

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

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

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

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 4 (38)
Октябрь-декабрь 2013

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызигов Анатолий Николаевич

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

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

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель
Телефоны: главного редактора — 74-10-62,
заместителей главного редактора — 74-21-60,
ответственный секретарь — 74-21-78.

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

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

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

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *А. В. Пиун*

Редактор: *Т. А. Соколова*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 23.12.2013. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,90. Тираж 200 экз. Заказ 410.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/441 от 04.12.2013. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы	7
О. Г. Пузанова Доказательная профилактика в здравоохранении: методологические основы и информационное обеспечение.....	12
А. А. Козловский Современные подходы к питанию детей первого года жизни.....	21
Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, В. Я. Латышева Применение препаратов группы статинов в первичной и вторичной профилактике инфарктов мозга и преходящих нарушений мозгового кровообращения (обзор литературы)	27
А. Д. Борсук Первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы).....	33
Д. В. Угольник Роль антиоксидантов в патогенезе и лечении острой кишечной непроходимости (обзор литературы)	40
И. И. Мистюкевич, О. А. Ярмоленко Кардиоренальные взаимоотношения в рамках концепции хронической болезни почек (обзор литературы).....	43
К. В. Вилькицкая Токсические повреждения нижнего альвеолярного нерва: этиология и положение в структуре нейростоматологической заболеваемости (обзор литературы)	50
А. С. Барбарович, Д. П. Саливончик Сердечно-сосудистая патология у женщин: риски и шансы (обзор литературы).....	53
Н. М. Самохвалова Современные взгляды на этиопатогенез, терминологию и клинические формы эндокринной офтальмопатии (обзор литературы)	59
Э. Н. Платошкин, С. А. Шут Функциональный запор (сообщение 1: эпидемиология и диагностика) (обзор литературы)	63
А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста (обзор литературы).....	67
В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова Химия биогенных элементов (лекция).....	72

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

М. В. Олизарович Корреляция болевого синдрома и томографических данных при поясничном остеохондрозе	78
Ю. И. Кузык Патологические деформации сонных артерий у пациентов старше 50 лет: клинко-патоморфологический анализ	83
Е. А. Ключ, С. Н. Тихон, В. М. Дечко, Е. В. Крыжова, В. Ф. Вартамян, К. М. Ковалевич, Я. О. Кузнецов Коллатеральный кровоток в забрюшинном пространстве при дисплазиях нижней полой вены.....	88
А. И. Матвейчик Состояние кислородтранспортной функции крови у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой.....	91
П. Н. Ковальчук, Л. С. Ковальчук Нормобарическая гипокситерапия при хронических заболеваниях	95

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<i>А. В. Беляева, И. С. Дорофеев, М. В. Анисович, А. К. Власенко, В. Б. Сазанов, В. Ю. Афонин, В. В. Шилов</i> Цитогенетические эффекты ресвератрола и кандесартана <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>	99
<i>И. В. Лях, В. М. Шейбак, Е. М. Дорошенко, О. Е. Кремлева, Д. А. Горшкова</i> Уровни биогенных аминов в структурах головного мозга крыс в условиях длительного введения динила, ацетата свинца и тауцинка	104
<i>А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Д. К. Новик, Ж. М. Козич, И. Б. Тропашко, В. К. Шпудейко, А. А. Силина, А. В. Воропаева, С. М. Мартыненко</i> Анализ мутаций генов СЕВРА, NPM1, FLT3 и p53 в группах пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым нелимфобластным лейкозом	108
<i>А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев</i> Выделение изолированных гепатоцитов	114

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<i>Я. И. Будник, А. Л. Лопатина, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова</i> Экспертная оценка диспансеризации пациентов трудоспособного возраста с болезнями системы кровообращения в условиях первичного звена здравоохранения	118
<i>Л. Г. Соболева, Н. Г. Новак, Т. М. Шаршакова</i> Оценка уровня тревожности детей школьного возраста г. Гомеля	123
<i>О. В. Шилова, Е. В. Френкель</i> Клинико-демографическая характеристика пациентов диспансерной группы наблюдения психиатрического профиля	128
<i>Я. И. Будник</i> Тенденции заболеваемости болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Гомеля за 11 лет (2001–2011 гг.)	133
<i>Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова, О. В. Шульга</i> Комплексная оценка здоровья школьников г. Гомеля	136
<i>Н. В. Василевич, Э. Н. Платошкин, Д. В. Запольский</i> Структура острых отравлений у пациентов, поступивших на стационарное лечение	140

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>И. М. Малолетникова, А. И. Зарянкина, С. К. Лозовик</i> Глютенная энтеропатия у детей	143
---	-----

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<i>А. В. Зубарева, А. Г. Кравцов</i> Фильтрующий материал для очистки воды и воздуха от долгоживущих радионуклидов	148
---	-----

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

Zh. P. Kravchuk, O. A. Rumyantseva Orphan diseases: diagnosis, problems, prospects	7
O. G. Puzanova Evidence-based prevention in health care: methodologic grounds and information support.....	12
A. A. Kozlovsky Modern approaches to nutrition of one-year infants	21
N. V. Galinovskaya, N. N. Usova, V. Ya. Latysheva The application of statins in the prevention of primary and secondary cerebral infarction and transient ischemic attacks (literature review)	27
A. D. Borsuk Primary hyperparathyroidism (literature review)	33
D. V. Ugolnik The role of antioxidants in the pathogenesis and treatment for acute bowel obstruction (literature review)	40
I. I. Mistukevich, O. A. Yarmolenko Cardiorenal relations within the concept of chronic kidney disease (literature review)	43
K. V. Vilkitskaya Toxic damage of the inferior alveolar nerve: etiology and position in neurostomatological incidence (literature review).....	50
A. S. Barbarovich, D. P. Salivonchik Cardiovascular pathology in women: risks and chances (literature review)	53
N. M. Samokhvalova Current views on the etiopathogenesis, terminology and clinical forms of endocrine ophthalmopathy (literature review)	59
E. N. Platoshkin, S. A. Shut Functional constipation (message 1: epidemiology and diagnosis)	63
A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, V. Ya. Latysheva Ligaments associated with the sacroiliac joint: anatomical basis for a radiologist (literature review).....	67
V. A. Filippova, A. V. Lysenkova Chemistry of biogenic elements (lecture).....	72

CLINICAL MEDICINE

M. V. Olizarovich Correlation of pain syndrome and tomographic data in lumbar degenerative disc disease	78
Yu. I. Kuzyk Pathological deformation of carotid artery in patients over 50: clinical and morphological analysis	83
E. A. Kliuy, S. N. Tikhon, V. M. Dechko, E. V. Kryzhova, V. F. Vartanian, K. M. Kovalevich, Ya. O. Kuznetsov Collateral blood flow in the retroperitoneum in dysplasia of the inferior vena cava	88
A. I. Matveichyk The state of blood oxygen-transport function in patients with arterial hypertension and bronchial asthma	91
P. N. Kovalchuk, L. S. Kovalchuk Normobaric hypoxithrapy in chronic diseases	95

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>A. V. Beliayeva, I. S. Dorofeyenko, M. V. Anisovich, A. K. Vlasenko, V. B. Sazanov, V. Yu. Afonin, V. V. Shilov</i> Cytogenetic effects of resveratrol and candesartan <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	99
<i>I. V. Liakh, V. M. Sheibak, E. M. Doroshenko, O. E. Kremleva, D. A. Harshkova</i> The levels of biogenic amines in the brain structure of rats after long-term administration of dinil, lead acetate and taurine	104
<i>A. E. Silin, V. N. Martinkov, D. K. Novik, Zh. M. Kozich, I. B. Tropashko, V. K. Shpudeyko, A. A. Silina, A. V. Voropayeva, S. M. Martynenko</i> The analysis of CEBPA, NPM1, FLT3 and p53 gene mutations in groups of patients with myelodysplastic syndrome and acute nonlymphocytic leukaemia	108
<i>A. G. Skuratov, D. R. Petreniov</i> Isolation of hepatocytes	114

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<i>Ya. I. Budnik, A. L. Lopatina, I. A. Cheshik, T. M. Sharshakova</i> Expert assessment of medical observation of able-bodied patients suffering from blood circulation diseases in primary health care	118
<i>L. G. Soboleva, N. G. Novak, T. M. Sharshakova</i> Comparative characteristics of the anxiety level in schoolchildren of Gomel	123
<i>O. V. Shilova, E. V. Frenkel</i> Clinical demographic characteristics of patients under observation in a psychiatric clinic	128
<i>Ya. I. Budnik</i> The tendencies of blood circulation diseases incidence in the able-bodied population of Gomel over 2001–2011	133
<i>L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova, O. V. Shulga</i> Integrated health assesment of schoolchildren studying at Gomel schools	136
<i>N. V. Vasilevich, E. N. Platoshkin, D. V. Zapolskiy</i> The structure of acute poisonings in in-patients	140

CLINICAL CASE

<i>I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, S. K. Lozovik</i> Gluten enteropathy in children	143
---	-----

NEW TECHNOLOGIES

<i>A. V. Zubareva, A. G. Kravtsov</i> Filtering material for water and air cleaning from long-living radionuclides	148
---	-----

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616 – 037 – 039.42

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ**Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева****Гомельский государственный медицинский университет**

Известно более 6000 орфанных (редких) болезней. Низкая частота встречаемости сопровождается рядом проблем: своевременность и точность диагностики, нехватка опыта работы с данными пациентами, недостаток полезной, точной и своевременной информации, отсутствие единой системы в исследованиях, разработка лекарственных препаратов экономически невыгодна, лечение дорогостоящее. Особенно необходимы поддержка соответствующих исследований и разработка руководств для профилактики, диагностики и лечения редких болезней.

Ключевые слова: орфанные (редкие) заболевания, орфанные препараты.

ORPHAN DISEASES: DIAGNOSIS, PROBLEMS, PROSPECTS**Zh. P. Kravchuk, O. A. Rumyantseva****Gomel State Medical University**

There are more than 6000 rare diseases. The low prevalence can create a number of problems including difficulties in obtaining timely, accurate diagnoses; lack of experienced health care providers; useful, reliable and timely information may be hard to find; research activities are less common; development of new medicines may not be economically feasible; treatment is sometimes very expensive. The encouragement of the relevant research and development of guidelines for better prevention, diagnosis and treatment of rare diseases are needed.

Key words: rare (orphan) diseases, orphan drug.

Введение

К группе орфанных (редких) относят врожденные (наследственные) или приобретенные заболевания, частота которых не превышает определенного числа, установленного законодательствами различных стран. Например, к данной патологии относят такие известные заболевания, как фенилкетонурия, муковисцидоз, болезнь Гоше, болезнь Помпе, синдром Прадера-Вилли, острая лимфобластная лейкемия, идиопатическая легочная гипертензия, неходжкинская лимфома, карцинома коры надпочечников, рак пищевода, рак почек и т.д. Впервые термин «орфанные» (сиротские) применительно к болезням и лекарствам был использован в США в 1983 г., когда был принят законодательный «Акт об орфанных препаратах» («Orphan Drug Act»), определивший около 1600 известных заболеваний и синдромов и 300 лекарственных средств, отнесенных к этой категории [1]. Согласно существующим требованиям, заболевание считается орфанным, если оно встречается не более чем в 1 случае на 2000 жителей или определяется как 500 редких заболеваний не более чем на 1 млн жителей [2, 3]. Несмотря на то, что частота орфанных заболеваний низка, самих нозологий очень много — более 6000. Согласно Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), суммарное количество пациентов с редкими заболеваниями в Европе на сегодняшний момент составляет около 30 млн человек [2]. Показатель встречаемости редких заболеваний 1:2000 выбран из финансово-экономических соображений: он стимулирует фармкомпанию разрабатывать новые лекарственные средства. Но поскольку количество выпускаемых лекарств весьма небольшое, их стоимость очень велика. К примеру, стоимость лечения одного ребенка, больного мукополисахаридозом (наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, проявляющееся в виде «болезни накопления» и приводящее к различным дефектам костной, хрящевой, соединительной тканей), составляет в России порядка 32,5 млн руб. в год [4].

Еще один важный аспект — частота встречаемости различных редких заболеваний не одинакова в популяции. Существуют болезни, частота которых составляет менее чем 1 случай на 100 тыс. человек. Из-за небольшой группы пораженных такие пациенты оказываются изолированными от общества и не получают должной помощи [2]. В докладе ВОЗ (2004 г.) говорится о том, что часто орфанные болезни шифруются под грифом «другие метаболические или эндокринные заболевания»,

что приводит к неполному учету данной патологии в популяции. Все это затрудняет своевременность диагностики, правильность лечения и реабилитацию таких пациентов. Согласно экспертным данным, лишь 5 % заболеваний в России диагностируется на ранней 1-й стадии, 10–12 % — на 2-й, порядка 60–70 % — на 3-й. Все остальные — на 4-й терминальной [4].

Таким образом, низкая частота встречаемости приводит к следующим проблемам:

1. Трудности со своевременностью и правильностью постановки диагноза.
2. Отсутствие адекватного диспансерного наблюдения.
3. Трудности в получении полезной, надежной и своевременной информации о патологии.
4. Малочисленность исследований.
5. Разработка новых препаратов для лечения экономически не выгодна.
6. Препараты для лечения крайне дорогостоящи.
7. В развивающихся странах существуют ограничения бюджетных отчислений [5].

Гетерогенность и многогранность. Орфанные заболевания характеризуются наличием большого числа нозологий. Кроме того, существует множество подтипов в пределах одного заболевания.

Около 80 % редких заболеваний имеют наследственную природу (генные или хромосомные мутации). Остальные могут являться следствием вирусных или бактериальных инфекций, аллергии или внешнесредовых влияний. Возможно сочетание нескольких причин.

Заболевания проявляются множеством различных симптомов, варьирующих не только между различными заболеваниями, но и в пределах одной нозологии. Например, аутизм может быть симптомом таких заболеваний, как синдромы Сотоса, Ретта, Ушера 2 типа, Ангельмана, ломкой хромосомы X и т.д. Многие состояния были описаны в прошлом как умственная отсталость, аутизм или психоз, а наследственная составляющая была найдена позже или ее подтверждение ожидается в скором времени. К сожалению, большое число редких заболеваний скрываются под маской ошибочно диагностированных других нозологий.

