVER UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Y. E. Razvodovsky, V. Y. Smirnov, E. M. Doroshenko

Grodno State Medical University

In present study we investigated effect of amino acids composition of BCAA, taurine and BCAA, taurine and tryptophan on the liver amino acids pool of rats under chronic alcohol intoxication. Chronic ethanol intoxication led to increase levels of glutamate, asparagines, glycine, β-alanine, thirozine, and decrease level of alanine in the liver of rats. Administration of composition of BCAA, taurine and tryptophan was found to normalize the levels of aromatic amino acids, glutamate and alanine.

**Key words:** amino acids, taurine, tryptophan, BCAA, chronic alcohol intoxication, liver.

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, которые становятся причиной поражения практически всех органов и систем [7,

8, 14]. Основными органами-мишенями токсических эффектов алкоголя являются печень, поджелудочная железа, сердце, головной мозг [2, 8, 15]. Поражение печени различной степе-

ни выраженности наблюдается практически у всех лиц, злоупотребляющих алкоголем [5, 6, 19]. Несмотря на интенсивное изучение патогенетических аспектов алкоголизма, до настоящего времени не разработан комплексный терапевтический подход, учитывающий особенности сопутствующего хронической алкогольной интоксикации поражения печени.

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей, вызывают специфические фармакологические эффекты [1, 9]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, то созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов.

Конечный продукт превращений серосодержащих аминокислот — таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами [8]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний [13]. В частности, в экспериментальной модели алкоголизма по Majchgowicz было показано, что внутривентрикулярное введение таурина предотвращает развитие аминокислотного дисбаланса в плазме крови и печени [4, 14]. Комплексное клинико-биохимическое исследование больных алкогольной зависимостью, поступивших в клинику в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что у пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии таурин, уже к 7 суткам достоверно снижалась активность АЛТ и ГГТП, а также концентрация общего билирубина в плазме крови. В то же время в контрольной группе активность ферментов снизилась только к 14 суткам лечения, а содержание общего билирубина к этому сроку оставалось повышенным [10].

Незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником ряда биологически активных соединений: никотиновой кислоты, серотонина, некоторых алкалоидов [12, 16]. Недостаток триптофана в рационе является причиной нарушения синтеза белков, снижения содержания серотонина в мозге и других тканях [17]. Триптофан обладает снотворным и антидепрессивным действием [18]. Было также установлено, что внутримышечное введение L-триптофана уменьшает продолжительность бокового положения крыс на 35 %, а продолжительность этанол-индуцированного сна — на 26 % [11]. Кроме того, курсовое вве-

дение L-триптофана в дозе 100 мг/кг на фоне хронической алкогольной интоксикации способно частично корригировать аминокислотный дисбаланс в плазме крови и печени [3]. В этой связи представляется обоснованным включение триптофана в состав аминокислотной композиции, предназначенной для коррекции метаболических нарушений, сопутствующих хронической алкогольной интоксикации.

Терапевтическое действие аминокислот с разветвленной углеводородной цепью — L-изолейцина, L-валина и L-лейцина при хронических заболеваниях печени и осложняющей их печеночной энцефалопатии основано на незаменимости АРУЦ для организма человека и органоспецифичности метаболических превращений [3]. Показано, что назначение аминокислот, адаптированных к требованиям, предъявляемым для больных со здоровой печенью, может провоцировать негативные изменения обмена аминокислот, которые ведут к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся печеночной недостаточностью [15]. Поэтому для парентерального введения таким больным разработаны специальные смеси, содержащие повышенные количества АРУЦ (более 50 %). Обогащенные АРУЦ растворы аминокислот вводят больным с нарушением функции печени с целью коррекции аминокислотного дисбаланса и связанных с ним нарушений деятельности ЦНС [9, 15].

Исходя из вышеизложенного актуальной задачей представляется разработка аминокислотной композиции на основе АРУЦ, таурина и триптофана, предназначенной для метаболической терапии сочетанного поражения печени и головного мозга алкогольной этиологии.

**Целью** настоящей работы было исследование влияния внутривентрикулярного введения композиции, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, на пул свободных аминокислот и их производных в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации.

#### **Материал и метод**

В работе использовались 34 белые беспородные крысы-самцы массой 150–200 г, которые содержались на стандартном рационе вивария. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали в течение 14 недель, используя 20 % раствор этанола в качестве единственного источника питья [9]. Средняя доза этанола за весь период алкоголизации составила 8 г/кг (по данным регистрации потребления). Интактная контрольная группа получала воду в качестве единственного источника питья. Крысам 1 опытной группы в течение последних 7 дней перед забоем внутривентрикулярно вводили раствор композиции АРУЦ и таурина (450 мг/кг), крысам 2 группы — раствор композиции

АРУЦ, таурина и L-триптофана (600 мг/кг). Интактной контрольной и группе крыс, получавшим только этанол, вместо композиций вводили эквивалентные количества изотонического раствора хлорида натрия. Декапитацию проводили спустя 12 ч после последнего введения аминокислот.

Полученные образцы печени гомогенизировались на холоде в среде, содержащей 0,2 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА и 250 мкМ DAVA (дельта-аминовалериановая кислота), в соотношении 100 мг ткани на 1 мл среды. Полученный гомогенат центрифугировали 15 мин при 13000 g (+4°C), после чего супернатант немедленно отбирался в чистые пробирки, в которых хранился до анализа при -78°C. После размораживания экстракты повторно центрифугировали.

Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией 0,4 % офталевым альдегидом и 0,3 % 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4М Na-боратном буфере, pH 9,4. Для дериватизации вторичных аминокислот (пролина и оксипролина) проба далее смешивалась с раствором FМОС-хлорида в ацетонитриле (6 мг/мл). Детектирование — по флуоресценции (231/445 нм, начиная с времени выхода пиков пролина и оксипролина и до конца хроматограммы — 260/313 нм). Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой Agilent ChemStation A10.01 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот, содержащей равные количества определяемых соединений (2500 нмоль/мл). В методике использовались: концентрат стандартной смеси физиологических аминокислот фирмы «Calbiochem» (США), колонка Zorbax XDB C<sub>8</sub>, 3,5 мкм, 3×150 мм. Подвижная фаза А: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА; подвижная фаза В: водный раствор ацетонитрила (60 % об.). Разделение проводили с градиентным элюированием от 5 до 100 % В за 78 мин; температура колонки 37°C. Для определений использовали хроматограф Agilent 1100.

В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica». Использовались методы описательной статисти-

ки, корреляционного и дисперсионного анализа, а также линейно-дискриминантный анализ (прямая пошаговая процедура с  $F_{вкл} = 3$  и  $F_{искл} = 2$ ) для оценки изменений аминокислотного фонда как единого целого.

### **Результаты и обсуждение**

Хроническая алкогольная интоксикация вызвала в печени увеличение уровней глутамата, аспарагина, глицина, β-аланина, тирозина, а также снижение концентрации аланина (таблица 1). Обеднение пула аланина в печени может свидетельствовать о снижении катаболизма аминокислот под действием алкоголя в периферических тканях и, как следствие, переноса аланина в печень в глюкозо-аланиновом цикле. Влияние ХАИ на метаболизм ароматических аминокислот характеризуется помимо повышения уровня Туг и снижения соотношения Phe/Туг также исчезновением положительной корреляции между их уровнями ( $r = 0,85$  в контроле,  $r = -0,12$  при ХАИ). Такая ситуация может быть объяснена снижением процессов утилизации тирозина при сохранении активности фенилаланингидроксилазной реакции. Следует отметить, что уровень тирозина при ХАИ повышается также и в плазме крови [20]. В целом изменение структуры аминокислотного фонда печени характеризуется снижением доли незаменимых аминокислот и свидетельствует об изменении активности процессов гликолиза и глюконеогенеза (глутамат, глицин, аланин) и процессов конъюгации (глицин) в печени (таблица 1). Это объясняет повышение уровней этих аминокислот в печени, несмотря на угнетающее действие алкогольной интоксикации на транспорт аминокислот в гепатоциты [2]. В предыдущих исследованиях было показано, что при хронической алкогольной интоксикации отмечается повышение уровня триптофана в печени и плазме крови вследствие угнетения активности триптофан пирролазы [19]. Полученные нами данные не согласуются с этим положением, поскольку уровень триптофана в печени при хронической алкогольной интоксикации достоверно не повышался (таблица 1).

Введение композиции АРУЦ и таурина на фоне ХАИ вызвало в печени рост уровней аспартата, серина, лейцина, оксипролина и цистина. В то же время композиция не повлияла на уровни аминокислот, измененных под действием ХАИ — тирозина, глутамата, аспарагина, аланина и β-аланина (исключение составляет глицин, повышение уровня которого предотвращалось при введении композиции).

Таблица 1 — Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс, нмоль/г

	Контроль	ХАИ	ХАИ + АРУЦ + таурин	ХАИ + АРУЦ + таурин + Тгр
Аспаргат	1075 ± 115	1280 ± 135	1563 ± 258*	781 ± 89†
Глутамат	6798 ± 600	8713 ± 636*	8685 ± 921*	6155 ± 350†
Аспарагин	102,7 ± 5,9	252,8 ± 34,6*	217,5 ± 23,1*	160,7 ± 15,7†
Серин	1223 ± 119	1435 ± 181	2061 ± 333*†	1978 ± 245*
Глутамин	2795 ± 290	3336 ± 505	3140 ± 748	2605 ± 219
Гистидин	816,3 ± 46,5	795,3 ± 24,6	761,0 ± 46,8	1059 ± 33*†
Глицин	3123 ± 112	3918 ± 366*	3483 ± 232	4103 ± 270*
Фосфоэтаноламин	2361 ± 245	1886 ± 183	1792 ± 265	2182 ± 363
Треонин	360,6 ± 25,5	411,9 ± 67,4	479,2 ± 134,4	418 ± 35
Цитруллин	30,9 ± 1,0	30,5 ± 2,4	31,8 ± 1,9	35,1 ± 1,2
Аргинин	36,6 ± 2,6	39,8 ± 4,4	33,3 ± 3,3	33,3 ± 2,3
β-Аланин	128,5 ± 7,3	278,3 ± 39,3*	258,3 ± 40,8*	240 ± 39*
Аланин	2806 ± 320	1467 ± 174*	1946 ± 408*	2883 ± 293†
Таурин	2160 ± 191	1685 ± 179	3642 ± 1005	7414 ± 1430*†
Тирозин	97,1 ± 6,6	122,7 ± 8,6*	129,7 ± 8,5*	115,0 ± 6,5
α-Аминобутират	18,7 ± 4,0	28,5 ± 6,4	30,7 ± 8,1	19,5 ± 4,5
Этаноламин	4702 ± 252	4818 ± 380	4167 ± 376	5611 ± 669
Валин	166,9 ± 14,2	162,1 ± 11,0	190,4 ± 8,7	155,2 ± 8,5
Метионин	26,4 ± 3,2	21,5 ± 1,4	26,7 ± 1,5	27,9 ± 2,3
Цистатионин	21,6 ± 2,6	19,8 ± 3,8	29,5 ± 5,8	17,7 ± 3,5
Цистин	254,1 ± 45,3	209,0 ± 49,9	566,5 ± 159,6*†	512 ± 89*†
Триптофан	13,3 ± 1,1	14,6 ± 1,4	12,1 ± 1,3	18,7 ± 1,5*†
Изолейцин	121,3 ± 5,3	124,0 ± 10,9	130,7 ± 4,1	132,9 ± 12,1
Фенилаланин	119,8 ± 5,7	101,8 ± 11,5	118,9 ± 2,8	126,1 ± 7,6†
Лейцин	154,8 ± 11,6	146,6 ± 6,8	189,6 ± 10,0*†	172,1 ± 9,8†
Оксипролин	13,4 ± 1,5	11,7 ± 1,5	24,4 ± 3,2*†	12,7 ± 2,2
Орнитин	277,8 ± 28,6	295,1 ± 31,2	349,5 ± 54,7	314,4 ± 88,6
Лизин	397,2 ± 66,4	290,9 ± 46,1	380,2 ± 54,4	96,0 ± 20,0*†
Пролин	185,7 ± 30,9	185,2 ± 38,3	223,6 ± 21,5	249,8 ± 55,9
АРУЦ/ААК	2,04 ± 0,044	1,99 ± 0,191	2,07 ± 0,119	1,91 ± 0,0499
Phe/Tyr	1,25 ± 0,043	0,87 ± 0,113*	0,94 ± 0,061*	1,10 ± 0,0423†
Сумма протеиногенных АК	20673 ± 1002	23027 ± 1173	24337 ± 1398*	21783 ± 786
Замен./незамен. АК	8,58 ± 0,360	10,26 ± 0,633*	9,87 ± 0,801	8,92 ± 0,4114

\*  $p < 0,05$  по отношению к контролю; †  $p < 0,05$  по отношению к ХАИ

Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана при хронической алкогольной интоксикации индуцировало снижение уровней лизина (по отношению к контролю) и аспаргата (по отношению к ХАИ), а также повышение концентраций серина, триптофана, таурина, цистина и гистидина. В то же время предотвращалось нарушение уровней глутамата, аспарагина, аланина и тирозина, но оставались повышенными уровни глицина и β-аланина. Кроме того, введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана нормализует соотношение заменимых и незаменимых аминокислот (таблица 1). Как и при введении композиции АРУЦ и таурина, наблюдался рост уровня лейцина в печени, однако он был менее выраженным и достоверен только по отношению к ХАИ. Причиной этого может быть конкуренция с триптофаном за общую систему транс-

порта в печень. Повышение при введении обеих композиций уровня цистина и метаболически связанного с ним серина свидетельствует о снижении катаболических процессов серосодержащих аминокислот. Как правило, повышение уровней серосодержащих аминокислот в печени говорит об усилении детоксикационных процессов, однако в данной ситуации рост цистина скорее всего обусловлен экзогенным поступлением таурина в составе композиций. Нормализация уровня тирозина и соотношения Phe/Tyr, а также восстановление нормальной положительной корреляции между их уровнями ( $r = 0,8$ ) свидетельствует о нормализации утилизации ароматических аминокислот в печени после введения композиции. В то же время накопление триптофана в печени (его уровень в плазме крови через 12 ч после последнего введения не отличался от контрольных зна-

чений [20]) может объясняться активацией его транспорта в печень, где, наряду с мозгом, происходит его метаболизм.