Возраст манифестации различных орфанных заболеваний широко варьирует. Многие редкие болезни начинают проявляться с рождения или в детском возрасте. Например, спинальная мышечная атрофия, несовершенный остеогенез, мукополисахаридоз, ахондроплазия. Другие, как например, болезнь Гентингтона, спинно-мозжечковая атаксия, саркома Капоши и рак щитовидной железы манифестируют в зрелом возрасте. И хотя многие заболевания начинаются в раннем возрасте, поста-

новка правильного диагноза может быть отсрочена на долгие годы.

Также варьирует тяжесть течения заболевания у различных пациентов. Как правило, орфанные заболевания существенно ухудшают качество и сокращают длительность жизни. Продолжительность жизни пациентов широко варьирует среди нозологий. Так, некоторые дегенеративные и угрожающие жизни заболевания приводят к смерти практически сразу после рождения, другие совместимы с нормальной жизнью, если своевременно диагностированы и пролечены должным образом, как например, фенилкетонурия [2, 6, 7].

Общая характеристика орфанных заболеваний. Редкие заболевания имеют следующие общие характеристики:

1. В детском возрасте манифестирует около 50 % редких заболеваний.
2. Ограничение качества жизни — от недостатка до утраты какой-либо функции.
3. Большинство состояний не имеет эффективного лечения, в некоторых случаях возможна коррекция отдельных симптомов для улучшения качества жизни.
4. Наблюдение за пациентом с редким заболеванием очень сложное: семьи сталкиваются с огромной проблемой найти лечение.
5. Психологический аспект: пациенты с редкими заболеваниями и их семьи отягощают свое состояние отчаянием, недостатком надежды на адекватное лечение, отсутствием ежедневной поддержки.

Социальные аспекты орфанных заболеваний:

- Постановка правильного диагноза: период между появлением первых симптомов и постановкой диагноза может быть очень продолжительным, что приводит к повышению риска неадекватного лечения.
- Недостаток информации о самом заболевании и о возможности получения помощи, а также недостаток квалифицированных специалистов.
- Недостаток научных знаний: трудности в разработке протоколов ведения пациентов, определения терапевтической стратегии, недостаток как соответствующих медицинских препаратов, так и методик их применения.
- Социальные последствия: жизнь с редким заболеванием затрагивает все ее аспекты: школу, выбор работы, досуг с друзьями и эмоциональную сферу. Возможна изоляция, исключение из социума, дискриминация в получении различных страховых полисов и очень часто — ограничение профессиональных возможностей.
- Недостаток соответствующего качества здравоохранения: пациент с редким заболеванием требует внимания и реабилитации у очень большого круга специалистов. Таким

образом, человек может оставаться без внимания и должного ухода, причем иногда даже тогда, когда ему установлен правильный диагноз.

• Высокая стоимость существующих лекарственных препаратов и ухода: инновационные методы лечения неравно доступны из-за запаздывания урегулирования стоимости препарата и возможности компенсации, недостаточность опыта у практикующих врачей и отсутствие четких рекомендаций [2, 8].

Успехи в исследовании редких болезней.

В последние десятилетия отмечается рост интереса к орфанным заболеваниям благодаря различным социальным организациям. Все это способствует и росту научных исследований, различных программ для изучения особенностей развития, клиники, возможностей лечения и реабилитации людей с редкими заболеваниями. Многие социальные организации осуществляют поддержку научных проектов. Одна из существенных проблем — подбор достаточного числа пациентов в группу исследования. Это приводит к необходимости объединения исследований в различных странах (международное участие). Также это приводит к необходимости тщательного выбора метода исследования и статистической обработки данных, получаемых на сравнительно небольших группах наблюдений. Еще одна проблема — соблюдение прав пациента и неразглашение личных данных.

Большой проблемой является вовлечение фармакологической промышленности в исследования возможностей лечения редких заболеваний. Такие исследования стимулируются со стороны правительственных организаций [3, 9].

Лечение орфанных заболеваний. Орфанными называют препараты, предназначенные для диагностики, профилактики и лечения редких заболеваний. Такое название они получили из-за экономической неэффективности для фармакологической индустрии, поскольку предназначаются для очень немногочисленной группы людей. Затраты на разработку и реализацию данных препаратов превышают получаемую прибыль, поэтому различные общественные и правительственные организации стимулируют данный раздел фармакологической промышленности.

Первые законодательно закрепленные исследования, касающиеся препаратов для лечения, диагностики и профилактики орфанных заболеваний, появились в 1983 году со спонсорской поддержкой в США («Orphan Drug Act»). Этот акт включал:

• протокол (рекомендации FDA — Food and Drug Administration, Управление по питанию и фармакологии) доклинических и клинических испытаний для дальнейшего продвижения препаратов на рынок;

- регламенты финансовой поддержки;
- гранты для исследований орфанных препаратов;
- наличие права семилетней эксклюзивности препарата на рынке.

Прежде чем простимулировать продвижение какого-либо препарата, необходимо получить от OOPD (Office of Orphan Product Development, Ведомство по развитию орфанных препаратов) разрешение. Для этого предоставляется информация о заболевании и его частоте в популяции, описание препарата, необходимость его использования, оценка и обоснование расходов [9–12].

К текущему моменту в США выпущено на рынок более 300 орфанных препаратов, которые дали положительный результат в лечении более чем 12 млн американцев и многочисленного количества людей в других странах. В Европе COMP (Committee for Orphan Medicinal Products, Комитет по редким медицинским продуктам) вывел на рынок 40 новых препаратов к 2007 г. и более 500 проходят испытания [13, 14]. Более 800 препаратов находятся в процессе изучения. Объем одобренных препаратов увеличивается на 143 % ежегодно [9, 14]. За последнее десятилетие 10 препаратов были включены в протоколы лечения редких болезней. Создается множество организаций (спонсоров), которые выдают гранты для исследований в области орфанных препаратов и продуктов. Годовой доход приблизительно составляет 14 млн долларов. Большинство грантов (около 76 %) получают медицинские центры, совместно проводящие исследования с университетами, 19 % грантов — фармакологические компании. Четверть исследований приходится на препараты для онкологии, 14 % — для метаболических заболеваний, менее 10 % — на различные другие заболевания [9].

Сложность развития этого сектора клинической фармакологии обусловлена отсутствием разработанных подходов к изучению эффективности и безопасности использования лекарственных средств при орфанных заболеваниях, так как традиционные подходы, применяемые к крупномасштабным, хорошо спланированным клиническим исследованиям, в этих случаях неприемлемы [1].

Законодательство ЕС не только помогло привлечь инвесторов в сферу производства орфанных лекарственных средств, но и создать новые компании, сфокусированные на исследованиях и разработке этих продуктов. Соответственно, это привело к росту числа рабочих мест в данной сфере с 2000 по 2008 гг. на 150 % и к увеличению затрат на орфанные препараты на 200 %. Число клинических исследований в этой области также постоянно растет: в начале 2009 г. на всей территории ЕС их насчитыва-

лось более 2,5 тыс. Около 50 % этих исследований приходилось на редкие виды раковых заболеваний, 8 % — на заболевания нервной системы, 7 % — на заболевания скелетно-мышечной системы. Более 80 % клинических исследований осуществляются в странах, где в отношении редких заболеваний проводится определенная государственная политика. Лидером среди них является Франция, в которой ведется наибольшее количество исследовательских проектов [15].

База данных орфанных заболеваний.

Низкая частота встречаемости редких заболеваний требует применения комбинированных методов диагностики, профилактики и новых подходов к лечению. Для того чтобы изучить взаимосвязи «генотип-фенотип», был проведен анализ всех орфанных заболеваний с уже известной генной мутацией, лежащей в основе болезни. Впервые были объединены существующие сети: база данных орфанных болезней и база данных генных мутаций при редких заболеваниях. В результате этих исследований были найдены связи между фенотипически похожими и фенотипическими разными орфанными заболеваниями. Однако взаимосвязи между конкретными генами и мутациями в них и фенотипическими проявлениями остаются до сегодняшнего дня не до конца изученными [16].

Приоритеты здравоохранения, социальные, этические аспекты. Глобальная стратегия в отношении орфанных заболеваний — это объединение опыта и знаний, полученных от многочисленных исследований в области клиники и применения орфанных лекарственных препаратов и продуктов питания.

Обозначены основные приоритеты в работе здравоохранения в отношении орфанных заболеваний [5]:

1. Редкие заболевания — значимый аспект области здравоохранения. Совместно они поражают более 8 % популяции, что соответствует значительному числу жителей.

2. Лечение и реабилитация — право каждого пациента. Действуют недискриминационный, юридический и этический аспекты помощи, оказываемой адресно каждому нуждающемуся.

3. Каждая страна поддерживает различные исследовательские программы, касающиеся редких заболеваний.

4. Всесторонние подходы к изучению орфанных препаратов: образование, профилактика, диагностика, лечение и реабилитация пациентов, социальная поддержка.

5. Качественная информация, информированное согласие, независимые решения в неукоснительном соблюдении прав и защите пациента и его семьи. Сочетанные знания, обеспечивающие скрининг и понимание риска,

должны неукоснительно следовать за обеспечением выбора профилактики, заботы и внимания к пациенту и независимых решений.

Основными этическими и социальными аспектами являются [5]:

1. Редкие болезни создают неравенство и уязвимость пораженных людей.

2. Человек с редким заболеванием имеет право на пожизненное лечение. Различные программы и полисы должны обеспечивать поддержку данных прав.

3. Должны объективно распределяться ресурсы на все аспекты исследований, касающихся редких заболеваний. Значение проводимых исследований редких заболеваний — это, как правило, получение ценной информации о причинах развития редких болезней, что позволит расширить возможности не только их лечения, но и профилактики.

4. Критерии антенатального и неонатального скрининга и этический контроль за различными предупреждающими тестами должны постоянно пересматриваться в свете получаемых знаний о причинах заболевания, осведомленности групп поддержки и пациента и возможностей профилактики редких болезней.

5. Необходимо осуществлять поддержку и стимулировать развитие методов лечения редких заболеваний, поддерживать клинические исследования (в том числе с точки зрения безопасности пациента) с использованием зарегистрированных орфанных препаратов и других методов лечения, рассматривать вопросы включения их в протоколы лечения. Это позволит значительно улучшить качество жизни и исход заболевания.

6. Оценка эффективности и стоимости лечения редкого заболевания должна обсуждаться с точки зрения различных факторов: индивидуальная, социальная и экономическая выгода.

7. Необходимо развивать общественную поддержку через различные пожертвования на развитие технологий и появление новых препаратов.

8. Необходимо создавать группы защиты пациентов, которые должны обеспечивать распространение информации об орфанных болезнях, входить в качестве независимого лица в различные консультативные и экспертные советы для решения вопросов планирования исследований, решения этических проблем, ведения пациентов и т. д.

9. Должны развиваться информационные сети, которые позволят обеспечивать своевременной, надежной и полезной информацией заинтересованных лиц, выступающих в качестве экспертов в вопросах управления собственным здоровьем при постоянном содействии органов здравоохранения.

В США создана система координации специализированной помощи, образовательных центров, ухода на дому для пациентов с орфанными заболеваниями и членов их семей. Также существует генетический альянс для объединения всевозможных групп, обеспечивающих поддержку пациентов с редкой патологией.

Подобным образом налажена работа и в Европе. В 1999 г. была адаптирована программа деятельности общественных организаций в отношении редких заболеваний. Основная цель — улучшить качество жизни для пораженных людей, помощь в получении информации для пациентов и их семей, координация деятельности волонтеров и профессиональных групп поддержки. В 2009 г. Европейская комиссия объединила акты в отношении редких заболеваний и определила данную группу как приоритет в здравоохранении.

RAPSODY (Rare Disease Patient Solidarity Project, Программа единства пациентов с редкими заболеваниями) — объединение, обеспечивающее квалифицированную помощь, получение информации и соединяющее многочисленные общественные организации [14].

RDCRN (The Rare Diseases Clinical Research Network, Сеть клинических исследований редких заболеваний) — сеть, объединяющая 19 консорциумов, ведущих исследования и диагностику 90 редких заболеваний в 97 университетах, и координационные центры по обработке полученных результатов. Данная сеть предоставляет возможность различным исследователям сотрудничать [17].

EURORDIS (The European Organization for Rare Disorders, Европейская организация для редких болезней) — неправительственная ассоциация, объединяющая 585 организаций пациентов с 4000 редких заболеваний из 54 стран, которая осуществляет свою деятельность при активном участии пациентов и их представителей [3].

NORD (The National Organization for Rare Disorders, Национальная организация для редких болезней) имеет сильное влияние на воплощение в жизнь «Акта об орфанных препаратах» [3, 9].

Национальный институт здоровья США способствовал развитию ORDR (The Office of Rare Diseases Research, Ведомство по исследованию редких болезней), учрежденной в 2002 г. в рамках «Акта о редких заболеваниях» («Rare Diseases Act»). ORDR оказывает поддержку исследованиям редких заболеваний и обеспечивает информацией о них [18, 19].

В 2010 г. в Беларуси появилась общественная «Белорусская организация больных мукополисахаридозом и другими редкими генетическими заболеваниями», включающая пациентов с 45 нозологиями. Организация ока-

зывает помощь пациентам с генетическими заболеваниями и их семьям (адрес сайта — <http://www.mpssociety.by>).