По значению критерия Фишера наиболее значимыми показателями являлись гистидин, аспарагин, оксипролин, пролин, серин, триптофан и лейцин ( $F = 12,1; 8,5; 7,1; 6,9; 4,4; 3,4$  и  $3,4$  соответственно). На плоскости двух главных компонент расстояние между контрольной и группами ХАИ и ХАИ+композиция АРУЦ, таурина и триптофана практически одинаково (расстояние Махаланобиса 12,6 и 15,2 соответ-

ственно), в то время как расстояние между контрольной и группой ХАИ+композиция АРУЦ и таурина составляет 23,9 (рисунок 1). Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент свидетельствует о том, что введение аминокислотных композиций на фоне хронической алкогольной интоксикации наряду с эффектом нормализации приводит к специфическим для каждой композиции изменениям в аминокислотном фонде печени. Причем эти изменения более выражены в случае введения композиции, содержащей АРУЦ и таурин.

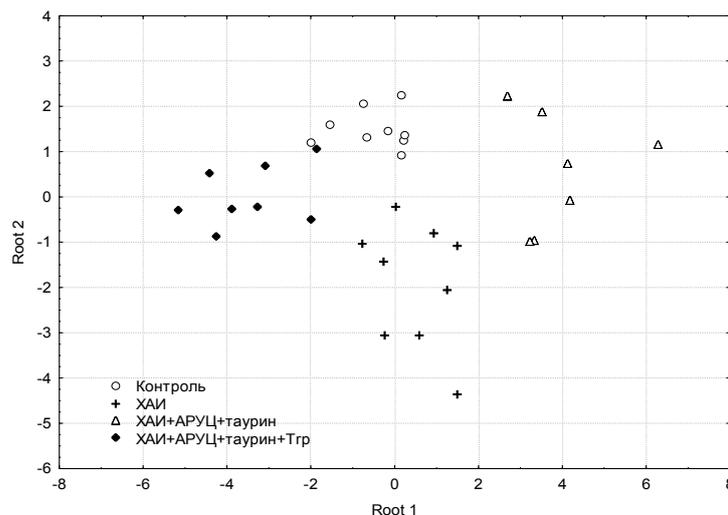


Рисунок 1 — Проекция реализаций экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент в многомерном пространстве показателей

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация сопровождается дисбалансом в фонде свободных аминокислот печени, основным проявлением которого является снижение доли незаменимых аминокислот. Введение композиции АРУЦ, таурина и триптофана на фоне хронической алкогольной интоксикации способно, в отличие от введения композиции без триптофана, оказывать нормализующий эффект в отношении ряда показателей аминокислотного фонда печени, в том числе на уровне ароматических аминокислот, глутамата и аланина. В то же время обе композиции вызывают собственные сдвиги аминокислотного фонда, в том числе уровней аспартата, серина, цистина (композиция АРУЦ и таурина) и уровней гистидина и лизина (композиция АРУЦ, триптофана и таурина).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефёдов [и др.] // Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук. — 1997. — № 2. — С. 39–48.
2. Божко, Г. Х. Действие этанола на белки тканей и сыворотки крови человека и животных / Г. Х. Божко, П. В. Волошин // Успехи совр. биологии, 1989. — Т. 108, Вып. 1(4). — С. 52–65.
3. Влияние смеси аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на структуру печени и фонд свободных аминокислот у крыс при субхронической алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола / Ю. Е. Раз-

водовский [и др.]. // Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. — 2001. — № 12. — С. 4–10.

4. Влияние триптофана и таурина на формирование фонда свободных аминокислот в плазме крови при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Матер. науч.-практ. конф., посвященной 40-летию ГрГМУ. — Гродно, 1998. — С. 50–51.

5. Патоморфология печени при остром алкогольном отравлении / Прокопчик Н. И. [и др.] // Медицинская панорама. — 2009. — № 3. — С. 57–59.

6. Разводовский, Ю. Е. Алкогольные поражения печени / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2003. — № 7. — С. 66–70.

7. Козловский, А. В. Нарушения обмена аминокислот при алкоголизме / А. В. Козловский, Ю. Е. Разводовский, С. Ю. Островский // Матер. науч.-практ. конф., посвященной 40-летию ГрГМУ. — Гродно, 1998. — С. 37.

8. Нефёдов, Л. И. Биологическая роль таурина / Л. И. Нефёдов // Вести АН Беларуси. — 1992. — № 3–4. — С. 99–106.

9. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. — Мн.: Наука и техника, 1995. — С. 278.

10. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Актуальные вопросы современной медицины. — Гродно, 2002. — С. 327–330.

11. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на продолжительность этанол-индуцированного сна / Ю. Е. Разводовский // Матер. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвященной памяти академика Ю. М. Островского. — Гродно, 2003. — С. 185.

12. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия, 2004. — Т. 21, № 1. — С. 44–51.

13. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, № 5. — С. 38–43.

14. Смирнов, В. Ю. Влияние таурина на фонд свободных аминокислот при синдроме отмены этанола / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. — 2004. — № 1. — С. 24–26.
15. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и кофермента А при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. — Гродно, 1998. — С. 152.
16. Bell, C. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry / C. Bell, J. Abrams, D. Nutt // British Journal of Psychiatry. — 2001. — Vol. 178. — P. 399–405.
17. The effect of L-tryptophan on daytime sleep latency in normals: correlation with blood levels / C. F. George [et al.] // Sleep. — 1989. — Vol. 12, №. 4. — P.345–353.
18. Sandyk, R. L-tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review / R. Sandyk // Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 67, № 1–4. — P. 127–144.
19. Liber, C. S. Medical and nutritional complications of alcoholism: mechanisms and management / C. S. Liber. — New York: Plenum Press, 1992. — P. 352.
20. Effects of composition of taurine, L-tryptophan, and BCAAs on free amino acids pool in blood plasma of rats undergoing chronic ethanol intoxication / V.Y. Smirnov [et al.] // Abstracts of 43th Meeting of the Polish Biochemical Society and the 10th Conference of the Polish Cell Society, Olsztyn, September 7th–11st, 2008. Acta Biochimica Polonica, 2008. — Vol. 55. Sup. 3, P8.29 — p.192.

Поступила 28.05.2009

УДК 539.163:578.084

## ВЛИЯНИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ НА ПРОЦЕССЫ ВЫВЕДЕНИЯ $^{137}\text{Cs}$ ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС

Л. А. Евтухова<sup>1</sup>, В. А. Игнатенко<sup>2</sup>, А. Б. Горбунов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Сибирское отделение РАН, г. Новосибирск

Обсуждается влияние фитоадаптогенов (смородина, голубика, жимолость, черемуха, вигна, мамордика) на выведение  $^{137}\text{Cs}$  из организма крыс. Оценена роль пектинов, находящихся в фитоадаптогенах, в качестве средства, влияющего на выведение радионуклида из организма крысы. Из используемых фитоадаптогенов определены те, которые ускоряют (вигна — на 28,57 %, жимолость — на 9 %) и замедляют (черемуха — на 11 %) выведение радионуклида из организма крысы. Для всех используемых фитоадаптогенов определены периоды полувыведения радионуклидов. Работа может использоваться для прогнозирования влияния фитоадаптогена на выведение  $^{137}\text{Cs}$  из организма крыс.

**Ключевые слова:** фитоадаптоген, пектины,  $^{137}\text{Cs}$ , крысы, выведение радионуклида, период полувыведения.

## THE EFFECT OF PHYTO ADAPTOGENS ON THE $^{137}\text{Cs}$ ELIMINATION FROM RATS' BODIES

L. A. Evtuhova<sup>1</sup>, V. A. Ignatenko<sup>2</sup>, A. B. Gorbunov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gomel State University named after F. Skorina

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

<sup>3</sup>Siberian Department of Russian Academy of Science, Novosibirsk

The effect of phytoadaptogens (currant, great bilberry, bird cherry and some other) on the  $^{137}\text{Cs}$  elimination from rats' bodies was under study. It was proved that pectins contained in phytoadaptogens were responsible for  $^{137}\text{Cs}$  elimination from rats' bodies. The applied phytoadaptogens were subdivided into two categories. Some of them accelerated  $^{137}\text{Cs}$  elimination by 9–28 %, the other retarded this process (bird cherry decreased the rate of elimination by 11 %). The half-life of elimination was determined for all phytoadaptogens. The obtained data can be applied to predict the effect of phytoadaptogens on the  $^{137}\text{Cs}$  elimination from rats' bodies.

**Key words:** phytoadaptogens, pectins,  $^{137}\text{Cs}$ , rats, radionuclide's elimination, half-life of elimination.

Поиск профилактических средств, которые снижают усвоение радиоактивного цезия и повышают его выведение при хроническом поступлении в организм человека и животных, является актуальной задачей. При этом используемые вещества при длительном их употреблении внутрь не должны нарушать нормальное течение физиологических процессов в организме.

Одним из возможных путей снижения усвоения цезия-137 в организме человека и животных является использование некоторых естественных компонентов их рациона. Такими

компонентами питания являются некоторые виды растений. Теоретическим обоснованием применения растительного материала является их химическое действие на обменные процессы, способствующие выведению радионуклидов [1], а также — наличие в растениях органопектинового комплекса, который может выступать в качестве сорбента радиоизотопов, оказывая тем самым радиопротекторное действие на организм.

Пектины — застудневающие межклеточные вещества относятся к полисахаридам. Им свойственна антимикробная и антиоксидантная

активность. Они нормализуют работу желудочно-кишечного тракта, стимулируют кишечную перистальтику, способствуют деятельности нормальной и подавляют патогенную микрофлору кишечника, способствуют выведению из организма продуктов его метаболизма, а также холестерина. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что пектины обладают способностью связывать некоторые вещества, например, соединения свинца, цезия, кобальта, попадающие в организм человека [2].

Опыты, проведенные на взрослых крысах, показали, что некоторые органические соединения, в частности, фитины, пектины и оксалаты, содержащиеся в растительных пищевых продуктах, влияют на процессы выведения радиоизотопов из организма животных [3].

**Целью исследования** является определение влияния фитоадаптогенов на процесс выведения радиоактивного цезия из организма крыс.

#### **Материал и метод исследования**

В экспериментальной части работы в качестве фитоадаптогена использовались некоторые виды нетрадиционных сельскохозяйственных растений: ягоды голубики топяной, жимолости, красной смородины, черемухи, мамордики и плоды вигны, в которых определяли пектины по Ахметову, методом титрования с сернокислым магнием. В растительном материале в результате щелочного гидролиза нативных пектинов осаждаются соли пектиновой кислоты в виде пектата кальция, который в последующем растворяют в уксусной кислоте и оттитровывают в растворе ионы кальция по общеизвестному комплексометрическому методу. Данные титрования с использованием нормального титра пектиновой кислоты позволяют рассчитать содержание в анализируемом материале суммы пектинов в пересчете на пектиновую кислоту [4].

Для изучения динамики выведения радиоактивного цезия из организма животных были использованы белые крысы-альбиносy: самцы массой 165–236 г ювенильного возраста. Животные были распределены по два в 7 групп: одна контрольная и шесть экспериментальных, в которых использовались следующие фитоадаптогены: 1) ягоды голубики, 2) ягоды чере-

мухи, 3) ягоды смородины, 4) ягоды жимолости, 5) плоды вигны, 6) ягоды мамордики.

Каждое животное находилось в отдельной клетке, чтобы четко нормировать рацион питания. Содержание и кормление крыс проводилось в соответствии с общепринятыми методиками, условиями и нормами для этого вида животных. Для минимизации стрессовых ситуаций крыс поместили в данные клетки заблаговременно (за 5 дней до начала опыта).

В качестве источника цезия-137 использовалась радиоактивно-загрязненная вода [5]. Ежедневно крысы получали порцию этой воды, смешанной с наполнителем — творогом, вместе с их естественным кормом (овес, хлеб белый). Соотношение белков, жиров, углеводов соответствовало нормативам: 10:30:60. Радиационно-грязный корм животные получали до момента, когда удельная активность в организме перестала увеличиваться, так называемое «плато насыщения». Это было отмечено на 32 сутки. Средняя активность крыс в момент насыщения составила: 35000 Бк/кг. Измерения удельной активности животных проводились с использованием гамма-бета-спектрометра МКС (РКГ-АТ1320А) ежедневно. По достижению «плато насыщения», начиная с этого дня, экспериментальные группы крыс перестали получать радиационно-грязный корм, и в их корм стали добавлять фитоадаптогены (голубику, черемуху, жимолость, вигну, мамордику и смородину) в количестве 250 мг ежедневно. Контрольная группа получала корм без добавок фитоадаптогенов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «Statistica» 6.0 (StatSoft-Russia, 1999) и табличного процессора MS Office Excel (2007 г.).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Обоснованием применения вышеперечисленных видов растений в экспериментальной части нашей работы послужили сведения о высоком содержании в них органопектиновых веществ, которые могут выступать в качестве сорбента радиоизотопов, оказывая тем самым радиопротекторное действие на организм животных.

В таблице 1 представлены результаты определения пектиновых веществ в фитоадаптогенах.

Таблица 1 — Содержание пектиновых веществ в плодово-ягодных культурах

Культура	Пектины, %
Голубика	3,1
Черемуха	1,1
Жимолость	4,7
Смородина	5,1
Вигна	12,1
Мамордика	8,8

Плоды вигны и мамордики характеризуются наибольшим содержанием пектиновых веществ, соответственно: 12,1 и 8,8 %. Наименьшее содержание пектиновых веществ в

ягодах жимолости — 4,7 %, голубики — 3,1 % и черемухи — 1,1 %.

В ходе эксперимента по изучению влияния фитоадаптогенов на выведение радиоактивного

цезия из организма крыс проводили замеры средней активности крыс (в Бк/кг) и массы тела животных для расчета удельной активности крыс.

Чтобы оценить различия в выведении цезия-137 в группах с использованием фитоадаптогенов и группы контроля, провели математическую и статистическую обработку данных.