Заключение

Таким образом, орфанные заболевания являются актуальной проблемой современного здравоохранения и общества в целом. Осознание этой проблемы — первый шаг к оказанию помощи пациентам с редкими заболеваниями и их семьям, а также к осуществлению профилактики редкой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов, Ю. Б. Болезни-сироты и сиротские лекарства / Ю. Б. Белоусов // Ремедиум. — 2007. — № 9. — С. 8–10.
2. Rare Diseases: understanding this public health priority [Electronic resource] / European Organisation for Rare Diseases, 2005. — Mode of access: http://archive.eurordis.org/article.php3?id_article=918/. — Date of access: 06.06.2013.
3. Gupta, S. Rare diseases: Canada's «research orphans» / S. Gupta // Open Med. — 2012. — № 6(1). — P. 23–27.
4. Апраксина, К. Для российских орфанных пациентов открывается «дорога жизни» / К. Апраксина // Ремедиум. — 2010. — № 8. — С. 49–51.
5. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases / J. Forman [et al.] // Acta Paediatrica. — 2012. — № 101. — P. 805–807.
6. Stolk, P. J. Rare essentials: Drugs for rare diseases as essential medicines / P. J. Stolk, M. J. Willems, H. G. Leufkens // Bull. World Health Organ. — 2006. — № 84. — P. 745–751.
7. Why rare diseases are an important medical and social issue / A. Schieppati [et al.] // Lancet. — 2008. — № 371. — P. 2039–2041.
8. Selection of Essential Medicines [Electronic resource] / Ed. R. Laing, A. Mantel-Teeuwisse. — Background paper for the World Medicines Situation. Geneva: WHO Collaborating Centre for Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Policy Analysis; 2010. — Mode of access: www.pharmaceuticalpolicy.nl/Publications/Reports. — Date of access: 13.07.2013.
9. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions / C. Robert [et al.] // Mol Genet Metab. — 2009. — № 96 (1). — P. 20–26.
10. Rare Diseases Act of 2002. [Electronic resource] / 107th Congress. Text of H.R. 4013, 2002. — Mode of access: <http://www.govtrack.us/congress/billtext.aspx?bill=h107-4013>. — Date of access 13.07.2013.
11. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters / H. E. Heemstra [et al.] // Drug Discov Today. — 2009. — № 14. — P. 1166–1173.
12. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs / M. F. Drummond [et al.] // Int J Technol Assess Health Care. — 2007. — № 23. — P. 36–42.
13. Communication on Rare Diseases: Europe's challenges and the proposal for a Council recommendation on a European action in the field of rare diseases. [Electronic resource] / Commission of the European Communities, 2008. — Mode of access: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/impact_assessment_en.pdf. — Date of access 13.07.2013.
14. Bavisetty, S. Emergence of pediatric rare diseases. Review of present policies and opportunities for improvement / S. Bavisetty, W. W. Grody, S. Yazdani // Rare Diseases. — 2013. — № 1(1). — P. 1–5.
15. Уварова, Ю. Орфанные препараты / Ю. Уварова // Ремедиум. — 2011. — № 10. — С. 29–30.
16. The Orphan Disease Networks / M. Zhang [et al.] // The American Journal of Human Genetics. — 2011. — № 88. — P. 755–766.
17. NIH Centers of Excellence, Rare Diseases Clinical Research Network [Electronic resource] / US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Biennial Report of the Director, 2010. — Mode of access: <http://report.nih.gov/biennialreport/ViewSection>. — Date of access 13.07.2013.
18. Research Activities at the National Institutes of Health [Electronic resource] / Office of Rare Diseases. Annual Report on the Rare Diseases, 2006. — Mode of access: <http://rare diseases.info.nih.gov/asp/>. — Date of access 13.07.2013.
19. Szajner, P. Introducing Rare Diseases / P. Szajner, T. Yusufzai // Rare Diseases. — 2013. — № 1. — P. 24735 p.

УДК 614.2:616–084.001.12:001.8:002.513.5:681.3

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ:
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ****О. Г. Пузанова****Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина**

Цель исследования: обосновать концепцию доказательной профилактики в здравоохранении как составляющей обеспечения качества медицинской помощи и сохранения здоровья населения.

Материалы и методы. Изучены публикации экспертов в области клинической эпидемиологии и доказательной медицины, общественного здоровья / социальной медицины и здравоохранения, интернет-ресурсы доказательной медицины. Проведен анализ и обобщение, экспертных оценок.

Результаты. Представлены историко-генезисные аспекты и методологические основы доказательной профилактики в здравоохранении, систематизированы ее специальные информационные ресурсы.

Заключение. Доказательная профилактика представляет собой политику и практику применения наилучших внешних доказательств, приемлемых для специалистов здравоохранения и сопряженных отраслей, пациентов и общества в целом, и является важной технологией сохранения и улучшения здоровья. Основой информационного обеспечения доказательной профилактики являются кокрановские и кэмпбелловские систематические обзоры и рекомендации Американской рабочей группы по профилактике (USPSTF).

Ключевые слова: профилактика в здравоохранении, доказательная политика и практика, информационные ресурсы.

**EVIDENCE-BASED PREVENTION IN HEALTH CARE:
METHODOLOGIC GROUNDS AND INFORMATION SUPPORT****O. G. Puzanova****National O. O. Bohomolets Medical University, Kiev, Ukraine**

The aim of the study is to ground the concept of evidence-based prevention in health care as a component of health care quality and health maintenance in population.

Material and methods. We studied publications of experts in clinical epidemiology/evidence-based medicine, as well as in public health/social medicine and health care and Internet-resources of evidence-based medicine. The analysis and synthesis of expert assessment were carried out.

Results. The article presents the historical-and-genesis aspects of evidence-based prevention in health care and systematizes its methodological grounds and special information resources.

Conclusion. The evidence-based prevention is considered to be both policy and practice of integration of the best evidence available for experts in health care and associated areas, patients and society in whole; it is an important technology of health maintenance and improvement. Cochrane and Campbell's systematic reviews and the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendations are a basis for information support for the evidence-based prevention.

Key words: prevention in health care, evidence-based policy and practice, information resources.

Введение

Доказательный подход как технология достижения высокого качества медицинской помощи и управления в здравоохранении признан и в течение последних десятилетий внедряется в Великобритании, США, Канаде, Австралии, Китае и странах Европы [1–10]. Предпосылки этого были прежде всего экономическими: на фоне ограниченных отраслевых ресурсов в мире существенно возросли затраты на медицинские услуги и научные исследования, что среди прочих причин было обусловлено преобладанием хронических неинфекционных болезней в структурах заболеваемости и смертности. Важной проблемой являлось также качество информационного обеспечения управленческих решений в медицине и его прозрачность для пациентов и общества в це-

лом. Так, в 2008 г. эксперты ВОЗ назвали информацию «системным элементом глобальной политики в здравоохранении». Недооценка принципов клинической эпидемиологии (КЭ) — методологической основы доказательной медицины (ДМ) была признана ими «существенным препятствием на пути реформирования здравоохранения во всем мире» [1]. Наиболее эффективные инструменты внедрения ДМ — клинические рекомендации и медицинские стандарты на сегодня используют при принятии от 10 до 80 % решений в отрасли [1–5], и большинство разработанных вопросов посвящено лечебным вмешательствам, прежде всего, фармакотерапии [11–13]. В то же время именно первичная профилактика является наиболее эффективной, доступной и экономически приемлемой стратегией сохранения и

улучшения индивидуального и популяционного здоровья [1–2, 7–8, 18–19]. Современные научные разработки посвящены преимущественно программному и комплексному подходам в медико-социальной профилактике [1, 18–19], а также изучению доказательных баз технологий медицинской профилактики и созданию на этой основе руководств для первичного звена здравоохранения [8–9]. Проблемам ДМ посвящены сотни веб-сайтов и печатных изданий [12, 20], однако информационные ресурсы доказательной профилактики не систематизированы, классификации их не разработаны.

Цель

Обосновать концепцию доказательной профилактики в здравоохранении как составляющей обеспечения качества медицинской помощи и сохранения здоровья населения.

Материалы и методы

Изучены публикации экспертов в области общественного здоровья / социальной медицины и здравоохранения, клинической эпидемиологии и доказательной медицины, интернет-ресурсы доказательной медицины. Использованы методы анализа и синтеза, экспертных оценок.

Результаты и обсуждение

Методологическая основа доказательного подхода в здравоохранении — клиническая эпидемиология обеспечила его методами медицинской статистики, критериями достоверности и способами обобщения данных. Принципы КЭ предполагают: использование при диагностике и прогнозировании понятий вероятность, риск, шанс; оценку их на основе доказательств — результатов сравнительных контролируемых исследований аналогичных групп пациентов; планирование, проведение и оценку клинических исследований на основе методик, позволяющих избежать или минимизировать систематические ошибки [11, 14, 17, 20]. На сегодня в руководстве Американского колледжа врачей целью любого медицинского вмешательства называют «увеличение вероятности пользы или уменьшение риска вреда» [20], а в медицинском колледже Лондонского университета доказательный подход определяют как «использование для принятия индивидуальных клинических решений математических оценок вероятности пользы и вреда, полученных в высококачественных научных исследованиях выборок пациентов» [12].

Необходимость применения принципов КЭ в превентивной медицине и проведения специальных клинических исследований обосновал в 1938 г. американский интернист — профессор Йельского университета J. R. Paul [14], назвавший эту науку «душой и сердцем» семейной медицины, ее современной методологией, а также «новой философской концепцией общественного здравоохранения» [15].

Годом раньше английский эпидемиолог А. В. Hill опубликовал в журнале «Lancet» серию статей, посвященных методике рандомизации, и в октябре 1948 г. в «British Medical Journal» вышли результаты первого рандомизированного клинического исследования (РКИ) по применению стрептомицина при туберкулезе [16]. Впоследствии был признан значительным и вклад ученого в развитие профилактического направления — установление критериев причинно-следственных связей («критерии Брэдфорда Хилла») [17], участие в длительном проспективном исследовании влияния курения на здоровье (British Doctors study) [16]. При избрании А. В. Hill в Королевское общество (1954) отмечалось, что с помощью статистических методов он «значительно обогатил наши знания о распространенности и этиологии производственных заболеваний, о влиянии на смертность внутренней миграции, а также о природной и экспериментальной эпидемиологии различных инфекций, в частности, полиомиелита, риска развития аномалий плода при заражении беременных возбудителем краснухи. Со времен войны проводил тщательное контролируемое исследование связи курения сигарет с развитием рака легкого и стал лидером развития в медицине точных экспериментальных методов, которые используют теперь в национальных и международных масштабах для оценки новых лечебных и превентивных вмешательств» (http://en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill).

Приоритет создания систематических обзоров клинических исследований также принадлежит английским эпидемиологам и связан с именем А. Cochrane: именно он в 1970-х гг. обосновал целесообразность превентивного применения глюкокортикоидов в акушерстве и необходимость распространения обзоров как наиболее достоверных источников научно-медицинской информации для улучшения результатов врачебной практики. Роль британской школы КЭ в начале 90-х годов прошлого века усилило создание кокрановского центра ДМ в Оксфорде, центра Национальной службы здравоохранения по созданию и распространению систематических обзоров, а также центра ДМ для среднего медицинского персонала [12, 13, 17, 21].

В 1993 г. при активном участии американских ученых было создано Кокрановское сотрудничество, призванное оказывать высококачественную информационную поддержку систем здравоохранения во всем мире. На сайте организации (www.cochrane.org) указано, что совместный труд 31 тыс. человек из более чем 100 стран помогает разработчикам отраслевой политики «принимать взвешенные решения на основе наилучших доступных внешних доказательств путем создания, обновления

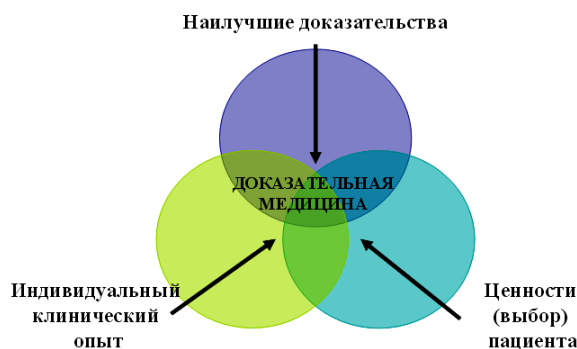
и продвижения доступности кокрановских обзоров». На сегодня их создано более 5 тысяч, причем интенсивность разработок и обращения к ним пользователей Интернета непрерывно растет. И если во времена А. Cochrane в день публиковали результаты 14 клинических исследований, то сейчас этот показатель возрос в 6 раз (75 первичных исследований и 11 систематических обзоров) [21], что отражает рост информационной нагрузки в здравоохранении.

Важным центром развития методологии ДМ, в том числе превентивной, начиная с 1938 г., являются страны Северной Америки. Создание в 1976 г. Канадской Рабочей группы по организации периодических осмотров и разработка первых же ее рекомендаций (1979) отразили признание доказательного подхода в медицинской профилактике: важным был вывод о целесообразности замены ежегодных медосмотров комплексными превентивными мероприятиями с доказанной эффективностью. И хотя в то время РКИ составляли основу лишь 21 % рекомендаций по профилактике [8, 23], только первые руководства по скринингам в последующем признали «политически нейтральными» [24].

В 1998 г. S. Fletcher (интернист и клинический эпидемиолог, признанный лидер в вопросах исследований, посвященных превентивным технологиям, в частности, скрининга на рак молочной железы) обосновала ряд требований к внедрению скрининговых программ:

- 1) систематическая оценка качества скрининговых тестов, особенно новых;
- 2) характеристика эффектов скринингов в абсолютных показателях с указанием доверительных интервалов;
- 3) указание времени, необходимого для уменьшения рисков неблагоприятных исходов;
- 4) оценка влияния скрининга на качество жизни;
- 5) учет вероятных ложноположительных результатов и их нежелательных эффектов;
- 6) указание результатов экономического анализа [24].

Авторство терминов «evidence based medicine» («медицина, основанная на фактах») и «evidence based practice» («практика, основанная на фактах») принадлежит группе канадских эпидемиологов из университета МакМастер под руководством David Sackett. Они развили идею Кокрана о необходимости преодоления систематических ошибок в клинической работе путем использования систематических обзоров и попытались рассмотреть врачебное искусство в свете принципов КЭ: «Evidence based medicine — сознательное, четкое и беспристрастное использование наилучших имеющихся доказательств при принятии решений о помощи конкретным пациентам» (1995, 1996) [5, 25], «evidence based practice (EBP) — интеграция наилучших полученных в исследованиях доказательств, клинического опыта и ценностей пациента» (2000) (рисунок 1) [27].



David Sackett et al., 2000

Рисунок 1 — Доказательная медицина — интеграция наилучших доказательств, индивидуального клинического опыта и выбора пациентов

Эпидемиологи из группы D. Sackett определили первыми этапами ДМ систематический поиск в специальных источниках релевантных доказательств и их критическую оценку, а следующими — измерение наблюдаемых эффектов и использование наилучших внешних доказательств, не противоречащих врачебному опыту и выбору пациента [5, 25]. По мнению представителя австралийской школы ДМ P. Glasziou, «высокое качество информации, на которой основа-

ны все управленческие решения», а также «легкость ее поиска и применения» являются основными признаками доказательного подхода [26].

В современной литературе отмечается устойчивая тенденция преимущественного использования термина «доказательная практика» (что подчеркивает эмпирический характер доказательств и соответствует современной парадигме деятельности в медицине) и насчитывается более 15 ее определений. В более ранних при-

знают главенство доказательств. Так, директор Национальной службы знаний Великобритании J. Gray определил доказательную практику следующим образом: «применение наилучших доступных знаний как основы решений относительно групп пациентов или популяций» (2001) [28]. Украинский профессор А. Р. Уваренко назвал ДМ «современной технологией поиска, анализа и обобщения самой новой и достоверной научной информации о наиболее эффективных, безопасных и экономичных подходах к лечению, позволяющей принимать оптимальные решения на государственном, популяционном и индивидуальном уровнях» (2002), а М. П. Скакун — «стратегическим направлением современной медицинской науки и практики, основанном на безупречной научной информации и ориентированном на повышение уровня научных исследований, существенное улучшение диагностики, профилактики, лечения и прогноза заболеваний людей, оптимизацию деятельности органов государственной системы здравоохранения» (2005) [13]. При этом подразумевается, что доказательства являются «эпидемиологическими», то есть получены в клинических исследованиях.