Результат обработки данных показал, что процесс выведения цезия-137 из организма

крыс может быть описан экспоненциальной функцией вида  $A = A_0 \exp(-bt)$ , где коэффициент  $b$  позволяет оценить время полувыведения цезия-137 из организма крыс. В таблице 2 приведены параметры функции для каждого варианта и оценена постоянная для времени выведения  $^{137}\text{Cs}$  с учетом использования фитоадаптогенов, а график наглядно представляет эти результаты (рисунок 1).

Таблица 2 — Аналитические коэффициенты экспоненциальной функции выведения радионуклида из организма крыс

Вариант опыта	A - Бк коэффициент пропорциональности	b-сут. <sup>-1</sup> коэффициент, связанный со скоростью потока выведения	R <sup>2</sup> коэффициент детерминации
Контроль	15415,9	b <sub>к</sub> = -0,10	0,92
Смородина	15093,3	b <sub>эф</sub> = -0,10	0,94
Вигна	23609,0	b <sub>эф</sub> = -0,14	0,94
Черемуха	18863,7	b <sub>эф</sub> = -0,09	0,94
Мамордика	15507,6	b <sub>эф</sub> = -0,10	0,96
Голубика	20293,1	b <sub>эф</sub> = -0,10	0,94
Жимолость	23319,8	b <sub>эф</sub> = -0,11	0,93

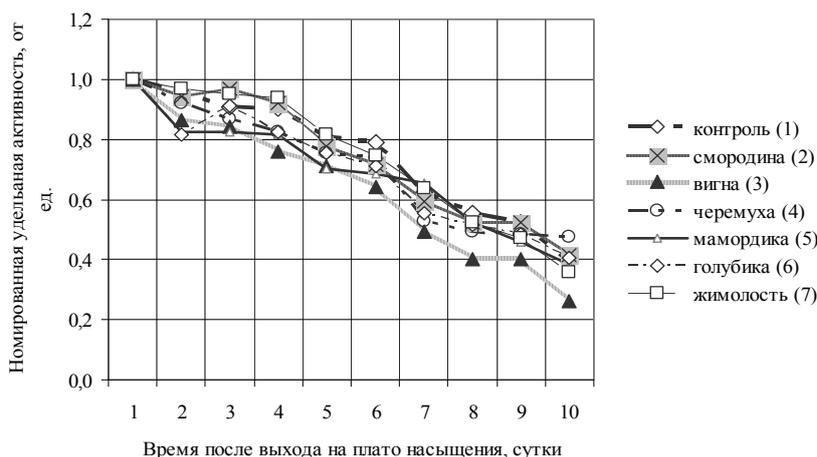


Рисунок 1 — Выведение  $^{137}\text{Cs}$  из организма крыс после выхода на «плато насыщения» организма радионуклидом

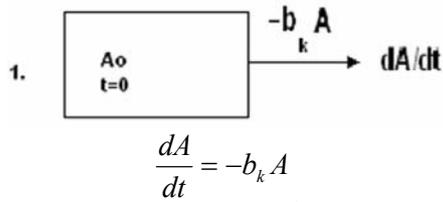
Полученные результаты описываются тремя дифференциальными уравнениями, которые зависят от эксперимента и характеризуются конкретными значениями  $A$  и  $b$ , отображенными в таблице 2. Представленные значения  $b$  в таблице 2, как в контроле ( $b_k$ ), без фитоадаптогена, так и с фитоадаптогеном ( $b_{эф}$ ) имеют различные значения, например:

1.  $b_k = -0,1$  — для контроля;
2.  $b_k = -0,1 = b_{эф} = -0,1$  — для смородины, мамордики, голубики;
3.  $b_k = -0,1 > b_{эф} = -0,14$  — для вигны;
4.  $b_k = -0,1 > b_{эф} = -0,11$  — для жимолости
5.  $b_k = -0,1 < b_{эф} = -0,09$  — для черемухи.

Эти коэффициенты можно получить из моделей при решении дифференциальных уравнений, описывающих процесс выведения радионуклидов из организма крыс после прекращения поступления в их организм радиоактивного цезия.

Модели представляют собой прямоугольники, содержащие количество цезия, соответствующее насыщению организма крысы, с активностью ( $A_0$ ) в момент прекращения поступления радионуклида и начала ( $t = 0$ ) во времени измерения оставшейся в организме активности  $^{137}\text{Cs}$  в процессе его выведения. При этом учитываются поступление в организм крысы фитоадаптогена ( $m$ ) и скорости потоков выводимого цезия, обусловленные как естественным обменом веществ ( $-b_k A$ ), так и влиянием фитоадаптогена на скорость обмена веществ ( $b_{ф} A$ ), которая может быть как положительной, так и отрицательной в стадии эксперимента по выведению радионуклида из организма крысы.

Рассмотрим **модель 1** контрольного эксперимента и соответствующее дифференциальное уравнение.



$$\frac{dA}{dt} = -b_k A$$

где  $\frac{dA}{dt}$  — скорость выведения радионуклида, а  $-b_k A$  — скорость потока выводимой активности радионуклида. Решение данного уравнения с учетом начальных условий имеет вид

$$A = A_0 e^{-b_k t}$$

т. к.  $b_k$  связан с периодом полувыведения  $T_k$ , обусловленным естественным обменом веществ. Найдем  $T_k$ :

$$b_k = \frac{0.693}{T_k} \quad \text{или} \quad T_k = \frac{0.693}{b_k}$$

Полученный результат занесем в таблицу 3.

**Модели 2** соответствуют примеры 2; 3; 4, что описывается дифференциальным уравнением следующего вида:

$$\frac{dA}{dt} = -b_{эф} A$$

где  $\frac{dA}{dt}$  — скорость выведения радионуклида, а  $-b_{эф} A$  — скорость потоков выводимой активности радионуклида. В данном случае скорость потоков выводимой активности радионуклида формируется как естественным обменом веществ ( $-b_k A$ ), так и влиянием фитоадаптогена на обмен веществ ( $-b_{ф} A$ ), тогда дифференциальное уравнение имеет вид:

$$\frac{dA}{dt} = -b_k A - b_{ф} A = -b_{эф} A$$

Решение данного уравнения с учетом начальных условий имеет вид

$$A = A_0 e^{(-b_k - b_{ф})t} = A_0 e^{-b_{эф} t}$$

Из решения дифференциального уравнения мы имеем равенство  $b_{эф} = b_k + b_{ф}$ , где каждый из коэффициентов этого равенства связан с периодами полувыведения радионуклида:  $T_{эф}$  — за счет естественного обмена веществ и фитоадаптогена,  $T_k$  — за счет естественного обмена веществ и  $T_{ф}$  — за счет влияния фитоадаптогена на обмен веществ формулами:

$$b_{эф} = \frac{0.693}{T_{эф}}; \quad b_k = \frac{0.693}{T_k}; \quad b_{ф} = \frac{0.693}{T_{ф}}$$

Из этих формул по известным коэффициентам  $b_{эф}$  и  $b_k$ , полученным из эксперимента и взятым из таблицы 2, найдем  $T_{эф}$  и  $T_k$  и занесем в таблицу 3. Для нахождения периода полувыведения радионуклида  $T_{ф}$  за счет влияния фи-

тоадаптогена на обмен веществ представим равенство коэффициентов в виде:

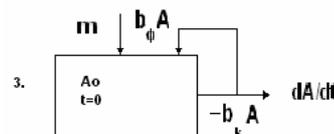
$$\frac{0.693}{T_{эф}} = \frac{0.693}{T_k} + \frac{0.693}{T_{ф}} \quad \text{или} \quad \frac{1}{T_{эф}} = \frac{1}{T_k} + \frac{1}{T_{ф}}$$

Из этой формулы, если известны значения  $T_{эф}$  и  $T_k$ , найдем  $T_{ф}$ :

$$T_{ф} = \frac{T_{эф} T_k}{T_k - T_{эф}}$$

занесем эти значения в таблицу 3.

Интересным является случай, когда  $b_{эф} = b_k$ , а значит равны  $T_{эф}$  и  $T_k$ , тогда  $T_{ф} \rightarrow \infty$ , что соответствует недействию вносимого фитоадаптогена на обменные процессы и выведение радионуклида.



**Модели 3** соответствует пример 5, т. е.  $b_k < b_{эф}$ , что описывается дифференциальным уравнением следующего вида:

$$\frac{dA}{dt} = -b_{эф} A$$

где  $\frac{dA}{dt}$  — скорость выведения радионуклида, а  $-b_{эф} A$  — скорость потоков выводимой активности радионуклида. В данном случае скорость потоков выводимой активности радионуклида формируется как естественным обменом веществ ( $-b_k A$ ), так и влиянием фитоадаптогена на обмен веществ ( $b_{ф} A$ ), способствующего удержанию радионуклида в организме. Тогда дифференциальное уравнение имеет вид:

$$\frac{dA}{dt} = -b_k A + b_{ф} A = -b_{эф} A$$

Решение данного уравнения с учетом начальных условий имеет вид:

$$A = A_0 e^{(-b_k + b_{ф})t} = A_0 e^{-b_{эф} t}$$

Из решения дифференциального уравнения мы имеем равенство  $b_{эф} = b_k - b_{ф}$ , где каждый из коэффициентов этого равенства связан с периодами полувыведения радионуклида аналогично предыдущей модели 2.

Для нахождения периода полувыведения радионуклида за счет влияния фитоадаптогена на обмен веществ  $T_{ф}$  представим равенство коэффициентов в виде:

$$\frac{0.693}{T_{эф}} = \frac{0.693}{T_k} - \frac{0.693}{T_{ф}}, \quad \text{или} \quad \frac{1}{T_{эф}} = \frac{1}{T_k} - \frac{1}{T_{ф}}$$

Из этой формулы, если известны значения  $T_{эф}$  и  $T_k$ , мы можем найти  $T_{ф}$ :

$$T_{ф} = \frac{T_{эф} T_k}{T_{эф} - T_k}$$

Занесем эти значения в таблицу 3.

В эксперименте не учитывали время естественного полураспада цезия-137, так как оно настолько велико, что мы можем принять его

за бесконечно большую категорию (12045 суток), которая во время эксперимента не влияла на выведение цезия за счет распада.

Таблица 3 — Время полувыведения  $^{137}\text{Cs}$  из организма крыс

Показатели	$b_k$ и $b_{эф}$ сут. <sup>-1</sup>	Эффективное время полувыведения, $T_{эф}$	Время полувыведения при наличии фитоадаптогена, $T_{ф}$	Характер действия фитоадаптогена на выведение $^{137}\text{Cs}$
Контроль	-0,1	6,93 сут.		
Смородина	-0,1	6,93 сут.	$\infty$	Не влияет на выведение
Вигна	-0,14	4,95 сут.	17,325 сут.	Ускорение выведения на 28,57 %
Черемуха	-0,9	7,7 сут.	63 сут. — время полунакопления	Замедление выведения на 11,11 %
Мамордика	-0,1	6,93 сут.	$\infty$	Не влияет на выведение
Голубика	-0,1	6,93 сут.	$\infty$	Не влияет на выведение
Жимолость	-0,11	6,3 сут.	69,3 сут	Ускорение выведения на 9 %

### Заключение

В результате эксперимента выявлено, что наличие пектиновых веществ в ягодных растениях, используемых в качестве фитоадаптогенов, не является доминирующим во влиянии на процесс выведения  $^{137}\text{Cs}$  из организма крыс. Например, голубика, смородина, мамордика содержат 3,1; 5,1; 8,8 % пектинов соответственно (таблица 1), а никакого влияния на выведение радиоактивного цезия не оказывают (таблица 3).

Сильно влияет на выведение радиоактивного цезия из организма крыс фитоадаптоген вигна, который ускоряет этот процесс на 28,57 %.

Замедляет выведение радиоактивного цезия из организма крыс на 11,11 % фитоадаптоген черемуха.

Полученные результаты позволяют прогнозировать процессы выведения радионуклида из организма животных под воздействием различных фитоадаптогенов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Физико-химический подход к отбору органических соединений, предназначенных для выведения радиоактивных веществ из организма / В. С. Балабуха [и др.] // Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов: сб. ст. под ред. Ю. И. Москалёва. — М.: Атомиздат, 1966. — С. 462-470.
2. Шапиро, Д. К. Дикорастущие плоды и ягоды / Д. К. Шапиро, В. А. Михайловская, Н. И. Манциводо. — 2-е изд. — Мн.: Ураджай, 1981. — 159 с.
3. Москалев, Ю. И. Радиоактивные изотопы и организм / Ю. И. Москалев. — М.: Медицина, 1969. — С. 187-188.
4. Западнюк, И. П. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. — К.: Вища школа, 1973. — 304 с.
5. Лебедева, Г. Д. Влияние различных солей состава воды на накопление  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  пресноводной рыбой / Г. Д. Лебедева // Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов: сб. ст. под ред. Ю. И. Москалёва. — М.: Атомиздат, 1966. — С. 176-181.

Поступила 13.08.2009

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.1-005.4-057 (476.2)

### СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. М. Шаршакова<sup>1</sup>, Г. В. Гатальская<sup>2</sup>, А. Л. Лопатина<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

<sup>3</sup>Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В статье проанализированы психологические факторы, обуславливающие развитие ишемической болезни сердца, также выделены механизмы влияния психической сферы на возникновение и прогрессирование заболевания, среди которых особое внимание уделено личностным особенностям пациентов. В результате проведенного исследования были уточнены факторы риска ишемической болезни сердца у трудоспособного населения Гомельского региона Беларуси и описаны рекомендации психопрофилактического и психокоррекционного характера.

**Ключевые слова:** социально-психологические факторы риска, ишемическая болезнь сердца, стресс, личностный соматотип, личностные особенности пациентов, психологическая профилактика, психологическая коррекция.

**SOCIO-PSYCHOLOGICAL RISK FACTORS  
OF ISCHEMIC DISEASE AMONG BELARUSIAN ABLE-BODIED CITIZENS****T. M. Sharshakova<sup>1</sup>, G. V. Gatalskay<sup>2</sup>, A. L. Lopatina<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Gomel State University<sup>3</sup>Gomel Regional Clinical Cordial Dispensary

This article analyses psychological factors, determining the development of ischemic heart disease, it also singles out the mechanisms of the influence of mental sphere on the genesis and development of the disease, and in particular it highlights the patients' distinctive personal features. As a result of the carried out research the risk factors of ischemic heart disease among able-bodied citizens in the region of Gomel were specified. The article gives the recommendations for the psychological prevention and correction.