Разработанная D. Sackett концепция ДМ, признающая значимость клинического опыта и сотрудничества с пациентом, особенно важна и приемлема для специалистов здравоохранения постсоветских стран, в подготовке которых большое значение придается развитию клинического мышления, индивидуального подхода к больным и продолжению традиций отечественных школ клинической медицины. Модель D. Sackett подразумевает недостаточность и даже неприемлемость внешних доказательств в отдельных клинических ситуациях, а также



Rod Jackson, 2011

Рисунок 2 — «Традиционная» доказательная практика

Модель ДМ, созданная D. Sackett, стала прототипом модели доказательного принятия решений в социальной сфере, разработанной профессором Калифорнийского университета Е. Gambrell (2006) (рисунок 4) [29]. Первыми воз-

незаменимость компетентности врача, опыта его коллег и учителей: именно опыт определяет приемлемость доказательств и способ их интеграции в управленческое решение [2, 4, 5, 27]. Такая трактовка ДМ не противоречит и стратегии повсеместных отраслевых реформ, признающей ведущую роль специалистов здравоохранения и приоритет интересов пациентов. В 2008 г. эксперты ВОЗ отмечали: «Возникновение доказательного подхода в медицине придало процессу принятия решений силу и дисциплину научного доказательства... Однако сам по себе он не гарантирует эффективности и безопасности медико-санитарной помощи... Важно, как службы здравоохранения работают с людьми». Наряду с медицинскими критериями врачам было рекомендовано «принимать во внимание личные и семейные ценности пациента, их образ жизни и планы на будущее» [1]. Оказание первичной медико-санитарной помощи предусматривает партнерские взаимоотношения с пациентами, отказ от восприятия их как «носителей заболеваний и симптомов, требующих лечения», или как объектов программ борьбы с отдельными заболеваниями [1, 19].

В разработанных позднее концепциях доказательной практики результатам исследований отводится роль, сопоставимая с данными теоретических медицинских и смежных дисциплин, и предлагается учитывать политические факторы, экономический и социокультурный контексты принятия решений [10, 28–30]. Такие модели (рисунки 2, 3) были разработаны профессором R. Jackson — представителем австралийской / новозеландской школы КЭ и ДМ и представлены в 2011 г. на сайте департамента University of Auckland www.fmhs.auckland.ac.nz/soph/depts/epi/epiq/ebp/asp.



Rod Jackson, 2011

Рисунок 3 — «Современная» доказательная практика

никли «доказательные психосоциальные практики» ведения пациентов с тяжелыми ментальными и поведенческими расстройствами, затем концепцию применили в педагогике, криминальной юстиции и социальной работе [10].



E. Gambrill, 2006

Рисунок 4 — Доказательная практика в социальной сфере

Говоря о доказательной практике в социальной сфере, в Великобритании используют термин «social care EBP» — «сознательное, четкое и беспристрастное использование наилучших имеющихся доказательств при принятии решений, касающихся благополучия потребителей услуг и деятельности социальных служб» (B. Sheldon, 2003) [10]. В США говорят о «social work EBP»: «Признавая приоритет ценностей клиента и основываясь на доказательствах, практикующие специалисты обучаются в течение всей жизни, что подразумевает постоянное возникновение практически важных для клиентов специфических вопросов, эффективный поиск наилучших доказательств и действия в соответствии с ними» (L. Gibbs, 2003) [10].

Понятие «доказательное здравоохранение» («evidence based health care») введено английским ученым J. Gray (2001) для обозначения «дисциплины, центром которой является основанное на доказательствах принятие решений относительно групп пациентов или популяций, и проявляющейся доказательно-обоснованной политикой, организацией или предоставлением услуг» [28].

И если в США — на родине доказательной медицинской профилактики обычно используют термин «доказательная практика», фокусируясь на клинических аспектах [10, 29], то в Великобритании уже более 10 лет говорят о «доказательной политике и практике» («evidence based policy and practice»), подчеркивая важность доказательного подхода также в отраслевой политике и менеджменте [10, 28]. В литературных источниках встречаются также термины «доказательно-информированная практика» и «доказательства для политики и практики».

Важно отметить, что во всех указанных определениях доказательная практика определена как процесс управления принятием решения политиками, менеджерами и исполнителями в определенной сфере деятельности [10].

В разработке методологии доказательной профилактики необходимо признать определяющий вклад ученых США и Канады. Среди стран Европы ДМ первыми внедрили Швеция, Финлян-

дия, Дания, Норвегия, Голландия и Германия, что касалось, прежде всего, доказательного лечения — разработок национальных клинических рекомендаций и формулярных систем [4, 10]. В Китае в 1996 г. ДМ признали «одним из немногочисленных научных достижений, внедрение которого поможет стране занять ведущие позиции в мире». С тех пор при министерствах образования и здравоохранения, университетах, врачебных ассоциациях и госпиталях создана сеть центров ДМ. С 2000 г. основным их заданием является информационная поддержка продвижения традиционной китайской медицины в мире, изучение вопросов репродуктивного здоровья и контрацепции, правовых аспектов смерти, управления медицинскими рисками и развитие систем обучения методологии ДМ. В 2008 г. в стране было завершено 10 тыс. клинических исследований [6].

Что же касается развития методологии доказательной профилактики в США и Канаде, то в 1962 г. Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств (FDA) потребовало доказывать действенность фармакологических препаратов в РКИ [25], а еще через четверть века на основании мета-анализа 12 РКИ в этих странах отменили практику превентивного применения флекаинида при остром инфаркте миокарда [13, 20, 25]. Начиная с 1960-х гг., в США, Канаде и ряде стран Северной Европы (Швеции, Финляндии, Норвегии) были внедрены концепция факторов риска и программно-целевой подход, что позволило существенно снизить смертность населения от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [19].

Американская Рабочая группа по превентивным услугам в здравоохранении USPSTF (веб-сайт www.uspreventiveservicestaskforce.org) была создана на 8 лет позже, чем в Канаде, — в 1984 г. Первые разработки ее вышли в 1989 г., и на сегодня рекомендации USPSTF признаны золотым стандартом для первичного звена здравоохранения. В течение 1989–2013 гг. их создано 128 — по 10 клиническим категориям, причем, начиная с 2007 г., отделены рекомендации для детей и подростков. Основой большинства являются систематические обзоры; главные положения рекомендаций сопровож-

даются указанием градацией доказательств, предложением для практики и «уровнем определенности». 2/3 разработок посвящены скринингам; большое внимание уделено и информационно-образовательным технологиям — консультированию.

В 1997 г. по инициативе Агентства по проведению и оценке качества исследований и медицинской помощи — AHRQ (веб-сайт www.ahrq.gov) в США и Канаде началось создание сети центров доказательной практики, целью которых определили информационное обеспечение служб здравоохранения (в том числе USPSTF), федеральных организаций, страховых компаний и потребителей медицинских услуг — анализ качественной специальной литературы по клиническим, организационным, социологическим, экономическим вопросам, методологии исследований, оценка мощности доказательных баз различных технологий здравоохранения и создание систематических обзоров.

Использовать эпидемиологические доказательства и систематические обзоры в сфере образования, уголовного права, социальной политики и социальной помощи для оценки действенности правительственных реформ с целью «усовершенствования информационного обеспечения политики и практики и улучшения благосостояния людей» впервые предложил американский ученый, психолог и философ Donald Campbell. Первый семинар состоялся в Лондоне (1999) при участии представителей Кокрановского сотрудничества. Еще через год было создано Кэмпбелловское сотрудничество (веб-сайт www.campbellcollaboration.org), информационные продукты которого (кэмпбелловские обзоры) создаются по аналогии с кокрановскими, содержатся в Кэмпбелловской библиотеке и издаются каждые 2 месяца.

Методология современного медико-биологического знания объединяет когнитивный, гуманитарный и социокультурный подходы; приоритетом здравоохранения признана превентивная, улучшающая здоровье деятельность, основанная на принципах биоэтики и ориентации на выбор пациента [32, 33].

Предпосылками развития новых концепций и стратегий профилактики в здравоохранении (в том числе доказательной) следует также считать ряд международных инициатив, программных документов и стратегий: Оттавскую Хартию укрепления здоровья (1986), Джаккартскую декларацию (1997), Глобальную стратегию ВОЗ «Здоровье для всех в 21 столетии» (1999), Декларацию тысячелетия ООН в сфере развития и Рамочную программу усовершенствования систем здравоохранения (2000), Бангкокскую Хартию укрепления здоровья (2005), 11-ю общую программу работы ВОЗ на 2006–2015 гг. и Европейскую стратегию профилактики и борьбы с неинфекционными за-

болеваниями «Курс на оздоровление» (2006), Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире «Первичная медико-санитарная помощь. Сегодня актуальнее, чем когда-либо» (2008) [1, 7, 19].

В условиях глобальных кризисов — экономического и кадрового в здравоохранении — проблема сохранения здоровья и признания его социальным приоритетом обострилась. В 2008 г. ВОЗ указала, что наибольшие риски существуют в странах с плохими показателями здоровья населения, значительным расслоением общества и слабыми системами здравоохранения; основой отраслевых реформ во всем мире было определено развитие первичного звена и профилактической медико-санитарной помощи. Целесообразность доказательного подхода была признана и в аспекте понимания здоровья «социально значимым результатом любых мер политики» [1].

В Украине в течение последних 20 лет внедрено более 45 государственных целевых программ улучшения здоровья народа, разработку которых проводили «с учетом мирового опыта, ресурсных возможностей национальной экономики, позитивных черт и достижений существующей модели здравоохранения»; в 2002–2011 гг. функционировала Межотраслевая комплексная программа «Здоровье нации» [2, 18]. Создана общегосударственная программа «Здоровье-2020: украинское измерение». Новая профилактическая стратегия в здравоохранении: глобальная тотальная комплексная интегральная межотраслевая система профилактики вертикальной и горизонтальной направленности — разработана академиком В. Ф. Москаленко и представлена в 2009 г. Концептуальными подходами к ее формированию и реализации являются: государственный характер, ответственность правительства и политическая поддержка, четкая стратегия, общественная поддержка, программно-целевой подход, межсекторальное (межотраслевое) взаимодействие, вертикальная направленность (от человека — к обществу) и тотальный характер (на всех этапах и во всех сферах жизни). Основными элементами стратегии названы: сокращение факторов риска, улучшение основных детерминант здоровья и формирование здорового образа жизни; информационно-разъяснительная деятельность; достаточные инвестиции в развитие инфраструктуры, формирование человеческих ресурсов; нормативно-правовое регулирование; мониторинг ситуации и оценка результатов; международное сотрудничество. Научное сопровождение стратегии должно быть основано на доказательствах [19].

Смена парадигм, концепций и стратегий в здравоохранении отразилась и в эволюции терминологии: от КЭ и ДМ — к тотальной медико-социальной профилактике, доказательной политике и практике в здравоохранении (рисунок 5).



Рисунок 5 — От методологических основ доказательной медицины — к стратегии доказательной тотальной профилактики в здравоохранении

Прототипом модели доказательной профилактики в здравоохранении (рисунок 6) является разработка D. Sackett et al. (2000) (рисунок 1). Рассматривать доказательную профилактику как технологию достижения качества медицинской помощи [8] позволяют все 3 компонента модели: учитывается действенность превентивных вмеша-

тельств (идеальная эффективность, доказанная в исследованиях), соответствие их потребностям и ожиданиям пациентов и общества, современному уровню науки и условиям оказания медицинской помощи (ресурсам отрасли и смежных секторов, государственной политике в сфере здравоохранения, социокультурному контексту).



Рисунок 6 — Доказательная профилактика в здравоохранении — политика и практика применения наилучших внешних доказательств, приемлемых для специалистов отрасли, пациентов и общества в целом

Трудности внедрения доказательной профилактики, очевидно перекликаются с теми, что определены для доказательной практики [10], доказательного здравоохранения [31] и доказательной работы в социальной сфере [30]: это — природа, достаточность и качество доказательств, их внутренняя валидность и обобщаемость, экономическая и психологическая приемлемость в реальных условиях, наличие конфликтов интересов и другие проблемы адаптации и применения. Спорным остается вопрос меры, «в которой медики, общественные деятели и политики могут использовать критические обобщения доказательств для принятия решений» [22].

Регулярно обновляемый перечень (веб-библиография) информационных ресурсов доказательной медицины / здравоохранения, представленный на сайте Кокрановской библиотеки (<http://www.thecochranelibrary.com>), содержит книги, статьи и интернет-ресурсы по следующим разделам:

- 1) клинические рекомендации;
- 2) клинические исследования;
- 3) критические оценки;
- 4) эпидемиология и статистика;
- 5) доказательное здравоохранение и медицина;
- 6) оценка технологий в здравоохранении (НТА — Health Technology Assessment);

- 7) поиск литературы;
- 8) выработка политики;
- 9) представление рекомендаций;
- 10) систематические обзоры и мета-анализы.