**Key words:** socio-psychological risk factors, ischemic heart disease, stress, personality type, distinctive personal features, psychological prevention, psychological correction.

В современных условиях жизни увеличивается нагрузка на эмоциональную сферу человека, и как следствие, приобретают все большее распространение сердечно-сосудистые расстройства, вызываемые систематическими эмоциональными перегрузками. Среди этих расстройств одно из первых мест занимает ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время сохраняется негативная тенденция увеличения заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в Республике Беларусь. Это диктует необходимость активизации совместных усилий кардиологов и психологов в изучении психологических факторов, обуславливающих развитие ишемической болезни сердца. Обращаясь к их рассмотрению, можно выделить внутренние (личностные) и внешние (информационные) факторы. К внутренним относят особенности организации нервно-психических процессов, характер отношения к окружающему миру и личностные особенности в целом. К внешним — стрессовые неблагоприятные воздействия на человека физических условий среды, особенностей семейных, производственных и ряда неблагоприятных ситуаций, а также большого объема перерабатываемой современным человеком информации. Последнее часто называют информационным неврозом, который рассматривают как одну из важных причин развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. По утверждению Г. И. Сидоренко, эти заболевания являются своего рода «платой» за переработку большого объема информации [1]. С другой стороны, устойчивость к влиянию информационных факторов определяется внутренней психологической структурой человека, то есть воздействие оказывают не информационные перегрузки, а отношение человека к складывающимся ситуациям. По мнению многих исследователей, это специфическое отношение обусловлено акцентуацией, деформацией личностной структуры, которая определяет затяжной

гипертрофированный или деструктивный тип реагирования на жизненную обстановку.

Выделяют несколько теоретических подходов, объясняющих развитие такого механизма. Это психосоматическая концепция З. Фрейда, рассматривающая отклонения в деятельности физиологических систем организма как символы определенных вытесненных неосознаваемых переживаний или разрешение психического конфликта через заболевания тела, при возникновении которых наступает эмоциональное облегчение.

Развитие идей З. Фрейда в области психосоматики было осуществлено Ф. Александером, обнаружившим связь психологических конфликтов разрешения. Согласно его теории «специфичности конфликта», конфликты орального, анального или фаллического характера проявляются в заболеваниях соответствующих систем организма. По его мнению, развитие соматического заболевания обусловлено тремя факторами: индивидуальными особенностями личности, на фоне которых формируются интрапсихические неосознанные конфликты; наличием психотравмирующих ситуаций; конституционально-предопределенной ранимостью определенных органов вегетативной системы, т. е. наличием в структурах тела генетически обусловленного «слабого органа» [2].

Наибольшее распространение получила теория профиля личности, или соматотипов Ф. Данбар, которая обнаружила высокую вероятность развития различных соматических заболеваний у лиц с определенными личностными особенностями. Ею были выделены различные личностные соматотипы: коронарный, гипертонический, аллергический, травматический или «склонный к несчастьям». Для последнего типа характерны импульсивность, неупорядоченный образ жизни с тенденцией к самонаказанию, исходящей из неосознанного чувства вины.

Этому профилю личности Ф. Данбар противопоставляет личность, склонную к ангинозным жалобам и развитию инфаркта мио-

карда. Такие люди описываются как выдержанные, способные к деятельности, с большой последовательностью и самообладанием, которые в состоянии отказаться от удовлетворения своих потребностей ради достижения отдаленной цели [3]. В рамках последней теории большую значимость приобрели работы М. Фридмана и Р. Розенмана, которые выявили, что наиболее часто заболевают ишемической болезнью сердца лица с типом поведения, который они обозначили как «тип А». Для данных лиц характерно постоянное стремление к продвижению и склонность к состязанию. Они берутся за множество дел и проявляющийся дефицит времени компенсируют ускорением темпа жизни и работы. В ходе исследования было доказано, что лица «типа А» примерно в четыре раза чаще заболевают ишемической болезнью сердца, чем лица с противоположным типом поведения, названным «типом В» [4–7].

Однако дальнейшие исследования не всегда обнаруживали эту закономерность и иногда даже выявляли обратную тенденцию, когда большая часть пациентов с ишемической болезнью сердца при обследовании принадлежала к «типу Б».

Независимые исследования, проведенные в бывшем СССР, также выявили у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в одних случаях стеничную, активную личностную структуру, в других — вязкую, тревожную, не склонную к активной деятельности.

В силу этого правильно было бы говорить не об определенном соматотипе, а о специфических личностных особенностях лиц, склонных к ишемической болезни сердца.

Ю. М. Губачев проанализировал личностные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца с применением факторного анализа и выделил пять психологических типов. Первый составляют пациенты с психоподобной личностной структурой, с извращенным типом реагирования на жизненные обстоятельства и способные создавать конфликтные ситуации. Они составляют 24 % всех пациентов. Ко второму типу относится 16 % пациентов. Это люди с высоким чувством ответственности, зрелыми и управляемыми эмоциями, однако развитое самолюбие, стремление доминировать, высокий уровень притязания могли способствовать формированию конфликтов, отягощающих и интенсифицирующих рабочее напряжение. К третьему типу, составляющему 28 %, относятся лица с невротической структурой и те, которым по своим служебным обязанностям приходится брать на себя большую ответственность. Четвертый тип, к которому относится 10 % пациентов, включает в себя лиц, у которых жизненные обстоя-

тельства сложились так, что им постоянно приходится преодолевать лишения, обиды, неуспех. Для них характерны подавленность, горечь обиды, зависть, сочетающиеся с сарказмом, иногда злобой. К пятому типу, составляющему 22 % пациентов относятся люди, у которых нет никаких жизненных проблем, это спокойные, удовлетворенные собой и окружающими люди с размеренным ритмом труда и отдыха [8].

Большинство исследований с применением ММРІ (Миннесотского многоаспектного личностного опросника) выявили у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией повышенный уровень значений по шкалам ипохондрии, истерии, психастении по сравнению со здоровыми людьми. Для них характерно наличие так называемой «конверсионной пятерки». Часто обнаруживались высокие значения также по шкалам депрессии и тревожности. Эти данные указывают на наличие в их структуре личности тревоги и невротизации.

Среди личностных особенностей, приводящих к риску ишемической болезни сердца, выделяют также враждебность, которая определяется как циничное, подозрительное, настороженное отношение к окружающим, часто порождающую социальные конфликты и демонстрацию гнева. Так, ряд исследований показывают на основе наблюдений в течение 16 лет, что риск смерти от ишемической болезни сердца у больных с высокими показателями враждебности выше в 1,6 раза, чем при низкой ее выраженности. Однако в половине похожих исследований такие ассоциации не регистрируются [6].

При изучении особенностей склада личности среди неблагоприятных факторов, влияющих на сердечно-сосудистый исход, были также выделены безнадежность и пессимизм. Безнадежность определяется как постоянные отрицательные эмоции, снижение мотивации, что ведет к более отрицательным оценкам новых ситуаций, ощущению бессмысленности каких-либо действий и является самостоятельным фактором риска развития ишемической болезни сердца, независимо от депрессии. Исследования позволяют утверждать, что безнадежность повышает риск развития ишемической болезни сердца, а также летального исхода в 2,1 раза. Пессимизм обычно определяется как тип сознания, который является возможным предшественником депрессии и, судя по данным исследований, повышает риск развития ишемической болезни сердца и в том числе фатального инфаркта миокарда в 2,27 раза [7].

Среди других особенностей личности, приводящих к ишемической болезни сердца, выделяют алекситимию, затрудняющую способность идентифицировать и вербализовать свои чувства, отличать последние от телесных

ощущений, а также ригидность и излишнюю детализированность мышления, тенденцию к опережающему поведенческому, а не рефлексивному ответу на внешние стимулы. Однако влияние алекситимии как фактора риска ишемической болезни сердца является дискуссионным.

К факторам риска ишемической болезни сердца относят психические расстройства, такие как депрессия и тревога. По данным некоторых современных отечественных и зарубежных исследований, каждый третий пациент с ишемической болезнью сердца, находящийся в стационаре, склонен к депрессивным состояниям. У страдающих тревожными расстройствами также в 2 раза выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, достоверно выше общая и сердечно-сосудистая смертность, риск развития инфаркта миокарда, а также внезапной сердечной смерти. В частности, по данным Фремингемского исследования, тревога связана с 6-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти.

Кроме тревожных и депрессивных расстройств пациенты с ишемической болезнью сердца имеют свои особенности и в самооценке. Многие исследования обнаруживают несомненную зависимость формы коронарного заболевания и характера самооценки.

При ишемической болезни сердца происходит «вымывание» интервала, включающего лиц с адекватной самооценкой, и «пополнение» интервалов, включающих лиц с неадекватной самооценкой. Полным нарушением самооценки страдают лица, недавно перенесшие инфаркт. Их представления о себе характеризуются недифференцированностью, спутанностью. Наиболее часто сохраняют адекватную самооценку лица со стенокардией.

Необходимо отметить, что выявление профиля личности проводилось обычно при исследовании уже заболевших людей, потому в этих условиях неправомерно говорить о том, что выявленные черты провоцируют развитие заболевания. Возникает предположение, что наличие болезни также изменяет личностную структуру. Исследования Н. П. Олиферко показали, что в первые дни после начала инфаркта миокарда пациенты, обследованные по методике ММРІ, имеют профиль личности, характерный для здорового человека. Лишь через две недели после начала заболевания в их личности появляются «классические» болезненные проявления [9]. Исследователи факторов риска ишемической болезни сердца выделили их в 2 основные группы: немодифицируемые (пол, возраст, наследственность и этнические особенности) и модифицируемые, т. е. поддающиеся коррекции (курение, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, низкая физическая активность, повышенное артериальное

давление и частота сердечных сокращений, маркеры воспаления и факторы гемостаза, психологические факторы).

Фремингемское исследование доказало, что общий риск развития ишемической болезни сердца у здоровых людей может быть вычислен путем суммирования отдельных факторов риска. К психологическим факторам относят объективные (острый и хронический стресс; психо-социальная ситуация жизни, обусловленная низким социально-экономическим статусом, недостатком социальной поддержки, социальной изоляцией); субъективные, связанные с индивидуальными особенностями личности (например, тип А и враждебность), психопатологическими реакциями (развитие тревожных и депрессивных расстройств).

Доказано, что эпизоды острого стресса увеличивают сердечную заболеваемость и смертность. Так, в исследовании финских ученых, риск смертности от всех причин на первой неделе после смерти супруга в 2 раза превышал среднестатистические показатели. Риск любого эпизода ишемии миокарда в это время повышался в 2,3 раза у мужчин и в 3,5 раза у женщин вне зависимости от возраста; к концу первого месяца риск уменьшался. В Нью-Йорке после террористического акта 11 сентября 2001 г. в течение последующего месяца в 2,3 раза возросло количество тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Не меньшее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы оказывает хронический стресс, зачастую обусловленный характером выполняемой профессиональной деятельности, сопряженной с большим напряжением (high job strain). В соответствии с этой моделью люди, работа которых сопряжена с повышенной ответственностью и высокими профессиональными требованиями, могут быть отнесены к группе высокого риска. Работа, которую отличает несоответствие между затраченными усилиями и получаемым за нее вознаграждением, также относится к фактору риска.

Распространено ошибочное убеждение, что ишемическая болезнь сердца редко поражает женщин и протекает у них более доброкачественно. Однако это не так. В индустриально развитых странах мира сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти у женщин в возрасте старше 55 лет. Женщины этой возрастной группы имеют 46-процентный риск заболевания ишемической болезнью сердца и 31 процентный — смерти от нее. Особенностью ишемической болезни сердца у женщин является более «драматическое» начало, характеризующееся серьезными по сравнению с мужчинами тромботическими осложнениями при менее выраженных атеросклеротических изменениях сосудов.

Таким образом, можно считать установленным фактом наличие ряда психологических факторов (стресс, особенности личности, психические расстройства) как провоцирующих развитие ишемической болезни сердца у здоровых людей, так и влияющих на течение и прогноз уже существующей патологии, однако степень влияния каждого из этих факторов пока не уточнена.

С целью изучения психологических факторов риска развития ишемической болезни сердца у населения трудоспособного возраста Гомельского региона нами было проведено исследование. При этом мы опирались на следующие психодиагностические методы:

1) опросник Мини-мулт (сокращенный вариант Миннесотского многоаспектного личностного опросника ММРП) для выявления в структуре личности психопатологических синдромов (ипохондрии, истерии, психастении, психопатии, шизоидности, паранойальности, депрессии, гипомании);

2) опросник УСК Дж. Роттера для выявления уровня субъективного контроля;

3) методика диагностики типа поведенческой активности Л. И. Вассермана, Н. В. Гуменюк;

4) опросник Спилбергера-Ханина для определения уровня личностной и ситуативной тревожности;

5) опросник Леонгарда-Шмишека для диагностики типов акцентуации характеров;

6) методика выявления уровня подверженности стрессу.

Исследование проводилось на базе учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический диспансер». Выборочную совокупность составили 118 пациентов: 67 мужчин и 51 женщина в возрасте 30–55 лет.

Вся выборка была разделена на три группы, из которых две группы экспериментальные, а одна — контрольная:

1) первую группу составили мужчины и женщины со стабильной — нестабильной стенокардией (начальная стадия ишемической болезни сердца) в количестве 30 человек;

2) вторую — мужчины и женщины, перенесшие инфаркт миокарда с хирургическим и без хирургического вмешательства, в количестве 43 человека;

3) третью — мужчины и женщины без признаков ишемической болезни сердца, в количестве 45 человек, она и составила контрольную выборку.

В результате первичной обработки данных исследования были получены результаты, которые приведены ниже в таблицах 1–18.