Экспертами Кокрановского сотрудничества составлен перечень 35 компьютерных баз, содержащих «медицинские доказательства», которые представлены на сайте в алфавитном порядке. Большинство их содержит обобщения доказательств (систематические обзоры и рекомендации), предназначено для специалистов здравоохранения и имеет свободный доступ. 11 ресурсов из этого перечня создано в Великобритании: это — 3 разработки Кокрановского сотрудничества (*Cochrane Library*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)*, *Effective Older People Care*); 4 базы данных от Британского медицинского журнала (BMJ Evidence Centre) — *Best Health*, *Best Practice*, *Clinical Evidence*, *Evidence Updates*; ресурс Бирмингемского университета *ARIF Reviews Database*; база данных *TRIP*; ресурс Национального института клинического совершенствования (NICE) *NHS Evidence*; базы данных Национальной службы здоровья (NHS) *Clinical Knowledge Summaries* и *QIPP (Quality, Innovation, Productivity and Prevention)*. 11 Интернет-ресурсов разработано в США: база данных *AHRQ* (Агентства по изучению исследований и качества в здравоохранении) и *National Guidelines Clearinghouse* (от Департамента здравоохранения США); *PubMed Clinical Queries* (как ресурс поиска доказательств в Национальной медицинской библиотеке *Medline*); *PIER (Physicians' Information and Education Resource)* — ресурс Американской коллегии врачей (ACP); а также базы данных крупных издательств: от Wiley (*EBM Guidelines*, *Essential Evidence Plus*, *HEED (Health Economic Evaluation Database)* и *Special Collections from the Cochrane Library*), от McGraw-Hill (*Harrison's Practice*, *JAMA Evidence*) и от Wolters Kluwer Health (*UpToDate*). 6 ресурсов доказательств, включенных в перечень, разработано в Канаде: это *Healthvidence*, *Health Systems Evidence*, *nursing+*, *OBESITY+*, *Rehab+* (базы данных университета McMaster, Торонто) и *TI (Therapeutics Initiative)* от University of British Columbia, Ванкувер. В Австралии были созданы *OTseeker (Occupational Therapy Systematic Evaluation of Evidence)* и *Physiotherapy Choices* (ресурс Центра доказательной физиотерапии СЕВР). Международными и мультилингвальными разработками являются следующие 5 компьютерных баз данных: *DynaMed* (от информационной службы EBSCO, США и Канада); *Epistemonicos* (от университета Pontificia Universidad Católica de Chile); *PE德罗 (Physiotherapy Evidence Database)* — от австралийского Центра доказательной физиотерапии СЕВР и Аме-

риканской ассоциации физиотерапии АРТА; *PDQ-Evidence for Informed Health Policymaking* (от разработчиков *Epistemonicos*, Норвежского центра знаний для служб здравоохранения и кокрановской группы эффективной практики и организации медицинской помощи ЕРОС).

Сайт Кокрановской библиотеки представляет также список журналов, «посвященных доказательному здравоохранению»: «ACP Journal Club», «Evidence & Policy», «Evidence-Based Medicine», «Evidence-Based Nursing», «Evidence-Based Mental Health», «Evidence-Based Child Health», «Evidence Based Women's Health», «Health Research Policy and Systems», «Journal of Evidence-Based Medicine», «Research Synthesis Methods». Важно отметить, что в эти 10 не вошла «большая четверка» рецензируемых научно-медицинских журналов: «British Medical Journal», «The Lancet», «JAMA» и «New England Journal of Medicine» [12].

Изучение доступных компьютерных и печатных информационных ресурсов доказательной медицины и здравоохранения позволило отобрать и систематизировать посвященные профилактическому направлению. При составлении классификации учтены «традиционная иерархия доказательств» и перечни информационных ресурсов, используемых для составления систематических обзоров, список компьютерных баз доказательств, размещенный на сайте Кокрановской библиотеки, сведения о рецензируемых научно-медицинских журналах и наукометрических базах [11–13, 22, 26], а также представленные выше модели доказательной практики.

Классификация информационных ресурсов доказательной профилактики в здравоохранении:

1. Источники доказательств:

- эпидемиологических;
- первичные (контролируемые клинические исследования — рандомизированные, когортные, перекрестные, «случай-контроль», серии случаев);
- вторичные (систематические обзоры — кокрановские и некокрановские, мета-анализы, клинические рекомендации; экономические анализы, «деревья решений» и т. п.);
- неэпидемиологических (отдельные случаи, мнения экспертов);
- парамедицинских (например, кэмпбэлловские систематические обзоры).

2. Компьютерные метабазы доказательств: Кокрановская библиотека, PubMed, TRIP, Evidence Updates.

3. Компьютерные базы доказательств, которые могут быть использованы в практике первичного звена здравоохранения: Healthvidence, EMBASE, TI, AMED, PEDro, nursing+, BNI, CINAHL, Effective Older People Care, OBESITY+, HTA, Essential Evidence Plus.

4. Веб-сайты Рабочих групп по профилактике в здравоохранении — прежде всего Американской (USPSTF) и Канадской.

5. Веб-сайты врачебных ассоциаций — специализированных и проблемных.

6. Специализированные периодические издания: рецензируемые научно-медицинские журналы и компендиумы по доказательной медицине.

Кокрановская библиотека — источник почти 5 тыс. кокрановских обзоров (признанных эталонными и не подлежащими критической оценке), а также РКИ высокого методологического качества (содержатся в подбазе DARE, которую считают также самостоятельной метабазой [12]). Ресурсы *Medline / PubMed* содержат более 15 / 19 млн статей, отобранных из 5,5 тыс. научно-медицинских журналов, издаваемых на 40 языках в более чем 70 странах, преимущественно в США; найденные в них некокрановские обзоры подлежат критической оценке. Метабаза TRIP содержит преимущественно вторичные доказательства — более 25 тыс. систематических обзоров высокого методологического качества, в том числе кокрановских и более 3 тыс. рекомендаций. Является мультилингвальным ресурсом: публикуется на английском, уэльском, немецком, французском, испанском, итальянском и португальском языках. Статьи систематизированы по 27 клиническим категориям; с помощью ручного поиска выделены посвященные практике в первичном звене здравоохранения — создана категория «Первичная медико-санитарная помощь». Метабаза Evidence Updates содержит статьи, посвященные первичным исследованиям, отобранные из 120 ведущих научно-медицинских журналов (ежегодно включают около 3 тыс.), а также резюме систематических обзоров из более чем 800 научно-медицинских журналов. Статьи систематизированы по клиническим категориям, из них отобраны посвященные первичной медицинской помощи.

Healthvidence представляет собой реестр систематических обзоров эффективности вмешательств по продвижению здоровья. *EMBASE* и *TI* являются информационными ресурсами доказательной фармакопрофилактики и фармакотерапии, *PEDro* — физиотерапии, *AMED* — комплементарной и альтернативной медицины. Ресурсы *nursing+*, *BNI* и *CINAHL* посвящены доказательной сестринской практике и уходу за больными, *OBESITY+* и *Effective Older People Care* — доказательному ведению особых групп пациентов (страдающих ожирением, пожилых), *HTA (Health Technology Assessment)* — действенности технологий в здравоохранении. *Essential Evidence Plus* содержит вторичные доказательства, инструменты принятия решений, калькуляторы и напоминания для специалистов первичного звена здравоохранения.

Рекомендации USPSTF — Американской рабочей группы по профилактике (*US Preventive Services Task Force*, www.uspreventiveservicestaskforce.org) признаны золотым стандартом для первичного звена медико-санитарной помощи. Их создают по 10 клиническим категориям, причем для детей и подростков — отдельно. В течение 1996–2013 гг. разработано 128 рекомендаций, 75 % из них посвящено скрининговым технологиям.

Веб-сайты специализированных и проблемных врачебных ассоциаций информируют специалистов здравоохранения, пациентов и общество о содержании международных рекомендаций, состоянии доказательных баз по отдельным вопросам, в том числе касающимся медицинской профилактики.

Наконец, важным информационным ресурсом доказательной профилактики являются рецензируемые научно-медицинские журналы (в первую очередь, «большая четверка» и другие, включенные в международные и национальные наукометрические базы), а также компендиумы «Evidence-Based Medicine», «Clinical Evidence» и т. п., большинство статей в которых посвящено все же вторичной и третичной профилактике заболеваний.

Выводы

1. Доказательная профилактика в здравоохранении представляет собой политику и практику применения наилучших внешних эпидемиологических доказательств, приемлемых для специалистов отрасли и пациентов / потребителей медицинских услуг и общества в целом. Такими доказательствами являются, прежде всего, вторичные — качественные международные рекомендации и систематические обзоры, поиск которых следует начинать в Кокрановской библиотеке и метабазе TRIP, а также на веб-сайте Американской рабочей группы по профилактике USPSTF.

2 Развитие методологии доказательной профилактики исторически и концептуально связано с клинической эпидемиологией, когнитивным, гуманитарным и социокультурным подходами медико-биологического знания, парадигмами деятельности и сохранения здоровья в медицине и обществе в целом, с программным и глобальным подходами в здравоохранении, рядом стратегических международных инициатив и документов. Доказательный подход является важной технологией достижения высокого качества профилактической медицинской помощи, управления в здравоохранении и в конечном итоге — сохранения индивидуального и популяционного здоровья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The world health report 2008: primary health care now more than ever / ed. by T. Evans, W. V. Lerberghe / Geneva: WHO, 2008. — 125 p.
2. Москаленко, В. Ф. Доказова медицина в Україні / В. Ф. Москаленко, О. Г. Пузанова // Therapia. Укр. мед. часопис. — 2011. — № 3 (56). — С. 40–47.

3. Knowledge to action?: evidence based health care in context / ed. by S. Dohson, L. Fitzgerald / New York: «Oxford University Press», 2005. — 223 p.
4. *Abholz, H.-H.* Das Konzept der Nationalen Versorgungs-Leitlinie (NVL) — was bedeutet dies für Hausärzte? / H.-H. Abholz, N. Donner-Banzhoff, W. Niebling // Zeitschrift fuer Allgemeinmedizin. — 2006. — B. 82. — P. 274-277.
5. *Sackett, D. L.* On the need for evidence-based medicine / D. L. Sackett, W. M. C. Rosenberg // Journal of Public Health Medicine. — 1995. — Vol. 17, № 3. — P. 330-334.
6. *Li, Y.* Evidence-Based Medicine in China / Y. Li, X. Sun, L. Wang // Value in health. — 2008. — Vol. 11 (Suppl.1). — P. 156-158.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Evidence-based methodologies for public health — How to assess the best available evidence when time is limited and there is lack of sound evidence. ECDC Technical Report / ed. by J. Giesecke / Stockholm: ECDC, 2011. — 58 p.
8. *Оганов, Р. Г.* Руководство по медицинской профилактике / под ред. Р. Г. Оганова, Р. А. Хальфина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 464 с.
9. *Аксенов, В. А.* Доказательная профилактика или диспансеризация: что же нам нужно? / В. А. Аксенов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2007. — № 2. — С. 40-47.
10. *Mullen, E. J.* The Evidence For and Against Evidence-Based Practice / E. J. Mullen, D. L. Streiner // Brief Treatment and Crisis Intervention. — 2004. — Vol. 4, № 2. — P. 111-121.
11. *Власов, В. В.* Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
12. *Гринхальх, Т.* Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх; под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова; пер. с англ. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 288 с.
13. *Скакун, М. П.* Основы доказательной медицины / М. П. Скакун. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. — 244 с.
14. *Sackett, D. L.* Clinical epidemiology: what, who and whither / D. L. Sackett // Journal of Clinical Epidemiology. — 2002. — Vol. 55. — P. 1161-1166.
15. *Paul, J. R.* President's address clinical epidemiology / J. R. Paul, D. L. Sackett // Journal of Clinical Investigation. — 1938. — Vol. 17 (55). — P. 539-541.
16. *Randal, J.* Randomized Controlled Trials Mark a Golden Anniversary / J. Randal // Journal of the National Cancer Institute. — 1999. — Vol. 91 (1). — P. 10-12.
17. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. под ред. С. Е. Башинского, С. Ю. Варшавского. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 347 с.
18. *Гайдаев, Ю. А.* Державні цільові програми покращення здоров'я народу / Ю. О. Гайдаев, В. М. Корнацький. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — 207 с.
19. *Москаленко, В. Ф.* Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної / В. Ф. Москаленко. — Київ: Авіцена, 2009. — 240 с.
20. *Брико, Н. И.* Научно-практические и образовательные аспекты клинической эпидемиологии / Н. И. Брико // Вестник РАМН. — 2012. — № 9. — С. 65-69.
21. *Lang, T. A.* How to report statistics in medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers / T. A. Lang, M. Secic. — 2nd ed. — Philadelphia, American College of physicians, 2006. — 490 p.
22. *Bastian, H.* Seventy-five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? / H. Bastian, P. Glasziou, I. Chalmers // PLoS Med. — 2010. — Vol. 7 (9): e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326
23. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination // Can. Med. Assoc. J. — 1979. — Vol. 121. — P. 1194-1254.
24. *Fletcher, S. W.* Evidence-based screening: What kind of evidence is needed? / S. W. Fletcher // ACP J. Club. — 1998. — Vol. 128. — P. 12-14.
25. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D. L. Sackett [et al.] // Brit. Med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 71-72.
26. *Glasziou, P.* Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care / P. Glasziou, C. Del Mar. — London: BMJ Books, 2003. — 132 p.
27. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM / D. L. Sackett [et al.]. — NY: Churchill Livingstone, 2000. — P. 1.
28. *Gray, J. A. M.* Evidence-based medicine for professionals. In: A. Edwards, G. Elwyn (eds.) «Evidence based patient choice: inevitable or impossible?» / J. A. M. Gray // J.A.M Gray. — NY: Oxford University Press, 2001. — P. 19-33.
29. *Gambrill, E.* Evidence-based practice and policy: Choice ahead / E. Gambrill // Research on Social Work Practice. — 2006. — Vol. 16. — P. 338-357.
30. From concept to implementation: challenges facing evidence-based social work / E. J. Mullen [et al.] // Evidence and Policy. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 61-84.
31. Assessing the Impact of Economic Evidence on Policymakers in Health Care — A Systematic Review. Methods Research Report / L. W. Niessen [et al.] // AHRQ Publication № 12(13)-EHC133-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. — 47 p.
32. *Казаков, В. Н.* Размышления о медицине (философия естествознания). Кн. 1 / В. Н. Казаков. — Донецк: Ноулдидж, 2010. — 410 с.
33. *Кулиниченко, В. Л.* Современная медицина: трансформация парадигм теории и практики: философско-методологический анализ / В. Л. Кулиниченко. — Київ: Центр практичної філософії, 2001. — 237 с.

Поступила 26.08.2013

УДК 613.221

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПИТАНИЮ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

А. А. Козловский

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена обобщенная информация по вопросам рационального вскармливания детей первого года жизни. Отражены преимущества естественного вскармливания, современные подходы к последовательности и срокам назначения прикормов. Использование на практике предложенных рекомендаций по вскармливанию детей первого года жизни позволит вырастить здоровых детей и снизить у них частоту заболеваемости.

Ключевые слова: дети, естественное и искусственное вскармливание, молочные смеси, прикормы.

MODERN APPROACHES TO NUTRITION OF ONE-YEAR INFANTS

A. A. Kozlovsky

Gomel State Medical University

The article presents general information about the rational feeding of one-year infants. It covers the advantages of natural breeding, modern approaches to the consequence and terms of prescription of additional nutrition. The practical application of the offered recommendations for nutrition of one-year infants will make it possible to improve the children's health and decrease the incidence rate.

Key words: infants, natural and bottle feeding, milk substitutes, additional food.

По данным ВОЗ, состояние здоровья человека на 70 % определяется образом жизни и питанием и лишь на 15 % зависит от организации медицинской службы, еще 15 % приходится на генетические особенности [1]. С питанием теснейшим образом связаны все жизненно важные функции организма. Оно обеспечивает развитие и непрерывное обновление клеток и тканей, поступление энергии, необходимой для восстановления энергетических затрат организма в покое и при физической нагрузке. Обмен веществ, лежащий в основе жизнедеятельности организма, находится в прямой зависимости от характера питания.

Неправильное питание (как недостаточное, так и избыточное) одинаково плохо отражается на здоровье детей. Это может проявляться в ухудшении физического и умственного развития, в снижении сопротивляемости организма воздействию различных факторов внешней среды, понижении работоспособности, преждевременном старении и сокращении продолжительности жизни [2, 3].

В соответствии с Конвенцией о правах ребенка, каждый ребенок как грудного, так и другого возраста имеет право на надлежащее питание. Недостаточность питания является причиной 35 % болезней среди детей в возрасте до 5 лет. В мире 30 % детей (186 млн) в возрасте до 5 лет отстают в росте и 18 % (115 млн) имеют низкое соотношение веса к росту в основном вследствие ненадлежащего кормления или повторных инфекций, в то время как у 43 млн отмечается избыточный вес [4].

Ребенок первого года жизни испытывает особую потребность в полноценном пищевом рационе в связи с интенсивным ростом и психомоторным развитием, формированием всех органов и систем. В то же время функциональные возможности ЖКТ по усвоению отдельных пищевых ингредиентов в этом возрасте ограничены. Поэтому основой здорового питания детей первого года жизни является материнское молоко. Однако в мире только около 35 % детей в возрасте до 6 месяцев находятся на исключительно грудном вскармливании. В последующем далеко не все дети получают надлежащий питательный и безопасный прикорм; во многих странах лишь 1/3 детей в возрасте 6–23 месяцев, находящихся на грудном вскармливании, получает прикорм, соответствующий возрастным критериям диетического разнообразия и частоте кормления [5]. В Республике Беларусь в силу ряда причин социального, экономического и медицинского характера определенный процент детей также лишен возможности получать грудное молоко [6, 7]. С учетом этого в нашей стране по-прежнему остается актуальной проблема рационального искусственного питания детей раннего возраста.

Основным рациональным видом вскармливания детей на первом году жизни является естественное. *Естественное вскармливание* — это вид вскармливания, при котором кормление осуществляется при непосредственном прикладывании ребенка к груди его биологической матери.

Естественное вскармливание имеет ряд преимуществ перед другими видами вскармливания детей на первом году жизни:

- грудное молоко имеет оптимальный состав по количеству и качеству белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, который необходим для обеспечения интенсивного роста ребенка при незрелой системе органов пищеварения;

- с грудным молоком ребенку передаются уникальные факторы защиты от бактериальных и вирусных инфекций;

- материнское молоко предупреждает возникновение аллергии у ребенка, так как обладает низким сенсибилизирующим действием, способствует формированию иммунологической толерантности к антигенам пищевых продуктов, употребляемых матерью;

- широкий комплекс гормонов и других биологически активных веществ, поступающих к ребенку с женским молоком, осуществляет управление ростом, развитием и тканевой дифференцировкой;

- обеспечивается правильное анатомическое формирование зубочелюстной системы ребенка, мозгового отдела черепа, аппарата звуковоспроизведения вследствие возникновения в ходе сосания ребенком груди матери усилий и напряжений, наиболее адекватно регулирующих эти процессы;

- формируется тесная психоэмоциональная связь ребенка с кормящей матерью в процессе длительного и тесного физического, эмоционального контакта в ходе кормления грудью;

- молоко матери всегда имеет оптимальную температуру, доступно и готово к употреблению;

- грудное молоко обеспечивает преобладание в биоценозе кишечника бактерий, благоприятно влияющих на становление микрофлоры кишечника;

- раннее прикладывание ребенка к груди вызывает сокращение матки у женщины, останавливает кровотечение, уменьшает боль;

- регулярное кормление ребенка грудным молоком задерживает созревание яйцеклетки, препятствует возникновению новой беременности;

- материнское молоко значительно дешевле заменителей.

Таким образом, материнское молоко, отвечающее всем потребностям ребенка первого года жизни в основных пищевых веществах и энергии и защищающее его от многих заболе-

ваний, является наиболее ценным и незаменимым продуктом питания в этом возрасте.

Грудное вскармливание оказывает благотворное влияние на здоровье человека не только в раннем возрасте, но и во всей последующей жизни. По данным ВОЗ, взрослые, получавшие в детстве материнское молоко, реже заболевают сахарным диабетом I типа, атеросклерозом, раком, болезнями крови [8].

Первое прикладывание к груди следует осуществлять сразу же после рождения ребенка в первые 30 мин после родов. Это обеспечивает более быстрое включение механизмов секреции молока и более устойчивую лактацию. Сосание ребенком груди способствует энергичному выбросу окситоцина, что улучшает сокращение матки и уменьшает опасность кровопотери у матери. Попадание в полость рта и пищеварительный тракт ребенка даже небольшого количества молозива, содержащего высокую концентрацию IgA, предохраняет его ЖКТ от интенсивного бактериального обсеменения. Раннее прикладывание ребенка к груди способствует лучшей прибавке в весе, такие дети реже болеют рахитом, острыми респираторными вирусными инфекциями, железодефицитной анемией [8, 9].

В течение многих лет в нашей стране основным требованием к вскармливанию детей было кормление строго по часам. Однако в последние годы эти рекомендации пересмотрены, и в настоящее время признается большая эффективность «свободного» вскармливания (вскармливания «по требованию ребенка»), под кото-

рым понимают прикладывание ребенка к груди столько раз и в такое время, в какое требует ребенок, включая ночные часы [10]. При свободном вскармливании дети сами устанавливают интервалы между кормлениями. Частота кормления зависит от активности сосательного рефлекса новорожденного и массы тела при рождении. Новорожденный ребенок может «требовать» от 8 до 12 и более прикладываний к груди за сутки до становления лактации. Длительность кормления может составлять 20 минут и более. К концу первого месяца жизни частота кормления, как правило, снижается до 7–8 раз и уменьшается длительность кормления. Ночные кормления при свободном вскармливании новорожденных детей не исключаются; от ночных кормлений ребенок должен отказаться сам. Свободное грудное вскармливание способствует становлению оптимальной лактации и установлению тесного психо-эмоционального контакта между матерью и ребенком, что очень важно для правильного эмоционального и нервно-психического развития младенца.

Тем не менее многие педиатры считают, что свободное вскармливание необходимо только на период становления лактации у матери, т. е. до 1–1,5 месяцев. В последующем целесообразно перестраивать ребенка на режим кормления по часам [2, 3, 11].

Режимы кормления детей первого года жизни представлены в таблице 1.

Объем питания детей различного возраста ориентировочно можно определить по формулам (таблица 2).

Таблица 1 — Режимы кормления детей первого года жизни

Возраст (мес)	Число кормлений	Интервалы между кормлениями (час)	Время кормления	Ночной перерыв (час)	Бодрствование (час)
0–1,5	Не менее 10	—	Кормление «по требованию»		1,0–1,5
1,5–2	7	3,0	6.00–9.00–12.00–15.00–18.00–21.00–24.00	6,0	1,0–1,5
3–5	6	3,5	6.00–9.30–13.00–16.30–20.00–23.30	6,5	1,5–2,0
6–9	5	4,0	6.00–10.00–14.00–18.00–22.00	8,0	2,0–2,5
10–12	5	4,0	6.00–10.00–14.00–18.00–22.00	8,0	2,5–3,5

Таблица 2 — Формулы и методы для расчета питания детей первого года жизни

Формула	Расчет питания
Формула Финкельштейна (от рождения до 10 дней)	$V_{сут.} = 70 \times n$ (при массе тела < 3500 г) или $V_{сут.} = 80 \times n$ (при массе тела > 3500 г), где n — число дней ребенку
Формула Зайцевой (от рождения до 10 дней)	$V_{сут.} = 2\% \text{ от массы тела при рождении} \times n$, где n — число дней ребенку
Формула Филатова (от рождения до 10 дней)	$V_{1 \text{ корм.}} = 10 \times n$, где n — число дней ребенку
Формула Шкарина (от рождения до 10 дней)	До 2-х мес.: $V_{сут.} = 800 - 50 \times (8-n)$, где n — число недель ребенку. Старше 2-х мес.: $V_{сут.} = 800 + 50 \times (n-2)$, где n — число месяцев ребенку
Объемно-весовой метод (суточный объем)	10 дней – 2 мес. — 1/5 от массы тела; 2 мес. – 4 мес. — 1/6 от массы тела; 4 мес. – 6 мес. — 1/7 от массы тела; 6 мес. – 8 мес. — 1/8 от массы тела; 9 мес. – 12 мес. — 1/9 от массы тела

Окончание таблицы 2

Формула	Расчет питания
Калорийный метод (количество калорий на 1 кг массы тела ребенка в сутки)	1 четверть года — 125–120 ккал/кг массы тела в сутки;
	2 четверть года — 120–115 ккал/кг массы тела в сутки;
	3 четверть года — 115–110 ккал/кг массы тела в сутки;
	4 четверть года — 110–105 ккал/кг массы тела в сутки
На первом году жизни суточный объем питания не должен превышать 1000 мл	

Перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание должен быть строго обоснован и должен осуществляться врачом-педиатром. Основанием для введения в рацион ребенка первого года жизни детских молочных смесей могут быть абсолютные или относительные противопоказания для проведения грудного вскармливания: ВИЧ-инфекция, состояние декомпенсации при хронических заболеваниях внутренних органов у матери, наследственные энзимопатии, врожденные пороки развития у ребенка, глубокая недоношенность, гипогалактия, необходимость приема матерью лекарственных препаратов, проникающих в грудное молоко и др. [12, 13].

Ранний перевод ребенка на смешанное и искусственное вскармливание является стрессом для незрелого пищеварительного тракта младенца и может привести к появлению диспепсических расстройств (срыгивание, рвота, жидкий, «непереваренный» стул или запоры) [1, 4]. Ни одна современная смесь не может полноценно заменить материнское молоко. К выбору смеси педиатр должен подойти, как к выбору лекарства: строго индивидуально и при наличии строгих показаний к переводу на смешанное или искусственное вскармливание.

В зависимости от количества женского молока и времени перевода на смешанное вскармливание докорм назначается только после кормления грудью или в виде отдельных самостоятельных кормлений. При впервые установленной гипогалактии, вне зависимости от ее степени, ребенка нужно прикладывать к груди каждое кормление. В случае гипогалактии III–IV степени (дефицит грудного молока более 50 %), существующей больше 1 месяца, важно сохранить 3–4 кормления грудью с докормом и самостоятельные кормления женским молоком, включая ночное (при необходимости). Даже при небольшом количестве женского молока кормление грудью должно продолжаться как можно дольше.

При невозможности грудного или смешанного вскармливания малыш переводится на искусственное вскармливание. Абсолютным показанием для перевода ребенка на искусственное вскармливание является агалактия у матери [1].

Основу рационального искусственного вскармливания должны составлять современные адаптированные молочные смеси промышленного

производства. Смеси, предназначенные для вскармливания детей первых месяцев жизни, должны быть максимально приближены по составу к женскому молоку и включать такие эссенциальные для детей этого возраста пищевые вещества, как таурин, карнитин, играющие важную роль в развитии центральной нервной системы, зрительной функции, бронхолегочной системы.

Для искусственного и смешанного вскармливания применяют смеси на основе коровьего, козьего молока, соевого молока, белковых гидролизатов, а также продукты лечебного питания (для недоношенных детей, детей с гипотрофией, анемией, синдромом мальабсорбции и др.) [14].

При выборе смеси для вскармливания конкретного ребенка, в случае отсутствия грудного молока, следует учитывать:

- возраст ребенка — ребенку назначается начальная или последующая смесь в зависимости от возраста ребенка;
- наличие врожденного заболевания и необходимость в специализированном питании (например, при фенилкетонурии);
- аллергологический анамнез — при отягощенной наследственности первым продуктом выбора должна быть гипоаллергенная смесь;
- наличие или отсутствие проблем с пищеварением (срыгивания, колики, запоры);
- содержание в смеси дополнительных компонентов;
- социально-экономические условия семьи — дети первого года жизни не должны получать неадаптированные молочные продукты; дети из социально-незащищенных семей должны получать бесплатное питание.

Критериями правильного выбора смеси является хорошая толерантность ребенка к данному продукту: ребенок с удовольствием ест смесь, дает адекватные прибавки в массе и росте тела, у него отсутствуют диспептические расстройства (срыгивание, рвота, жидкий стул или запоры), проявления атопического дерматита, дефицитные состояния (железодефицитная анемия, дистрофия типа гипо- или паратрофии и др.).

Правильное питание ребенка первого года жизни играет исключительно важную роль в сохранении его здоровья не только в детском возрасте, но и в последующие годы, поэтому необходимо обеспечивать растущий организм всеми питательными веществами в достаточ-

ном объеме. В определенном возрасте только грудного молока или молочной смеси уже недостаточно, малышу с каждым днем необходимо все большее количество пищевых веществ и витаминов, так как накопленные внутриутробно запасы истощаются. Таким образом, возникает необходимость введения прикорма — новой пищи, более калорийной и концентрированной, постепенно и последовательно заменяющей кормление грудью.

Под прикормом в настоящее время понимают все виды продуктов, кроме женского молока, его заменителей и последующих смесей, которые входят в рацион питания ребенка первого года жизни.

Сроки введения прикорма при естественном и искусственном вскармливании (при использовании современных адаптированных смесей) одинаковы [15].

По отечественным рекомендациям введение прикорма можно начинать с 4–6 месяцев, ВОЗ рекомендует вводить прикорм с 6 месяцев, а по рекомендации комитета по питанию ESPGHAN (2007) прикорм должен быть введен не ранее 17 недель и не позднее 26 недель жизни. Но все же период введения прикорма и его выбор индивидуальны и должны определяться педиатром конкретно для каждого ребенка с учетом особенностей его развития и состояния здоровья [1, 4, 15].

К этому возрасту у ребенка появляются эмоции и интерес к разным новым пищевым продуктам, рефлекс выталкивания ложки угасает, малыш уже может глотать комочки пищи, а пищеварительная система созревает до такой степени, что может воспринимать не только грудное молоко, но и более плотные пищевые продукты. Своевременное введение прикорма способствует формированию жевательного аппарата и адекватных вкусовых привычек, тренировке и развитию пищеварительной системы детей и стимуляции моторной активности кишечника.