Таблица 1 — Уровень субъективного контроля

Тип локуса	Количество мужчин	Количество женщин
Внешний	4 (22,22 %)	2 (16,67 %)
Внутренний	13 (72,22 %)	10 (83,33 %)
Смешанный	1 (5,55 %)	0

Таблица 2 — Подверженность стрессу

Уровень стресса	Количество мужчин	Количество женщин
Высокий	3 (16,67 %)	1 (8,33 %)
Выше среднего	13 (72,22 %)	7 (58,33 %)
Умеренный	2 (11,11 %)	4 (33,33 %)
Легкий	0	0

Таблица 3 — Тип поведенческой активности

Тип поведенческой активности	Количество мужчин	Количество женщин
«А»	8 (44,44 %)	5 (41,67 %)
«АБ»	6 (33,33 %)	4 (33,33 %)
«Б»	4 (22,22 %)	3 (25,0 %)

Таблица 4 — Тревожность

Ситуативная тревожность	Количество мужчин	Количество женщин
Высокая	6 (33,33 %)	5 (41,67 %)
Низкая	4 (22,22 %)	2 (16,67 %)
Умеренная	8 (44,44 %)	5 (41,67 %)
Личностная тревожность		
Высокая	6 (33,33 %)	5 (41,67 %)
Низкая	2 (11,11 %)	1 (8,33 %)
Умеренная	10 (55,55 %)	6 (50,0 %)

Таблица 5 — Акцентуации характера

Название акцентуации	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Гипертимность	8	44,44	7	58,33
Дистимичность	2	11,11	2	16,67
Циклотомность	2	11,11	1	8,33
Эмоциональность	5	27,77	4	33,33
Демонстративность	2	11,11	1	8,33
Застревание	8	44,44	9	75
Педантичность	0	0	3	25
Тревожность	5	27,77	6	50
Возбудимость	12	66,66	7	58,33
Экзальтированность	10	55,55	2	16,67

Таблица 6 — Мини-мульти

Название шкалы	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Ипохондрия	10	55,55	6	50
Депрессия	6	33,33	5	41,67
Истерия	3	16,66	4	33,33
Психопатия	2	11,11	1	8,33
Паранойальность	1	5,55	2	16,67
Психастения	6	33,33	4	33,33
Шизоидность	1	5,55	2	16,67
Гипомания	1	5,55	0	0

По второй экспериментальной группе были получены следующие результаты:

Таблица 7 — Уровень субъективного контроля

Тип локуса	Количество мужчин	Количество женщин
Внешний	7 (28 %)	5 (27,78 %)
Внутренний	16 (64 %)	12 (66,67 %)
Смешанный	2 (8 %)	1 (5,56 %)

Таблица 8 — Подверженность стрессу

Уровень стресса	Количество мужчин	Количество женщин
Высокий	3 (12 %)	6 (33,33 %)
Выше среднего	11 (44 %)	7 (38,89 %)
Умеренный	10 (40 %)	4 (22,22 %)
Легкий	1 (4 %)	1 (5,56 %)

Таблица 9 — Тип поведенческой активности

Тип поведенческой активности	Количество мужчин	Количество женщин
«А»	13 (52 %)	10 (55,56 %)
«АБ»	11 (44 %)	6 (33,33 %)
«Б»	1 (4 %)	2 (11,11 %)

Таблица 10 — Тревожность

Ситуативная тревожность	Количество мужчин	Количество женщин
Высокая	9 (36 %)	9 (50 %)
Низкая	3 (12 %)	1 (5,56 %)
умеренная	13 (52 %)	2 (11,11 %)
Личностная тревожность		
Высокая	10 (40 %)	12 (66,67 %)
Низкая	2 (8 %)	1 (5,56 %)
Умеренная	13 (52 %)	5 (27,78 %)

Таблица 11 — Акцентуации характера

Название акцентуации	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Гипертимность	10	40	12	66,67
Дистимичность	5	20	4	22,22
Циклотомность	5	20	3	16,67
Эмоциональность	5	20	7	38,89
Демонстративность	3	12	5	27,78
Застревание	8	32	8	44,44
Педантичность	0	0	2	11,11
Тревожность	8	32	8	44,44
Возбудимость	11	44	9	50
Экзальтированность	6	24	4	22,22

Таблица 12 — Мини-мульти

Название шкалы	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Ипохондрия	18	72	10	55,56
Депрессия	18	72	9	50
Истерия	7	28	5	27,78
Психопатия	18	72	11	61,11
Паранойяльность	1	4	3	16,67
Психастения	15	60	11	61,11
Шизоидность	4	16	2	11,11
Гипомания	0	0	0	0

По контрольной группе, которую составили 45 человек без признаков ишемической болезни сердца, были получены следующие результаты.

Таблица 13 — Уровень субъективного контроля

Тип локуса	Количество мужчин	Количество женщин
Внешний	2 (8,33 %)	0
Внутренний	19 (79,17 %)	19 (90,48 %)
Смешанный	3 (12,5 %)	2 (9,52 %)

Таблица 14 — Подверженность стрессу

Уровень стресса	Количество мужчин	Количество женщин
Высокий	0	3 (14,29 %)
Выше среднего	15 (62,5 %)	9 (42,86 %)
Умеренный	6 (25,0 %)	8 (38,10 %)
Легкий	2 (8,33 %)	2 (9,52 %)

Таблица 15 — Тип поведенческой активности

Тип поведенческой активности	Количество мужчин	Количество женщин
«А»	8 (33,33 %)	6 (28,57 %)
«АБ»	10 (41,67 %)	8 (44,44 %)
«Б»	7 (29,17 %)	6 (28,57 %)

Таблица 16 — Тревожность

Ситуативная тревожность	Количество мужчин	Количество женщин
Высокая	8 (33,33 %)	10 (47,62 %)
Низкая	2 (8,33 %)	2 (9,52 %)
Умеренная	15 (62,5 %)	8 (38,10 %)
Личностная тревожность		
Высокая	12 (50 %)	11 (52,38 %)
Низкая	0	1 (4,76 %)
Умеренная	12 (50 %)	9 (42,86 %)

Таблица 17 — Акцентуации характера

Название акцентуации	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Гипертимность	12	50	11	52,38
Дистимичность	2	8,33	5	23,81
Циклотомность	3	12,5	7	33,33
Эмоциональность	5	20,83	6	28,57
Демонстративность	0	0	0	0
Застревание	6	25	7	33,33
Педантичность	1	4,17	2	9,52
Тревожность	3	12,5	6	28,57
Возбудимость	8	33,33	6	28,57
Экзальтированность	8	33,33	3	14,29

Таблица 18 — Мини-мульти

Название шкалы	Мужчины		Женщины	
	кол-во	%	кол-во	%
Ипохондрия	12	50	10	47,62
Депрессия	5	20,83	4	19,08
Истерия	2	8,33	3	14,29
Психопатия	0	0	1	4,76
Паранойяльность	0	0	4	19,08
Психастения	2	8,33	5	23,81
Шизоидность	1	4,17	5	23,81
Гипомания	0	0	0	0

По результатам исследования с помощью методики Мини-мульти у мужчин и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца, причем как в группе со стабильной — нестабильной стенокардией, так и в группе с инфарктом миокарда без хирургического и с хирургическим вмешательством выявлено достоверное повышение уровня шкал, так называемой невротической триады: 1, 2, 3 шкалы, по сравнению с контрольной группой (с уверенностью 99 %), что свидетельствует о выраженном эмоциональном дискомфорте, трудностях адаптации, внутренней дисгармонии, блокаде мотивированного поведения. При этом доля мужчин в первой экспериментальной группе с выраженными изменениями профиля личности составила 35,18 %, женщин — 41,67 %; во второй экспериментальной группе доля мужчин равна 57,59 %, женщин — 45,42 %, а в контрольной группе — 26,39 и 27 % соответственно (с уверенностью 99 %).

Анализ усредненного профиля личности во всех группах показал, что наиболее высокими оказались значения шкал ипохондрии и соматизации тревоги, тревоги и депрессивных тенденций, истерии (эмоциональной лабильности, вытеснения тревожащих факторов), психопатии и психостении, а также отмечено снижение по шкале гипомании. При этом во второй группе отмечались более выраженные изменения средних показателей указанных шкал.

Таким образом, полученные результаты показывают, что наиболее характерными осо-

бенностями психического статуса мужчин и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца, являются: доминирование беспокойства по поводу физического здоровья, повышенное внимание к соматическим ощущениям, постоянная напряженность, склонность к тревожным реакциям, сниженный фон настроения, пессимистическая оценка ситуаций и перспектив, пониженный уровень социальной активности, ограничение сферы общения в связи с соматическим неблагополучием, снижение продуктивности. Снижение средних значений по шкале гипомании отражает недостаток побуждений, пониженную самооценку, что в сочетании с постоянной потребностью в признании и высокой социальной ответственностью служит еще одним фрустрирующим фактором.

Необходимо отметить, что выявление профиля личности проводилось нами при обследовании уже заболевших людей, потому в этих условиях, возможно, неправомерно говорить о том, что выявленные черты провоцируют развитие заболевания. Как отмечалось и другими авторами, на этой основе возникает предположение, что наличие болезни также влияет на изменение личностной структуры.

Шкала самооценки тревоги Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина использовалась нами для исследования уровня тревоги как состояния, характеризующегося субъективно переживаемыми эмоциями напряжения, беспокойства, озабоченности в ответ на различные стрессоры, и уровня тревожности как свойства человека реа-

гировать на внешние раздражители состоянием тревоги, интенсивность которой не соответствует объективной опасности. Вследствие того, что личностная тревожность является фактором, облегчающим возникновение реакции тревоги, эти два фактора тесно взаимосвязаны и коррелируют между собой (с уверенностью 99 %).

Анализ результатов показал неоднозначный уровень реактивной и личностной тревожности у мужчин и женщин экспериментальных и контрольной групп: в контрольной группе — ситуативная тревожность равна 41,3 балла, личностная — 44,3; в первой группе ситуативная тревожность — 40,93 балла, личностная — 42; во второй — ситуативная тревожность — 42,17 балла, личностная — 42,07.

Максимального значения уровень реактивной тревоги достиг в группе людей, перенесших инфаркт миокарда с хирургическим и без хирургического вмешательства. Данный факт позволяет предположить, что крайнее прогрессирование заболевания превращает личностную тревожность в непосредственный фактор усугубления патологических нарушений, т. е. складывается жесткий стереотип реагирования на психоэмоциональную нагрузку, что не характерно для остальных групп.

Достаточно интересными оказались результаты изучения типа поведенческой активности респондентов. В ходе анализа нами установлено, что «тип А» поведенческой активности у мужчин и женщин контрольной и экспериментальных групп имеет различную взаимосвязь: поведенческий «тип А» в контрольной группе и в первой группе имеет достоверную связь с уверенностью 99 %, а вот во второй группе — не имеет статистически значимой, достоверной связи. Причем такая корреляционная взаимосвязь отсутствует и между первой и второй группами. При этом доля мужчин в первой группе с выраженным «типом А» составила 44,44 %, женщин — 41,67 %, а в контрольной группе — 33,33 и 28,57 % соответственно.

Полученные результаты подтверждают выводы М.Фридмана и Р. Розенмана о том, что наиболее часто заболевают ишемической болезнью сердца, а именно такой ее формой, как стабильная либо нестабильная стенокардия, лица с поведением, которое характеризуется постоянным стремлением к продвижению, склонностью к соперничеству, конкуренции, ускорением темпа жизни, т. е. лица с «типом А».

Что же касается отсутствия статистически значимой, достоверной связи между типом поведения в контрольной и второй экспериментальной группах, то следует предположить, что усугубление, прогрессирование заболевания (перенесение инфаркта миокарда с и без хирургического вмешательства) превращается в непосредственный фактор, изменяющий стереотип поведения с «типа А» на смешанный тип либо проти-

воположный «тип Б», характеризующийся большей уравновешенностью, умеренностью, меньшей приверженностью к вредным привычкам (курению, алкоголю), т. к. возрастает уровень тревоги, как реактивной, так и личностной, по поводу физического здоровья, соматических ощущений и т. п. Все это в своей совокупности усугубляет течение болезни и приводит к снижению активности, необходимости уменьшить физическую нагрузку, отказаться от стремления спешить, напрягаться и т. д.

По результатам исследования с помощью методики Шмишека-Леонгарда у мужчин и женщин трудоспособного возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, причем как в группе со стабильной и нестабильной стенокардией, так и в группе с инфарктом миокарда с хирургическим и без хирургического вмешательства, выявлено достоверное ( $p > 0,01$ ) повышение уровня шкал гипертимности, застревания, тревожности, возбудимости и экзальтированности, что свидетельствует о нарушениях в эмоциональной сфере, трудностях в межличностных отношениях, о внутреннем дискомфорте. При этом доля мужчин в первой группе с выраженным повышением указанных шкал составила 47,77 %, женщин — 51,67 %. Во второй группе доля мужчин равна 34,4 % женщин — 45,55 %, а в контрольной группе данные показатели составляют 30,8 и 31,43 % соответственно (с уверенностью 99 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии в характере мужчин и женщин трудоспособного возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, следующих особенностей: склонность к самоанализу и появлению навязчивых состояний, переоценка собственных возможностей, инициативность в конфликтных ситуациях, эмоциональная нестабильность, выраженная полярность в межличностных отношениях.

Нами была также использована шкала стресса, результаты которой оказались достаточно очевидными. Они свидетельствуют о взаимосвязи уровня пережитого стресса и развития ишемической болезни сердца ( $p > 0,01$ ). Так, по шкале «высокий уровень стресса» доля мужчин в первой группе составила 16,67 %, женщин — 8,33 %. Во второй группе эти показатели равны 12 и 33,33 % соответственно. По результатам видно, что указанный уровень стресса имеет половые различия. Получается, что для мужчин трудоспособного возраста высокий уровень стресса более опасен, чем для женщин в связи с возникновением стабильной — нестабильной стенокардии, а вот для развития инфаркта миокарда данный уровень стресса более опасен для женщин. По шкале «уровень стресса выше среднего» получены следующие результаты: в первой группе со стабильной и нестабильной стенокардией оказалось 72,22 % мужчин и 58,33 % женщин. В группе с инфарктом миокар-

да доля мужчин равна 44 %, а женщин — 38,89 %, что говорит об отсутствии половых различий в воздействии высокого уровня стресса на мужчин и женщин этой группы.