Более раннее введение прикорма (ранее 4 месяцев) приводит к увеличению частоты появления аллергических реакций и разных нарушений со стороны пищеварительного тракта (диспепсия, дисбактериоз кишечника). При более позднем введении прикорма (старше 8–9 месяцев) могут развиваться различные дефицитные состояния (железодефицитная анемия, гиповитаминоз), а также задерживается формирование навыков жевания.

По официальным рекомендациям ВОЗ, продукты прикорма промышленного производства «должны использоваться в питании детей, если у матери есть средства и возможности для их приобретения» (WHO. World Health Assembly 2002. Document 55. Global strategy for infant and young child feeding: Geneva. WHO) [1, 4].

Использование высококачественных и разнообразных ингредиентов, безопасных для здо-

ровья малыша, современные технологии производства и обогащения наделяют продукты прикорма промышленного производства преимуществами перед прикормом домашнего приготовления.

В течение продолжительного времени первым продуктом, который рекомендовали вводить в питание детей, был фруктовый сок. Однако соки не отвечают требованиям, предъявляемым к первому прикорму. Поэтому фруктовый сок рекомендуется вводить после трех энергоемких прикормов.

В соответствии с современными подходами, первой вводится *каша*, так как именно она обеспечивает 20–30 % ежедневных потребностей ребенка в энергии и нутриентах. Высокая энергетическая ценность каши при небольшом объеме порции делает ее особо значимой в начальном периоде введения прикорма, так как позволяет уменьшить число кормлений в день и облегчает формирование режима питания. Каша является одним из основных источников пищевых волокон, углеводов, растительных белков и жиров. Она также обеспечивает ребенка такими минеральными веществами, как железо и селен, и витаминами B₁, B₂, PP и др. [16].

Доказано, что раннее (до 17 недели) введение глютенa, содержащегося в некоторых крупах, может способствовать развитию глютенной энтеропатии. Поэтому сначала вводят безглютеновые каши (гречневую, рисовую, кукурузную), затем глютенсодержащие (пшеничную, овсяную, манную). Детям со склонностью к запорам рекомендуются каши с повышенным содержанием пищевых волокон (гречневая, кукурузная), детям с неустойчивым стулом — каши с минимальным содержанием пищевых волокон (рисовая).

В питании детей первого года жизни хорошо зарекомендовали себя молочные и безмолочные каши промышленного приготовления, технология производства которых позволяет дополнительно обогащать их витаминами и минеральными веществами, необходимыми для растущего организма. Для промышленного производства каш используются молоко и крупы высшего качества.

Современные каши для детей первого года жизни промышленного производства являются быстрорастворимыми (инстантными). Их не надо варить, а для разведения используют грудное молоко или смесь, которую получает ребенок. Молочные каши разводят теплой кипяченой водой [2, 16].

Так, например, компания «Nestle» в настоящее время предлагает для прикорма 31 вид каш: безмолочные низкоаллергенные, безмолочные, молочные, содержащие фрукты; функциональные каши из серии «Помогайка», содержащие пребиотики и бифидобактерии; каши «Шагайка», содержащие кусочки фруктов и ягод.

В качестве второго прикорма рекомендуется вводить овощное пюре.

Овощное пюре должно быть гомогенным по консистенции до 6–7 месяцев, пюреобразным — до 9 месяцев, крупноизмельченным — для детей старше 9 месяцев.

Начинать введение овощного пюре надо с одного вида овощей (цветная капуста, капуста брокколи, кабачок, тыква). Постепенно монокомпонентные овощные пюре заменяют многокомпонентными, состоящими из нескольких овощей (пюре из кабачков и картофеля, пюре из капусты брокколи и кабачков, пюре из цветной капусты и кабачков, зеленого горошка, моркови).

Компания «Nestle» выпускает под маркой «Gerber» большой ассортимент овощных пюре (как монокомпонентных, так и состоящих из нескольких овощей), приготовленных без крахмала, сахара, соли.

Третий прикорм — это мясо. Мясо животных или птицы добавляют к основному прикорму ежедневно.

Мясной прикорм необходимо вводить в рацион малыша после того, как в его рацион ввели овощное пюре. Поэтому если для первого прикорма (в силу определенных причин) выбрано овощное пюре, то вторым прикормом должно быть мясное пюре, а третьим — каша. Если же первой ввели кашу, то овощное пюре будет вторым прикормом, а мясо — третьим.

Если нет аллергии к белкам коровьего молока, то можно вводить говядину, телятину. Если же у ребенка есть риск возникновения аллергических реакций, то лучше начинать с мяса кролика, индейки. Позже дают нежирную свинину, конину, смешанные консервы из нескольких видов мяса.

Компания «Nestle» под маркой «Gerber» предлагает для первого введения мяса следующие монокомпонентные мясные пюре, не содержащие соли: «Индейка», «Кролик», «Цыпленок».

Мясное пюре начинают давать с 6 месяцев по 5–30 г. С 8–9 месяцев рекомендуются фрикадельки (30–50 г), с 11–12 месяцев — паровая котлета (50–70 г).

Фруктовые и овощные соки рекомендуются после введения трех энергоемких прикормов (каша, овощи, мясо) в количестве до 100 мл в сутки. Сначала вводят монокомпонентные соки, затем — многокомпонентные фруктовые или фруктово-овощные соки.

С 8–9 месяцев 1–2 раза в неделю ребенку можно давать рыбное пюре (хек, треска, пикша, тунец, судак), заменяя им мясо. Рыбное пюре следует вводить осторожно в связи с возможностью развития аллергических реакций.

Цельное молоко как продукт питания не рекомендуется детям до 1 года, но может входить в состав других блюд.

Желток — источник легкоусвояемого белка, лецитина, жирорастворимых витаминов — назначается с 7 месяцев (раннее его введение часто при-

водит к возникновению аллергических реакций) с 1/4 части, в 8 месяцев его количество увеличивается до 1/3, к 1 году можно давать половину желтка. Яйцо необходимо варить не менее 10 минут.

Творог в рацион питания гармонично развивающихся детей первого года жизни не вводят, так как он показан только при наличии дефицита белка в рационе ребенка.

С 6–7 мес ребенку можно предложить *печенье или сухарик* (5 г), с 7–8 мес — кусочек *пшеничного хлеба* (5 г).

Детям, находящимся на грудном вскармливании, после введения прикорма сохраняют три кормления грудью до достижения возраста 12 месяцев и 1–2 кормления грудью до достижения ими возраста 18–24 мес [1, 4, 7].

Таким образом, существующий среди врачей-педиатров стереотип вскармливания детей на первом году жизни устарел и должен быть изменен в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Современные подходы к последовательности и срокам назначения прикормов будут способствовать гармоничному развитию ребенка и снижению заболеваемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2010. — 68 с.
2. Кильдиярова, Р. Р. Питание здорового ребенка / Р. Р. Кильдиярова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 224 с.
3. Рациональное питание ребенка первого года жизни. Заболевания желудочно-кишечного тракта, билиарной системы и органов дыхания у детей / Т. Г. Маланичева [и др.]. — Казань: Медицина, 2011. — Ч. 1. — 240 с.
4. Руководство по детскому питанию / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Конь. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 662 с.
5. Алферов, В. П. Питание детей первого года жизни / В. П. Алферов, Ф. П. Романюк, Л. Н. Пройда. — СПб., 2005. — 48 с.
6. Жерносек, В. Ф. Вскармливание здоровых детей первого года жизни / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова. — Минск: Зорны верасень, 2008. — 48 с.
7. Мачулина, Л. Н. Питание беременных женщин, кормящих матерей и детей первого года жизни / Л. Н. Мачулина. — Минск, 2011. — 40 с.
8. Иммунологические факторы грудного молока женщин в динамике лактации / Е. И. Кондратьева [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2010. — Т. 8, № 4. — С. 5–9.
9. Капранова, Е. И. Материнское молоко — «золотой стандарт» пищи маленького ребенка / Е. И. Капранова. — М.: ММА им. Сеченова, 2002. — 30 с.
10. Пырьева, Е. А. Вскармливание детей первого года жизни: новые возможности / Е. А. Пырьева // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 83–86.
11. Галактионова, М. Ю. Влияние грудного вскармливания на формирование здоровья детей первого года жизни / М. Ю. Галактионова, В. И. Фурцев, Е. В. Будникова // Вопросы детской диетологии. — 2010. — Т. 8, № 4. — С. 10–13.
12. Верещагина, Т. Г. Питание детей первого года жизни / Т. Г. Верещагина, И. Г. Михеева, О. Б. Курасова. — М.: РГМУ, 2009. — Ч. 1. — 92 с.
13. Воронцов, И. М. Естественное вскармливание детей / И. М. Воронцов, Е. М. Фатеева, Л. Б. Хазельсон. — СПб.: Сотис, 1993. — 198 с.
14. Изучение эффективности использования в питании детей первого года жизни гипоаллергенной молочной смеси / А. В. Дмитриев [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2010. — Т. 8, № 4. — С. 58–63.
15. Сафронова, А. И. Прикорм в питании детей первого года жизни / А. И. Сафронова, И. Я. Конь // Вопросы детской диетологии. — 2011. — Т. 9, № 5. — С. 39–42.
16. Бородулина, Т. В. Эффективность использования instantных каш в рационе детей дома ребенка / Т. В. Бородулина, Н. Е. Санникова, О. К. Нетребенко // Вопросы детской диетологии. — 2011. — Т. 9, № 5. — С. 43–46.

Поступила 30.08.2013

УДК 616.831-005.1-084:615.22

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ СТАТИНОВ
В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФАРКТОВ МОЗГА И ПРЕХОДЯЩИХ
НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
(обзор литературы)**

Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, В. Я. Латышева

Гомельский государственный медицинский университет

В последние годы применение препаратов группы статинов в области кардиологии для снижения риска сердечно-сосудистых событий значительно выросло. В связи с этим было выдвинуто предположение об эффективности статинов для первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга и транзиторной ишемической атаки. Проведенными в последнее время исследованиями были получены разноречивые данные по этому вопросу, что снижает назначаемость указанной группы препаратов неврологами. Особенности применения статинов в ангионеврологии посвящен настоящий обзор литературы.

Ключевые слова: инфаркт мозга, транзиторная ишемическая атака, липидный статус, статины.

**THE APPLICATION OF STATINS IN THE PREVENTION
OF PRIMARY AND SECONDARY CEREBRAL INFARCTION
AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS
(literature review)**

N. V. Galinovskaya, N. N. Usova, V. Ya. Latysheva

Gomel State Medical University

The application of statins in cardiology aimed at reduction of the risk of cardiovascular problems has noticeably increased over the last years. In this regard, it has been assumed that statins can be effective in the primary and secondary prevention of cerebral infarction and transient ischemic attack. The recent studies have provided contradictory data on the issue, which reduces the assignability of this group of drugs by neurologists. This review covers the characteristic features of statins in angioneurology.

Key words: cerebral infarction, transient ischemic attack, lipid status, statins.

Введение

Согласно современным данным, заболеваемость инсультом признана мировой пандемией, не зависящей от уровня развития страны, полового и возрастного состава населения. Каждый шестой человек переносит эпизод инсульта в течение жизни. По данным Американской ассоциации по борьбе с инсультом, ежегодно в мире к списку жертв добавляется 16 млн новых случаев [1]. Среди этой группы заболеваний инфаркт мозга (ИМ) составляет около 80 %. Перенесенный ИМ приводит к ограничению передвижения, самообслуживания, способности к общению и потере трудоспособности, а первичная инвалидность при этом составляет 3,4 случая на 10 тыс. населения и занимает первое место среди причин недееспособности. Менее 20 % выживших после мозговой катастрофы возвращаются к прежней трудовой и социальной деятельности; 30 % — нуждаются в постоянной посторонней помощи и уходе [2]. Редуцирующийся неврологический дефицит без признаков очагового ишемического повреждения головного мозга получил название переходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), к которому в Республике Беларусь от-

носят транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертензивный криз (ЦГК) [3].

Идентификация роли липидов плазмы крови в формировании риска и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний произошла в середине XX в., когда в результате окончания Фремингемского исследования была сформулирована теория факторов риска. Было установлено, что уровень общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) имеют прямую, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) — обратную корреляционную связь с частотой ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Эти данные были неоднократно подтверждены последующими исследованиями в различных регионах мира, результатом чего стало формирование рекомендаций по терапии атерогенных дислипидемий [5–8].

Основные проатерогенные свойства в настоящее время отводятся ХсЛПНП, в особенности — их окисленным формам (окЛПНП), полученным в результате перекисного окисления липидов, образования конъюгированных диенов, модификации АпоВ-100 и превращения фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин [9]. Свое патогенетическое действие этот

класс липопротеинов оказывает посредством стимуляции пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, инфильтрации моноцитами субэндотелия сосудистого русла с последующей их трансформацией в макрофаги; увеличением выработки эндотелием молекул адгезии, тканевого фактора и подавления фибринолиза [10]. ОкЛПНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, увеличивая образование тромбоксана А и серотонина, чем способствуют их агрегации [11], активируют системное воспаление [12]. С клинической точки зрения уровень окЛПНП является независимым предиктором развития инфаркта миокарда, а их резкий подъем в сыворотке крови отражает нестабильность атеросклеротической бляшки и ее деструкцию [9]. Показана также прямая цитотоксичность ЛПНП в отношении клеток эндотелия и индукция аутоиммунного ответа с образованием антител к окЛПНП [13].

Отдельное внимание уделяется липопротеину (а) (ЛП(а)), который обладает выраженными проатерогенными эффектами за счет присутствия в его молекуле гликопротеина Апо(а), обладающего частичной гомологией с плазминогеном. Это позволяет молекуле Апо(а) конкурировать с плазминогеном за места связывания с фибрином к клеточной поверхности и определяет его тромбогенное действие [14]. ЛП(а) проникает в экстрацеллюлярный матрикс интимы, участвует в активации моноцитов, опосредованной интегринами, вызывая локальное воспаление сосудистой стенки [15]. Патологические эффекты ЛП(а) подтверждены данными исследований кардиологической направленности, где этот липопротеин рассматривается как независимый фактор риска атеросклероза (АС) и независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений ИБС [8, 16].