Остановимся подробнее на результатах исследования уровня субъективного контроля по выборочной совокупности. В двух экспериментальных группах в сравнении с контрольной выборкой выявлено достоверное (с уверенностью 99 %,  $p > 0,01$ ) повышение шкалы внешнего уровня контроля и одновременно понижение по шкале внутреннего контроля, причем внутри экспериментальных выборок выявлена статистически значимая взаимосвязь (с уверенностью 95 %,  $p > 0,05$ ) указанных показателей соответственно. По шкале внутреннего уровня контроля в первой и второй экспериментальных группах получены следующие результаты: мужчины — 72,22 %, женщины — 83,33 % (первая группа), 64 и 66,67 % — вторая группа соответственно. По шкале внешнего уровня контроля соотношение выглядит следующим образом: в группе со стабильной — нестабильной стенокардией процент мужчин равен 22,22, женщин — 16,67. Во второй группе с инфарктом миокарда доля мужчин равна 28 %, женщин — 27,78 %. В контрольной же группе показатели внутреннего уровня контроля — 79,17 и 90,48 %, внешнего контроля — 8,33 и 0% соответственно.

Такие показатели свидетельствуют о том, что внутренний локус контроля является одним из обстоятельств, влияющих на развитие ишемической болезни у мужчин и женщин трудоспособного возраста, и имеет определенную динамику изменения, обусловленную половыми различиями, а также различными клиническими формами заболевания. Анализируя, можно предположить, что люди с внутренним локусом контроля, который характеризуется направленностью на себя и приписыванием причин всего происходящего в жизни себе, более подвержены данному заболеванию. Причем по мере прогрессирования ишемической болезни сердца, развития ее отдельных клинических форм внутренний локус контроля изменяется и доминирующим становится внешний локус. Такое изменение можно объяснить следующими причинами. При возникновении и развитии заболевания люди, страдающие им, находят в нем «выгоду»: внимание и заботу со стороны родственников, рекомендации врачей о снижении нагрузок и активности в повседневной жизни и т. д. Все это приводит к тому, что пациенты, страдающие ишемической болезнью, пытаются переложить ответственность за себя, свое здоровье на других людей (врачей, близких родственников), а по мере прогрессирования заболевания — и за все происходящее в их жизни.

Результаты проведенного исследования позволяют выделить психологические факторы, обуславливающие развитие ишемической болез-

ни сердца у мужчин и женщин трудоспособного возраста: объективный — воздействие высокого и выше среднего уровня стресса; субъективные — доминирование внутреннего локуса контроля, а также высокой личностной тревожности и поведенческой активности «типа А». Что же касается акцентуаций характера и психопатологических изменений, то в их отношении неправомерно говорить о том, что они являются непосредственными факторами ишемической болезни сердца, а скорее будут ее результатом.

Нами был осуществлен факторный анализ с помощью программы «Statistika» 6. При этом мы опирались на критерий тенденций Джонкира - для выявления различий в уровне исследуемого признака, критерий Кайзера - для отбора наиболее значимых факторов и метод нормализованного варимакса. Это позволило нам выделить и проранжировать факторы риска возникновения и развития ишемической болезни сердца у людей трудоспособного возраста. Его результаты имеют следующий вид: первое место занимает внутренний фактор — высокий уровень личностной и ситуативной тревожности; второе место — внешний фактор, сопряженный с воздействием стресса в жизни; третье — внутренний локус контроля; четвертое — склонность к ипохондрии, депрессии, истерии, психопатии, психостении и шизоидности как акцентуации характера; пятое — склонность к экзальтированности в совокупности с ипохондрией и истероидностью; шестое — склонность к застреванию; седьмое — доминирование психостении, шизоидности; восьмое — выраженность в характере эмоциональности и циклотимности; девятое — склонность к депрессивным состояниям; десятое — выраженность в характере циклотимности, дистимичности.

На полученные результаты можно опираться при создании программ психологической профилактики и психологической коррекции для пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом в коррекционной работе усилия необходимо направлять, с одной стороны, на изменение психологических реакций (на стресс, внутреннюю картину болезни), стиля жизни, отношений в семье и т. п.; с другой стороны — на устранение факторов, способствующих прогрессированию ишемической болезни сердца (избыточная масса тела, курение, низкая физическая активность и т. д.).

Первое направление коррекционной работы предполагает преимущественно поддерживающий или рациональный (разъясняющий) характер. При этом решаются задачи снижения уровня стресса, связанного с манифестацией или обострением сердечно-сосудистой патологии, придания личностного смысла лечебному процессу, а также элементов коррекции медицинского поведения.

Психокоррекционная работа проводится в соответствии с представленной структурой внутренней картины болезни: при ее гипернозогнози-

ческом типе воздействие на первом этапе адресовано ведущей эмоциональной модальности реагирования и включает элементы поддерживающей психокоррекции, направленные на редукцию чувства страха, отчаяния и беспомощности. На втором этапе становится возможной коррекция катастрофического образа болезни путем подключения элементов рационально-разъяснительной работы, направленной на убеждение пациента в гипертрофированности его опасений, смещение фокуса внимания с симптомов ишемической болезни на перспективы улучшения состояния. Заключительным этапом психокоррекционного процесса в этой ситуации является формирование более адекватной позиции пациента по отношению к заболеванию посредством проведения когнитивно-бихевиоральной коррекции, ориентированной на выработку позиции соучастия в процессе лечения, адекватных самостоятельных действий в ситуации ухудшения состояния.

При гипонозогнозическом типе внутренней картины болезни психокоррекционная работа на первом этапе направлена на модификацию позиции пациента по отношению к ишемической болезни сердца с целью разрушения гипертрофированных представлений о возможности самостоятельного контроля над симптомами. Второй этап психокоррекции направлен на реструктуризацию ведущей модальности реагирования. При этом используется метод рационально-разъяснительной работы, сопровождающейся достаточно полным информированием о механизмах возникновения и развития ишемической болезни сердца. Психокоррекционная работа на третьем этапе нацелена на формирование у пациента образа ишемической болезни сердца как серьезного заболевания, потенциально опасного для жизни, и осу-

ществляется также с использованием когнитивно-бихевиоральных техник.

Итак, психокоррекционная программа, направленная на снижение влияния факторов, обуславливающих развитие ишемической болезни сердца, включает в себя: увеличение объема знаний о главных причинах возникновения заболевания; обучение пациентов принципам рациональных дозированных физических тренировок, правильного питания, а также принципам физиологической и психологической релаксации.

Предметом особой заботы и внимания специалистов является стремление довести информацию профилактического плана до всей семьи пациента, изменить стиль жизни ее членов и тем самым предупредить возможность возникновения в этом микросоциуме новых случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сидоренко, Г. И. Перспективные направления кардиологической профилактики в Республике Беларусь / Г. И. Сидоренко. — Мн.: Медицинские новости, 2007. — № 9 — С. 41–43.
2. Александр, Ф. Психосоматическая медицина / Ф. Александр. — М.: Институт общегуманитарных исследований, 2006. — 336 с.
3. Dunbar, F. H. Psychosomatic diagnosis / F. H. Dunbar. — New York, London, 1948.
4. Friedman, M. Association of Specific Overt Behaviour Pattern with blood and Cardiovascular Findings / M. Friedman, R. H. Rosenman. — JAMA, 1959. — № 169. — P. 1286–1296.
5. Rosenman, R. H. The Role of Personality and Behavior Patterns in the Genesis of Coronary Heart Disease / R. H. Rosenman. — Journal of the American Medical Wovens, s Association. — 1965. — № 20. — P. 161–167.
6. Coronary Heart Disease in Western Collaborative Group Study. Final follow-up experientct of 8 1/2 years / R. H. Rosenman [et al.]. — JAMA. — 1975. — Vol. 233, № 8. — P. 872–877.
7. Coronary Heart Disease in the Western Collaborative Group Study / R. H. Rosenman [et al.]. — Jama. — 1966. — Vol. 195, № 2. — P. 82–88.
8. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений / Ю. М. Губачев [и др.]. — Л.: Медицина, 1981. — 216 с.
9. Олиферко, Н. П. Психофизиологические изменения у больных инфарктом миокарда на стационарном этапе лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. П. Олиферко. — М., 1994. — 25 с.

Поступила 29.06.2009

УДК 616.248-053.2-056.25

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

О. А. Волкова

Гродненский государственный медицинский университет

На основании сведений литературы и результатов собственных исследований представлены данные о взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте, факторах риска развития этих заболеваний в антенатальном, интранатальном и постнатальном периодах, о влиянии характера вскармливания на первом году жизни на развитие данной патологии.

Ключевые слова: дети, факторы риска, бронхиальная астма, ожирение.

### INTERCOUPLING OF HEALTH RISKS OF EVOLUTION OF A BRONCHIAL ASTHMA AND ROPINESSES IN NURSERY AGE

O. A. Volkova

Grodno State Medical University

On the basis of data of the literature and outcomes of characteristic probings data about intercoupling of a bronchial asthma and a ropiness in nursery age, health risks of evolution of these diseases in antenatal, intranatal and postnatal phases, about agency of character of feeding on first are introduced to year of life on evolution of the yielded pathology.

Key words: children, health risks, a bronchial asthma, a ropiness.

На протяжении многих лет бронхиальная астма остается широко распространенным заболеванием среди детей как младшего, так и старшего возраста. Актуальность и социальная значимость проблемы лечения и реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой, определяют прогрессирующее течение заболевания с развитием тяжелых форм и угрожающих для жизни состояний, вовлечением в процесс различных органов и систем, неблагоприятным влиянием на рост и развитие ребенка, а также ранней инвалидизацией [1].

В настоящий момент достигнут определенный прогресс в изучении механизмов развития бронхиальной астмы в детском возрасте. Доказано, что бронхиальная астма имеет наследственную предрасположенность. Установлено, что риск возникновения бронхиальной астмы в 2,63 раза выше у детей, матери которых страдают данной патологией, в 2,52 раза — при болезни отца и в 6,69 раз — если болеют оба родителя. Важная роль наследственности в возникновении бронхиальной астмы подтверждена семейными, близнецовыми и генетико-эпидемиологическими исследованиями [2].

Исследования, посвященные гендерным особенностям бронхиальной астмы, показывают, что в раннем и дошкольном возрасте бронхиальная астма у мальчиков встречается чаще, чем у девочек. Повышенный риск развития бронхиальной астмы у них обусловлен более узкими дыхательными путями, повышенным тонусом гладкой мускулатуры бронхиального дерева и более высоким уровнем IgE. С возрастом (старше 10 лет) разница в частоте бронхиальной астмы между мальчиками и девочками уменьшается, постепенно стираются анатомо-функциональные различия в строении бронхиального дерева. С наступлением периода полового созревания и в дальнейшем бронхиальная астма встречается у девочек чаще, чем у мальчиков [3].

Особое значение в механизмах формирования атопии и развитии бронхиальной астмы придают раннему периоду детства. Изучение течения интранатального периода у пациентов с бронхиальной астмой показало, что дети, подвергшиеся в родах специальным родоразрешающим пособиям, имеют повышенный риск перинатальных повреждений и нервной системы и развития бронхиальной астмы, также как и дети, рожденные матерями, у которых беременность осложнялась угрозой прерывания, плацентарной недостаточностью и гестозом [4].

Особое значение придается характеру вскармливания на первом году жизни. Показано, что грудное вскармливание оказывает определенный защитный эффект в отношении развития атопических заболеваний в первые годы жизни ребенка. Риск развития бронхиальной астмы у

детей в дошкольном возрасте значительно ниже у тех из них, кто находился на грудном вскармливании хотя бы первые 4 месяца жизни. Исследование, представленное в Берлине на встрече Европейского общества пульмонологов, также показало, что при грудном вскармливании значительно снижается число аллергических расстройств [5].

Несмотря на определенные успехи в расшифровке причин, влияющих на формирование и течение бронхиальной астмы, остается еще много вопросов, требующих изучения и исследования. Например, согласно ряду исследований, доказана связь между ожирением и увеличением риска развития бронхиальной астмы у детей [6].

Количество больных астмой и ожирением стремительно возрастает в развитых странах. В связи с данным фактом исследователи пытаются найти связь между этими состояниями. Ясно, что какая-то взаимосвязь существует, но может ли одно из этих состояний привести к другому? С одной стороны, многие пульмонологи считают, что дети-астматики мало двигаются и поэтому набирают вес. Их противники придерживаются мнения, что у детей с избыточным весом развивается одышка и симптомы астмы вследствие их ожирения. И только последние исследования пролили свет на этот вопрос. В настоящее время доказано, что происхождение избыточного веса и астмы уходит корнями в раннее детство.

Установлено, что дети с астмой и ожирением отличаются малыми темпами внутриутробного развития и высокой скоростью прибавки в весе в раннем детстве, что приводит к нарушениям развития легочной ткани. Исследованиями доктора Keith M. Godfrey доказано, что ускоренные темпы прибавки в весе вызывают нарушения развития функции легких и дыхательных путей. Дети, которые родились с малой массой тела, после рождения стремительно наверстывали дефицит массы, но их легкие не успевали «догонять» общую прибавку в весе, что служило предпосылкой к формированию нарушений развития легочной ткани [7].

С другой стороны, предполагают, что избыточный вес может увеличивать давление и нагрузку на дыхательные пути в легких, приводя таким образом к их закрытию. Возможно также, что ожирение увеличивает восприимчивость организма к веществам в окружающей среде, которые вызывают астму [8].

Однако люди с астмой далеко не всегда страдают излишним весом, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области, которые прольют свет на природу взаимосвязи избыточного веса и бронхиальной астмы, особенно в детском возрасте.

**Цель исследования:** установить комплекс факторов риска развития и прогрессирования

бронхиальной астмы у детей в зависимости от массы тела. Для реализации поставленной цели были проанализированы характер наследственной патологии, наличие факторов риска в антенатальном, интранатальном и младенческих периодах развития детей с бронхиальной астмой.

#### **Материал и метод исследования**

Анамнестическое обследование включало сбор сведений, касающихся наследственной отягощенности, анамнеза жизни и болезни пациентов. Анамнестические данные были получены путем анкетирования пробандов и их родителей и выкопировки данных из истории развития ребенка (форма 112/у). При изучении наследственной отягощенности учитывалось наличие бронхиальной астмы и другой аллергической патологии, а также избытка массы тела и ожирения у родителей пробанда и родственников I и II степени родства. При изучении анамнеза жизни обследованных детей обращали внимание на характер течения беременности и родов, вес и рост ребенка при рождении, наличие патологических состояний в раннем возрасте, продолжительность грудного вскармливания на первом году жизни, перенесенные заболевания. При сборе анамнеза заболевания выясняли жалобы пациента, а также возраст, в котором были зафиксированы первые признаки обструкции.

Обследовано 93 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет. Критерием отбора пациентов был верифицированный диагноз: «Бронхиальная астма». При его постановке использовали «Согласованное национальное руководство по диаг-

ностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы» (пересмотр 2006 г.), а также клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы (2006 г.). Все дети были разделены на две группы: в I группу (19 детей) включили пациентов с избытком массы тела (критерий включения — значение индекса массы тела ребенка свыше 85-й перцентили для данного возраста и пола), во II (74 ребенка) — с нормальной массой тела. Группы имели отличия по половому составу: девочек в группе с избытком массы было значительно больше, чем в группе без избытка (52,6 и 33,7 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов была исследована наследственная отягощенность по наличию у родственников аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, поллиноза, атопического дерматита, бытовой сенсибилизации и др. аллергопатологии), бронхиальной астмы в отдельности, а также по избытку массы тела и ожирению. Полученные данные проанализированы в зависимости от массы тела обследованных детей.

#### **Результаты и их обсуждение**

Большинство пациентов обеих групп имели близких родственников (I и II степени родства) с разнообразными аллергическими заболеваниями. Однако бронхиальная астма достоверно чаще встречалась у родственников детей с избытком массы тела, чем у родственников пациентов с нормальной массой тела (57,8 %; 39,1 %;  $p < 0,05$ ). Ожирение у родственников также достоверно чаще выявлено у детей из первой группы, чем из второй (84,2 %; 29,7 %;  $p < 0,01$ ).

Таблица 1 — Структура наследственной отягощенности у детей с бронхиальной астмой (%)

Наследственная отягощенность у родственников	I группа, n = 19	II группа, n = 74	p
Аллергические заболевания у родственников	78,9 %	79,7 %	> 0,05
Бронхиальная астма у родственников	57,8 %	39,1 %	< 0,05
Избыток массы тела и ожирение у родственников	84,2 %	29,7 %	< 0,01

По данным некоторых исследований, неблагоприятные воздействия на организм во время антенатального и интранатального периодов могут способствовать развитию патологии легких и ожирения в последующие годы жизни. В связи с этим при изучении раннего периода жизни детей было выделено 5 групп факторов риска неблагоприятного воздействия на организм в антен- и интранатальные периоды: 1 — социально-биологические факторы риска; 2 — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; 3 — наличие экстрагенитальных заболеваний у матери; 4 — осложнения периода беременности; 5 — осложнения интранатального периода.

При изучении I группы факторов (социально-биологических) оценивали возраст отца и ма-

тери на момент рождения ребенка, профессиональные вредности во время беременности, вредные привычки родителей, антропометрические данные родителей. Установлено, что влияние этих неблагоприятных факторов испытывали пациенты обеих групп (в I группе — 33,7 %, во II — 31,5 %,  $p > 0,05$ ). Выявлено, что в обеих группах определенное количество матерей продолжало курить во время беременности (в I группе — 26,3 %, во II — 17,5 %,  $p > 0,05$ ), а также имело место пассивное курение (I гр. — 31,6 %, II гр. — 22,9 %,  $p > 0,05$ ). По мнению ряда авторов, активное и пассивное курение женщины во время беременности ведет к неправильному развитию и повреждению мерцательного эпителия дыхательных путей и

альвеол плода, что в дальнейшем способствует развитию хронических заболеваний дыхательного тракта, в том числе бронхиальной астмы [8]. Установлено, что достаточно большое количество детей обеих групп (I гр. — 26,3 %, II гр. — 21,6 %,  $p > 0,05$ ) родилось от матерей старше 30 лет. К такому возрасту накапливается количество половых клеток с поврежденным генетическим материалом и ослаблением механизма отбора яйцеклеток для оплодотворения [4].

Ко 2 группе факторов риска отнесен неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез, который состоит из наличия абортов и выкидышей перед данными родами, бесплодия и истмико-цервикальной недостаточности в анамнезе, невынашивания беременности, преждевременных родов, предшествующих гинекологических операций и акушерских пособий, рубец на матке. По мнению ряда авторов, такой неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез влияет на дальнейшее развитие плода и новорожденного и может привести к нарушению обменных процессов в организме, а также к формированию хронической патологии [9]. По данным факторам риска выявлены достоверные различия в группах (в I группе — 46,3 %, во II группе — 18,9 %), ( $p < 0,01$ ).

К 3 группе факторов риска (экстрагенитальные заболевания матери) относили заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и заболевания почек, так как они нарушают маточно-плацентарное кровообращение и препятствуют нормальному функционированию системы «мать-плацента-плод» [10]. Наличие экстрагенитальной патологии достоверно чаще регистрировалось у матерей детей I группы (94,7 %), чем у пациентов II группы (70,2 %), ( $p < 0,05$ ). Также достоверно чаще матери детей первой группы страдали патологией сердечно-сосудистой системы (57,9 %), чем матери детей второй группы (33,7 %) ( $p < 0,05$ ).

4 группа факторов риска включала патологию беременности. Выявлено, что у матерей пациентов I группы в I триместре беременности (36,8 %) достоверно чаще, чем во II группе (12,2 %) отмечался гестоз ( $p < 0,01$ ). В ходе ряда исследований доказано, что гестоз может привести к «замедленному и асинхронному созреванию» сердечно-сосудистой и нейрогуморальной систем, а также истощению потенциала вегетативной нервной системы. Установлено, что многие матери в 1 и 2 триместрах беременности перенесли острую респираторную инфекцию (I группа — 47,4 %, II группа — 22,9 %,  $p < 0,05$ ). По мнению R. Strauss, дети, подвергшиеся неблагоприятным факторам воздействия на ранних сроках беременности, больше подвержены развитию ожирения в последующие годы жизни [11].

5 группа включала осложнения интранатального периода и оценку состояния плода: наличие асфиксии, маточной гипоксии, дефицита массы тела. Наличие гипоксии плода достоверно чаще отмечалось в I группе пациентов (26,3 %) по сравнению со II группой (10,8 %), ( $p < 0,05$ ). По данным ряда исследований, внутриутробная гипоксия способствует развитию нейроэндокринных нарушений у плода [7]. С массой тела, недостаточной для срока гестации, родилось 26,3 % детей I группы и 24,3 % детей II группы ( $p > 0,05$ ). С массой тела, превышающей 4,0 кг, родилось 21 % детей из I группы и 12,1 % детей из II группы ( $p < 0,05$ ).

Одним из важнейших факторов сохранения здоровья и гармоничного развития детей, в особенности в раннем возрастном периоде, является грудное вскармливание. По рекомендациям ВОЗ для обеспечения растущего организма оптимальным поступлением белка необходимо сохранять грудное вскармливание на протяжении первых 6 месяцев жизни. Уровень белка в большинстве молочных смесей превышает уровень в грудном молоке, а избыточное поступление белка при искусственном вскармливании вызывает метаболический стресс, повышает нагрузку на почки, увеличивает риск развития ожирения и сахарного диабета [12].

В данном исследовании установлено, что большинство детей I группы — 63,1 % получали грудное молоко менее 3 месяцев, тогда как во II — 33,8 % ( $p < 0,05$ ).

### **Выводы**

Наличие у близких родственников бронхиальной астмы и ожирения существенно увеличивает риск развития аналогичной патологии у детей.

Все дети I группы и подавляющее большинство II группы испытывали воздействие неблагоприятных факторов на протяжении антенатального и интранатального периодов жизни: активное и пассивное курение матерей во время беременности, возраст матери свыше 30 лет, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальные заболевания матери, патология периода беременности и родов.

Дети с бронхиальной астмой и ожирением чаще находились на искусственном вскармливании, чем дети с нормальной массой тела.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы: пересмотр 2006 г. — Мн., 2006. — 76 с.
2. Огородова, Л. М. Значение генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей / Л. М. Огородова, О. С. Федорова, Е. Ю. Брагина // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 4–6.
3. Ковалевская, М. И. Возрастная эволюция бронхиальной астмы у детей / М. И. Ковалевская, Н. И. Розина // Рос. вест. перинат. и педиатрии. — 1997. — № 1. — С. 34–39.
4. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебник в 2-х т. / Н. П. Шабалов. — СПб.: Спец. литература, 1997. — Т. 1. — 496 с.; Т. 2. — 556 с.

5. Локишина, Э. Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э. Э. Локишина, О. В. Зайцева // Педиатрия. — 2006. — № 4. — С. 94–97.

6. Лютин, Е. И. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте / Е. И. Лютин, Ф. К. Манеров // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 111–114.

7. Либерман, И. С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей / И. С. Либерман // Рос. кардиологич. журнал. — 2002. — № 1. — С. 14–18.

8. Заболотских, Т. В. Значение социальных факторов при бронхиальной астме у детей / Т. В. Заболотских, Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — 2004. — № 4. — С. 196–201.

9. Тихомиров, А. Л. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии / А. Л. Тихомиров // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 28–39.

10. Оразмурадов, А. А. Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваниях / А. А. Оразмурадов // Рос. вест. перинат. и педиатрии. — 1999. — № 2. — С. 55–59.

11. Strauss, R. S. Effects of the intrauterine environment on childhood growth / R. S. Strauss // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 33, № 1. — P. 81–95.

12. Равочкина, Н. Р. Сравнительный анализ состояния здоровья детей первого года жизни, получавших грудное и искусственное вскармливание / Н. Р. Равочкина. — 24-е Огарёвские чтения. — Саранск, 1995. — Т. 1, Ч. 2. — С. 117–118.

Поступила 30.06.2009

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.894-053.8-07

### СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С. Л. Дудук, Е. Г. Королева

Гродненский государственный медицинский университет

В статье приводится наблюдение авторов случая деменции при болезни Альцгеймера, атипичной или смешанной типа. Обследование пациента проведено с использованием современных функциональных, нейрорентгоскопических, психометрических методов диагностики. Данные исследования выявили как альцгеймеровскую природу заболевания, так и изменения сосудистого характера, что в совокупности и дает клиническую картину смешанной деменции.

**Ключевые слова:** смешанная деменция при болезни Альцгеймера, методы нейровизуализации, когнитивные нарушения, диагностика.

### THE CASE OF THE SUPERVISION OF PATIENT SUFFERING MIXED DEMENTIA WITH ALZHEIMER'S DISEASE

S. L. Duduk, E. G. Koroleva

Grodno State Medical University

The article is presented the supervision of the authors of case mixed (atypical) dementia with Alzheimer's disease. The evaluation of patient is carried out with using modern functional, neurointraoscopic and psychometric methods of diagnostics.

This research detected as Alzheimer's nature of disease, so and vascular disturbance, that lead to clinical picture of mixed dementia with Alzheimer's disease.

**Key words:** mixed dementia with Alzheimer's disease, methods of neurovisualization, cognitive disturbances, diagnosis.

#### Введение

В последнее время представления о соотношении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции значительно изменились, и сходство между этими двумя состояниями представляется более значительным, чем считалось ранее. У 80 % больных с диагностированной при жизни сосудистой деменцией на аутопсии помимо сосудистых изменений находят также альцгеймеровские изменения. Примерно в 20 % случаев данные аутопсии не подтверждают сосудистый характер процесса, в большинстве этих случаев патоморфологические изменения носят альцгеймеровский характер. При болезни Альцгеймера сосудистые изменения выявляются в 50 % случаев [1, 2]. Предполагается, что на практике сосудистая деменция нередко

гипердиагностируется, а болезнь Альцгеймера — гиподиагностируется, при этом смешанная деменция составляет 20–40 % всех случаев деменции [3, 4]. В клинической практике этот вариант деменции нередко не диагностируется.

#### Основная часть

С целью усовершенствования качества ведения пациентов с нарушениями когнитивных функций, изменения традиционного подхода врачей-психиатров к диагностике деменций позднего возраста, когда болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция взаимоисключали друг друга, учитывая опыт зарубежной психиатрии [5], считаем актуальным подробно рассмотреть смешанную деменцию при болезни Альцгеймера на конкретном примере с детальным обоснованием клинико-функционального диагноза.

**Анамнез.** Пациент родился в 1953 году в семье рабочих. Наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Мать и отец умерли от осложнений сердечно-сосудистых болезней в старческом возрасте. Пациент — второй ребенок в семье. Особенности раннего развития установить не удалось. Со слов родственников, рос активным, болел редко. Развивался правильно, от сверстников не отставал. В школу пошел с 6 лет, учился хорошо. Предпочтение отдавал предметам физико-математического профиля, занимался физкультурой. Закончил 10 классов и поступил в училище, которое успешно окончил. Был призван в армию. Демобилизовался на общих основаниях. Окончил институт, до настоящего времени работал научным сотрудником на одной из кафедр университета. По характеру был всегда спокойный, ответственный, трудолюбивый. Алкоголем никогда не злоупотреблял, не курил. Был женат, от брака — двое взрослых детей. В настоящее время в разводе, проживает один. Аллергологический анамнез без особенностей. Из перенесенных заболеваний — простудные. Черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, туберкулез, тяжелые интоксикации пациент не переносил.

Со слов родственников, нарушения памяти стали очевидны в течение последнего года. Сотрудники кафедры также отмечали, что пациент забывает вовремя приходить на занятия, на лекции. Часто терялся при ответе на простые вопросы. За медицинской помощью ни сам пациент, ни его родные длительное время не обращались. Память продолжала прогрессивно снижаться. Перестал за собой следить, терял привычные бытовые навыки. Стал совершать нелепые действия. Например, купив продукты в магазине, мог их выбросить, так как считал, что они уже не нужны. Перестал пользоваться привычными предметами, выполнять ежедневные обиходные процедуры и действия: мыть руки, готовить простые блюда. В течение полугода стал забывать некоторые слова, мог только объяснять их функциональное значение. Периодически включал газ, не зажигая его, открывал водопроводный кран в квартире, забывая закрыть, затем очень расстраивался, когда ему на это указывали. По настоянию родных обратился к неврологу с жалобами на нарушение памяти и внимания. С 17.03. по 20.03.2009 г. наблюдался в неврологическом отделении, принимал циннаризин, гомецин. С диагнозом: «Энцефалопатия смешанного генеза (атеросклеротическая, дисметаболическая), легкий когнитивный дефицит, легкий атактический синдром», без существенной положительной динамики был выписан. Поскольку пациент становился все более беспомощным на работе и в быту, родственники обратились за помощью в диспансерное отделение для

взрослых УЗ ГОКЦ «Психиатрия-наркология». Для обследования и лечения был направлен в мужское психиатрическое отделение центра, в соответствии со статьей 6 и статьей 29 Закона Республики Беларусь «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» госпитализирован добровольно.

#### **Соматический статус**

Среднего роста, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы лица незначительно гиперемированы, с сосудистым рисунком. Зев спокоен. Язык влажный, розовый. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД — 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме.

**Рентгеноскопия грудной клетки:** вариант нормы с возрастными изменениями. Аорта уплотнена, тень средостения расширена за счет левого желудочка.

В стационаре с целью исключения соматических и неврологических причин когнитивного снижения пациент был осмотрен узкими специалистами, были проведены все диагностические манипуляции, рекомендованные консультантами в соответствии с Республиканскими Протоколами диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств [6, 7].

**Невролог:** парезов нет. Сухожильно-перистальные рефлексы D = S, патологических рефлексов нет, устойчив в позе Ромберга, чувствительность в норме, менингеальных знаков нет.

**Отоневролог:** очаговой церебральной патологии, гипертензионных знаков нет. Искривление носовой перегородки.

**Офтальмолог:** гипертрофическая ангиопатия сетчатки.

**Логопед:** осмотрен.

**Терапевт:** АД при поступлении — 180/115 мм рт. ст. ЧСС — 74 уд. в мин.

ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, Н1, АГ2 Риск 3.

**УЗИ органов брюшной полости, малого таза:** признаки хронического панкреатита, желчнокаменной болезни.

**Биохимический анализ крови:** без значимых отклонений.

**РЭГ:** гиперкинетический тип циркуляции, повышена ударная и минутная работа сердца, повышен тонус регионарных артерий всех калибров, снижена скорость наполнения артерий.

**КТ головного мозга:** данных об очаговом поражении мозга не выявлено, выражены атрофические изменения, кальцинирована правая позвоночная артерия.

**Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов (РНПЦ «Неврологии и нейрохирургии», Минск):**

эхографические признаки стенозирующего атеросклероза БЦА: до 30 % правой вертебро-церебральной артерии, до 50 % — левой. Доплерографические признаки стеноза левой позвоночной артерии в устье (65–70 %). Дефицит кровотока по левой позвоночной артерии в сегменте V2, асимметрия кровотока 66 %,  $D > S$ .

**МРТ головного мозга:** на последовательности срезов срединные структуры головного мозга не смещены, боковые желудочки на уровне тел расширены слева до 12,4 мм, справа — до 9,8 мм, с зоной перивентрикулярного отека/глиоза. 3-й желудочек до 9,8 мм шириной. Субарахноидальное пространство расширено, отмечается расширение и углубление мозговых борозд. В разных отделах головного мозга, субкортикально и в области подкорковых ядер определяются единичные участки округлой формы, с повышенным сигналом в режиме T2 и сниженным или изоинтенсивным в режиме T1 размером до 9 мм (участки глиоза). Гиппокамп атрофированы с обеих сторон. Крупные сосуды и гипофиз без явных изменений. Придаточные пазухи носа без особенностей. **Заключение:** МР-признаки дегенеративно-атрофических изменений головного мозга. Данных об объемной патологии в головном мозге на настоящий момент не получено.

#### **Психический статус**

В приемное отделение пришел в сопровождении дочери. Не ориентировался в полном объеме в месте и времени: не мог назвать текущую дату, с трудом называл свой возраст, неправильно указывал свой адрес. Не знал имени жены, родителей, своей даты рождения, адреса. На вопрос о стране, в которой живет, ответил: «В Горького», такой же ответ дал на вопрос о городе, в котором проживает и работает.

На предложенные варианты текущего года: «1945», «1970» — отрицательно качал головой, не называл своего места нахождения, из предложенных вариантов: «дома», «в больнице», «в магазине» — выбрал вариант «дома».

В собственной личности ориентировался частично. В беседе вел себя заинтересованно, пытался с большими усилиями вникать в вопросы и по мере своих возможностей более полно отвечать на них. Говорил медленно, неуверенно, не всегда осмыслил задаваемые вопросы, часто повторял отдельные свои слова и фразы, многие из необходимых слов не мог подобрать, при этом очень расстраивался, на глаза выступали слезы, отводил взгляд, тербил руками одежду.

В мужском психиатрическом отделении настроение было снижено, жаловался на головные боли разлитого характера умеренной интенсивности, утомляемость. Ночами спал плохо, просыпался в 4 утра, беспричинно заходил в чужие палаты. Кушал с помощью мед-

персонала. Во время свидания с дочерью узнавал ее, просил забрать его домой, плакал.

#### **Осмотр через три недели наблюдения в стационаре**

После назначения антидепрессантов стал живее, проявлял большую заинтересованность в беседе. Но память оставалась грубо нарушенной. Острой психической симптоматики не выявлялось. Агрессии не проявлял. Без посторонней помощи одеться не мог.

Тяготится пребыванием в стационаре, интересуется выпиской, назвать сроки пребывания в отделении не может. Астенизирован. Движения неловкие, растерян. Внимание неустойчивое, отвлекаем. Мышление резко замедлено, не находит общих свойств предметов. Настроение снижено, частично понимает свое состояние, сам говорит, что «память становится намного хуже», не может сказать, когда начались мнестические нарушения. Суицидальные мысли отрицает. Себя в зеркале узнает, рассматривает. Резко выражены нарушения памяти: снижено непосредственное запоминание, память на текущие события, память на события своей жизни, снижен общий запас знаний (не знает стран и их столиц, не ориентируется в деньгах, с трудом объясняет характер своей профессии). Некоторые слова произносит невнятно, имеются элементы дизартрии. Значительно затруднен подбор слов. Выражены семантическая, частично сенсорная (не всегда понимает обращенную к нему речь) виды афазий, пространственная апракто-агнозия. Пациент соглашается, что знает название предмета, например, ручки, но как одним словом назвать предмет — не помнит. Нарушены навыки счета, письма, не справляется с простыми арифметическими задачами в пределах десяти. Не может писать буквы, простые предложения под диктовку. Разрывает слова, пишет не слитно. Располагает буквы далеко друг от друга и на разной высоте. Читает с ошибками, слова произносит неправильно, прочитанного не понимает.

#### **Осмотр через два месяца наблюдения в стационаре**

В процессе лечения нейромидином, феварином, церебролизином и препаратами-вазопро-текторами отмечается некоторое улучшение состояния, временами благодушен, эпизодически слезлив, переживает собственную несостоятельность. Знает, где в отделении находится столовая, место свидания с посетителями. Состояние «мерцает». Ночью спит. Пребыванием тяготится. Время проводит бесцельно.

Учитывая рекомендации Научного центра психического здоровья РАМН [9] и опыт работы авторов с пациентами, страдающими деменциями, был применен блок психодиагностических методик для уточнения нозологиче-

ской принадлежности синдрома деменции и функционального класса расстройства.

#### Результаты применения диагностических шкал и методик

*MMSE (Мини-тест оценки психических функций)* — 9 баллов, что говорит о деменции тяжелой степени; *Ишемическая шкала Хачинского* — 5 баллов, не исключает роль сосудистого компонента в развитии заболевания; *FAB (Батарея лобной дисфункции)* — 6 баллов, подтверждает болезнь Альцгеймера; *GDR (Гериатрическая шкала депрессии)* — 6 баллов, присутствуют депрессивные переживания, возможно, связанные с частичной критикой к нарушениям памяти; *Международная шкала повседневной активности пациента с болезнью Альцгеймера* — 3.276 — тяжелые нарушения в сфере социального и личного функционирования; *Тест рисования часов* — 2 балла — грубая апраксия; *Тест Векслера* — общий показатель  $IQ < 51$ , (минимальное количество баллов, которое можно набрать по тесту — 11, у пациента — 5), невербальный интеллект — 48 баллов, вербальный — 53, что соответствует умственному дефекту.

#### Заключение

У пациента резко снижена память, особенно процесс воспроизведения ранее усвоенной информации. При нейропсихологическом обследовании выявляется семантическая и сенсорная афазия, пространственная апракто-агнозия, нарушены все высшие психические функции, забывает инструкции, с трудом выполняет команды на последовательность действий («кулак-ребро-ладонь», «правая рука-левое ухо»), симптоматика прогрессирует, временной период более 6 месяцев достаточный для установления диагноза рубрики F00 МКБ-10 «Деменция при болезни Альцгеймера».

Получает нейромидин по схеме (80 мг суточная доза на 30 день лечения), гипотензивные препараты. Режим наблюдения Б-2.

В соответствии с МКБ-10, у данного пациента диагноз болезни Альцгеймера основан на присутствии следующих признаков:

- синдром деменции; развитие множественного дефицита познавательных функций;
- постепенное малозаметное начало и неуклонное прогрессирование нарушений когнитивных функций;
- отсутствие данных клинического или специальных параклинических исследований, которые могли бы указать на обусловленность расстройств когнитивных функций каким-либо другим заболеванием или повреждением центральной нервной системы (за исключением сосудистого заболевания).
- признаки когнитивных нарушений выявляются вне состояний помрачения сознания.

#### Обсуждение

В настоящее время все больше внимания уделяется вопросу об удельном весе сосудистых изменений при болезни Альцгеймера. В исследованиях ряда авторов отмечается, что нередко около трети пациентов с болезнью Альцгеймера имеет кроме специфических изменений, свойственных для болезни Альцгеймера, значительную цереброваскулярную патологию, обусловленную поражением мелких сосудов, часто встречаются церебральная амилоидная ангиопатия, микровазкулярная дегенерация, гиалиновый фиброз артериол и мелких сосудов [8].

Следует подчеркнуть, что доказательством наличия сосудисто-деструктивного поражения головного мозга не могут являться просто такие факторы, как артериальная гипертензия или гипотензия в пожилом возрасте, а также данные о патологии (атеросклерозе) сосудов головного мозга (по результатам КТ, доплеро-, реоэнцефалографии, обследования глазного дна), поскольку они являются **только факторами повышенного риска развития** такого поражения, но сами по себе еще не доказывают его присутствие. В качестве основного доказательства присутствия сосудистого компонента в деменции является «мерцание» клинических симптомов во взаимосвязи с лечением, комплекс так называемых церебрально-сосудистых жалоб: головокружения, головные боли, эмоциональные расстройства сосудистого типа, частичная сохранность критики к своему состоянию.

В предлагаемом случае заболевание началось постепенно, с расстройств памяти, при сохранении в течение некоторого времени трудоспособности, затем катастрофически нарастали нарушения высших психических функций: апраксия, афазия, агнозия, что указывает на развитие атрофического процесса, который патогномоничен для болезни Альцгеймера. В настоящее время принято говорить о слабоумии альцгеймеровского типа, которое включает в себя как собственно болезнь Альцгеймера, так и различные варианты сенильной деменции (по прежним классификациям) [9]. Атипичность болезни Альцгеймера у данного пациента заключается в «ножницах» между достаточно типичной и выраженной симптоматикой болезни Альцгеймера (выраженные семантическая, сенсорная афазии, пространственная апракто-агнозия, аграфия, МР-признаки дегенеративно-атрофических изменений головного мозга, в первую очередь, атрофия гиппокампов, результаты психологического обследования: минимальный показатель по тексту Векслера) и эмоциональной и личностной сохранностью пациента: сохранены основные характерологические особенности, теплое отношение к близким, осознание нарушений памяти и адекватное переживание возникшей несостоятельности, поиск

помощи и стремление к лечению. Данные клинические особенности указывают на значительный компонент сосудистых нарушений в картине болезни Альцгеймера у данного пациента.

**Диагноз: «Деменция при болезни Альцгеймера, смешанного типа, тяжелой степени, с другой симптоматикой, преимущественно, депрессивной, F00.222, функциональный класс 3–4».**

Для решения вопроса о трудоспособности пациента и степени нарушения его социальной независимости больной был направлен на консультацию к специалистам психиатрической МРЭЖ Гродненской области. Установлена группа инвалидности.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дамулин, И. В. Болезнь Альцгеймера: клинико-МРТ-исследование / И. В. Дамулин, О. С. Левин, Н. Н. Яхно // Неврол. журнал. — 1999. — № 2. — С. 34–38.
2. Diagnosis and evaluation of dementia / J. Corey-Bloom [et al.] // Neurology. — 1995. — № 45. — P. 211–218.
3. Дудук, С. Л. К вопросу о диагностике болезни Альцгеймера / С. Л. Дудук // Журнал Гродн. гос. мед. ун-та. — 2009. — № 1. — С. 14–17.
4. Жариков, Г. А. Диагностика деменции альцгеймеровского типа на ранних этапах ее развития / Г. А. Жариков, И. Ф. Рощина // Психиатрия и психофармакотерапия: прилож. № 2. — 2001. — С. 23–27.
5. Mild cognitive impairment: Directions for future research / С. А. Luis [et al.] // Neurology. — 2003. — Vol. 61. — P. 438–444.
6. Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-методич. докум. / Ред. кол.: Л. А. Постоялко [и др.] — 3-й вып. — Мн: ГУ РНМБ, 2003 — Т. 5: Гастроэнтерология и гепатология. Педиатрия. Психиатрия. Психотерапия. Офтальмология. Курортология и физиотерапия — 228 с.
7. Дудук, С. Л. Некоторые аспекты организации специализированной психиатрической помощи больным с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера / С. Л. Дудук // О совершенствовании геронтологической помощи в республике: матер. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. дню пожилых людей, Минск, 1 окт. 2008 г. / Белорус. мед. акад. последипломного образов; редкол.: Г. Я. Хулуп [и др.]. — Минск, 2008. — С. 64–66.
8. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: focus on N-acetylaspartate / J. G. Chen [et al.] // Acta Neurol. Scand. Suppl. — 2000. — № 176. — P. 20–26.
9. Дудук, С. Л. Правомочен ли сегодня диагноз «Сенильная деменция»? / С. Л. Дудук // Психиатрия. — 2009. — № 1. — С. 119–122.

Поступила 29.06.2009

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся удк, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: введение (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

7. 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.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. 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.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. 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.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. **Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».**