Липопротеинам высокой плотности (ЛПВП), напротив, отведена противоатерогенная роль, что подтверждено многочисленными исследованиями [8, 9, 17]. Такие представления объясняются участием ЛПВП в обратном транспорте ХС из мембран клеток периферических тканей в печень для последующего окисления в желчные кислоты, антитромбогенными свойствами, активацией фибринолиза, снижением пролиферации гладкомышечных клеток и экспрессии молекул адгезии, миграции моноцитов в интиму, увеличением продукции NO эндотелиальной NO-синтазой [9, 18]. Важным свойством этой группы липопротеинов является их антиоксидантное действие [18]. Однако протективная ЛПВП не беспорна. Общая концентрация ХсЛПВП менее значима, чем содержание подфракций самих частиц ЛПВП, от количественного соотношения которых зависит их функциональная активность и антиатеросклеротический эффект. Подфракции отличаются друг от друга конформационными свойствами

апопротеинов, содержанием и активностью таких белков и ферментов, как лецитин-ХС ацилтрансферазы, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂, глутатион-селенопероксидаза, параоксигеназа [19, 20]. Последняя определяет способность ЛПВП препятствовать окислению, а снижение ее активности ассоциируется с более высокой частотой ИБС [21]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа, дислипидемиями, ожирением синтезируются недостаточно функционально активные ЛПВП [22].

Коррекция дислипидемий в настоящее время проводится с использованием средств немедикаментозных факторов, включающих снижение массы тела и оптимизацию физической активности, гиполипидемическую диету, ограничение употребления алкоголя, отказ от курения, применение пищевых добавок, а также пяти основных классов гиполипидемических препаратов: ингибиторов гидрокси-метил-КоА редуктазы (статины), ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, секвестрантов жирных кислот, дериватов фибровой кислоты (фибраты), никотиновой кислоты и ее производных, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [8, 9, 16].

Применение статинов в первичной и вторичной профилактике коронарного АС доказано проведением многочисленных исследований [1, 8, 9, 16, 23]. Однако для профилактики ИМ ситуация выглядит не такой однозначной [23–26]. В отношении смертности при ИМ большими многоцентровыми исследованиями была выявлена корреляция только у лиц среднего возраста с повышенным артериальным давлением [25] и у пожилых пациентов, особенно в той группе, где уровень артериального давления превышал 145 мм рт. ст. [26]. При этом ХС плазмы крови негативно коррелировал с возникновением кровоизлияния в головной мозг, общей смертностью при инсульте, что было признано недостаточно объяснимым [26]. В другом исследовании было продемонстрировано отсутствие четкой связи между уровнем ХС и возникновением инсульта [27]. По мнению авторов, такая ситуация может объясняться тем, что инфаркт миокарда почти всегда является следствием АС, в то время как ИМ является полиэтиологическим синдромом [2]. Уровень же ХС напрямую ассоциирован с каротидным стенозом, который обуславливает возникновение ИМ.

Нашими собственными данными при различных морфологических подтипах ИМ и ПНМК был продемонстрирован различный липидный статус [28]. В группе лиц с ИМ размером более 15 мм определялись наименьшие значения ХС, сочетающиеся с низкими значениями ХсЛПНП. В случае преходящего неврологического дефицита при ТИА и ЦГК, большего чем в контроле, уровень ХС плазмы кро-

ви сопутствовал более высоким значениям ХсЛПНП, что, вероятно, имело протективное значение для выживаемости мозговой ткани и восстановления неврологического дефицита [28]. Это предположение возникло на основании работы Т. А. Ушаковой, согласно данным которой гиперхолестеринемия, стресс и воспаление находятся в причинно-следственных взаимоотношениях [29]. В работе упомянутого автора было показано, что в ответ на ожоговую травму у выживших тяжелообожженных наблюдали снижение ХС плазмы крови с тенденцией к нормализации по мере реконвалесценции [29]. У пострадавших с неблагоприятным исходом гипоcholesterинемия достигала уровня $1,56 \pm 0,31$ ммоль/л.

Таким образом, низкий уровень ХС при острой ожоговой травме коррелировал с неблагоприятным исходом [29]. Опубликованы и другие литературные данные. Так, М. Г. Тво-

роговой причинами вторичной (приобретенной) гипоcholesterинемии среди прочих указываются гипертиреоз, инфаркт миокарда, печеночная недостаточность, воспаление, бактериальная инфекция [30]. Показано, что снижение ХС плазмы крови также приводит к прогрессированию онкологических заболеваний и повышению риска вирусной инфекции [31].

Таким образом, с одной стороны, доказано снижение риска повторного ИМ при применении статинов, однако тем же исследованием показано, что концентрация ХсЛПНП не является предиктором инсульта и эффект от лечения больше определяется уровнем ХсЛПВП [27].

Назначение статинов в настоящее время базируется на концепции риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет [1, 8, 16, 32].

Оптимальные значения липидных параметров в популяции приведены в таблице 1 [9].

Таблица 1 — Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ХС, ммоль/л	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХсЛПНП, ммоль/л	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХсЛПВП, ммоль/л	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$	муж. $> 1,0$ жен. $> 1,2$
Триглицериды, ммоль/л	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$

Согласно шкале SCORE, учитывающей пол, возраст, статус курения, уровни ХС и систолического артериального давления, стартовая терапия статинами начинается у пациентов категории уме-

ренного, высокого и очень высокого риска при условии, что соблюдение гиполипидемической диеты в течение 6 мес. не привело к достижению целевого уровня липопротеидов (таблица 2) [1, 8, 16, 32].

Таблица 2 — Рекомендации по достижению целевых уровней ХсЛПНП при проведении липидснижающей терапии

Рекомендации	Класс* доказательности	Уровень* доказательности
У пациентов группы очень высокого риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 1,8$ ммоль/л (менее 70 мг/дл) и (или) в случае невозможности достижения, рекомендуется снизить уровень ХсЛПНП на 50 % от исходного значения	I	A
У пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 2,5$ ммоль/л (менее 100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы умеренного риска целевой уровень ХсЛПНП составляет $< 3,0$ ммоль/л (менее 115 мг/дл)	IIa	C

*Согласно классификации рекомендаций по уровням доказательности

Дополнительными биохимическими маркерами, повышающими сердечно-сосудистый риск, являются: низкий уровень ХсЛПВП; повышение уровня ЛП(а) > 30 мг/дл у лиц с высоким и очень высоким риском и > 50 мг/дл — с умеренным; уровень apoB-100 $\leq 80,0$ мг/дл у лиц с высоким и очень высоким риском и $\leq 100,0$ мг/дл — с умеренным; соотношение apoB/apoA < 1 ; липопротеидассоциированная фосфолипаза A2 $\leq 210,0$,

не нашедшая широкого применения в клинической практике из-за сложности определения; С-реактивный белок > 2 мг/дл (СРБ) [1, 9, 16, 33].

Механизм действия статинов основан на ингибировании активности гидрокси-метилглутарил коэнзим А редуктазы, катализирующего его превращение гидрокси-метилглутарил коэнзима А в мевалоновую кислоту, что снижает синтез ХС, уменьшает его концентрацию внутри

клетки, повышает активность рецепторов к ЛПНП и ускоряет катаболизм последних [1, 9, 16, 32, 33]. Снижение уровня ХсЛПНП зависит от выбранного препарата, дозозависимо и подчиняется «правилу шести»: увеличение дозы препарата вдвое дополнительно снижает ХсЛПНП на 6 %. Влияние статинов на ХсЛПВП до конца не изучено, однако для ряда препаратов (ро-

зувастатин, симвастатин, флувастатин) оно вынесено в инструкцию по применению. Статины обладают как липидным, так и нелипидным (плейотропным) действием, к которым относятся противовоспалительные, антипролиферативные и антиоксидантные эффекты [9, 16, 34].

Сравнительная эффективность различных препаратов приведена в таблице 3 [16, 34].

Таблица 3 — Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR, 2003 г.

Доза статина	Эффективность, %			
	розувастатин	аторвастатин	симвастатин	правастатин
ХсЛПНП				
10 мг	-46	-37	-28	-20
20 мг	-52	-43	-35	-24
40 мг	-55	-48	-39	-30
80 мг	Нет данных	-51	-46	Нет данных
Триглицериды				
10 мг	-20	-20	-12	-8
20 мг	-24	-23	-18	-8
40 мг	-26	-27	-15	-13
80 мг	Нет данных	-28	-18	Нет данных
ХсЛПВП				
10 мг	+8	+6	+5	+3
20 мг	+10	+5	+6	+4
40 мг	+10	+4	+5	+6
80 мг	Нет данных	+2	+7	Нет данных

Различия в эффективности применяемых препаратов зависят от особенностей фармакокинетики. Так, правастатин и розувастатин являются гидрофильными, а аторвастатин и симвастатин — липофильными веществами [9, 16, 34]. Минимальная экскреция почками отмечена у аторвастатина, что учитывается при назначении у пациентов с хронической болезнью почек [9, 16, 34]. Метаболизм в печени осуществляется у аторвастатина и симвастатина через изоформу цитохрома P450 CYP3A4, как и 30 % применяемых современных лекарственных средств, а розувастатина — через изоформу 2C19 [9, 16, 34]. Максимальный период полураспада в плазме крови составляет у симвастатина 8 ч, аторвастатина — 14 ч, у розувастатина — 19 ч, что определяет кратность приема — 2 раза в день в первом случае и 1 раз — в остальных [34].

Положительные клинические эффекты статинов в первичной профилактике заключаются в снижении общей смертности, нефатального и фатального инфаркта миокарда и ИМ, снижении уровня систолического артериального давления на 2 мм рт. ст. и диастолического — на 1,8 мм рт. ст. (симвастатин 20 мг, правастатин 40 мг) [35]. Эффективность терапии была продемонстрирована в следующих исследованиях: по симвастатину: 4S (20–40 мг), HPS (40 мг); аторвастатину: ASCOT-LLA (10 мг), CARD (10 мг), PROVE-IT-TIMI 22 (80 мг), TNT (80 мг). Отно-

сительно розувастатина в литературных источниках имеются сведения о 2-х крупных исследованиях кардиологической направленности: JUPITER (20 мг) и CORONA (10 мг) [36, 37, 38].

В отношении первичной профилактики ИМ и ТИА метанализ более 90 тыс. пациентов показал существенное снижение риска инсульта [39]. В исследовании HPS длительностью 4,3 года применение симвастатина привело к 20 % снижению риска больших сосудистых событий, однако в отношении повторного инсульта препарат не показал достаточной эффективности [40]. Применение больших доз аторвастатина (SPARCL) снижало риск развития нефатального ИМ на 18 %, терапия существенно лучше переносилась пациентами, а поражения печени, рабдомиолиза отмечено не было. Число пролеченных пациентов для предупреждения первого повторного инсульта в течение года составило 258, а одного нефатального ИМ — 288 человек [41]. Пациенты со снижением ХсЛПНП на 50 % показали снижение риска ИМ на 37 %, без существенного увеличения встречаемости мозгового кровоизлияния [41].

Относительно применения статинов на фоне острой мозговой катастрофы нет единого мнения экспертов. В рекомендациях Американской Кардиологической ассоциации (2013 г.) указывается на необходимость продления терапии статинами на фоне острого периода ИМ

у пациентов, ранее получавших данные препараты (класс доказательности IIa, уровень B), по результатам проведенного исследования на 89 пациентах [1, 42]. В отношении времени старта терапии единое мнение также не достаточно сформировано, в отличие от кардиологической практики, где самое раннее применение статинов на фоне инфаркта миокарда сочетается с более благоприятными исходами [43]. Как уже упоминалось выше, это может быть обусловлено тем, что инфаркт миокарда в большинстве процентов случаев обусловлен АС коронарных сосудов, тогда как ИМ — полиэтиологический синдром с не установленной до конца этиологией. Учитывая собственные данные, вероятно, целесообразно повторить липидный профиль крови через 7–10 дней от начала мозговой катастрофы для более точной характеристики имеющегося нарушения [31].

В отечественной инструкции по профилактике ИМ и ТИА предполагается назначение статинов при доказанном атеросклеротическом генезе заболевания, а при кардиоэмболическом — если таковой сочетается с ИБС [44]. В настоящее время проводятся исследования, имеющие своей целью выяснение времени стартовой терапии статинами при ИМ и ТИА. При этом исследователи исходят из имеющихся данных, что предшествующая ИМ терапия статинами на фоне симптоматического каротидного стеноза снижает риск его развития, а время начала приема тех же препаратов при ТИА не определено, но, вероятно, улучшит исход заболевания [43].

Применение статинов имеет целью длительную корригирующую терапию.

Противопоказаниями к назначению статинов являются заболевания печени в активной фазе, персистирующее повышение трансаминаз, трехкратно превышающее пороговые значения, лактация, повышенная чувствительность к статинам, беременность [8, 16].

Побочные эффекты статинов наиболее часто представлены миопатией, рабдомиолизом, нарушением толерантности к глюкозе [8, 16].

Рабдомиолиз является достаточно редким осложнением и встречается менее одного случая на миллион и повышение уровня креатинфосфокиназы — 1 случай на 10 тыс. пациентов. Есть указания в литературных источниках о связи подобных осложнений с применением высоких доз симвастатина (80 мг), что оговорено в инструкции данного препарата [45]. Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у пациентов пожилого возраста, женщин, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, гипотиреозом, в случае сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и макролидами. Вышеописанные побочные эффекты чаще возникают у лиц, принимающих статины, метаболизирующиеся через изоформу

3A4 цитохрома P-450 [8]. Особой осторожности требуют пациенты с одновременным приемом статинов (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, антибиотиков-макролидов, цитостатиков, фибратов, никотиновой кислоты [8]. Предполагается, что в основе этого побочного эффекта лежит снижение убихинона, наблюдающееся параллельно снижению уровня ХС при применении статинов. Открыты и новые механизмы миотоксичности. Это ингибирование пренилирования белков, запускающее апоптоз миоцитов, иммуноопосредованные некротизирующие миопатии, индукция атрогина-1, который служит основным фактором дефицита убихинона в мышцах. Разрешение вопросов по минимизации этих побочных явлений в настоящее время находится в стадии исследования.

Клиническая диагностика мышечных поражений еще до повышения креатинфосфокиназы не сложна. При возникающих мышечных болях проводится тест «встань и иди».

Большим когортным исследованием, проведенным в Канаде, США и Великобритании, показано увеличение частоты госпитализаций по поводу острого повреждения почек на 34 % при использовании статинов в высоких дозах в первые 120 дней от начала терапии по сравнению с более низкими дозами [46]. Механизм данного явления остается неизвестным и другими литературными источниками не подтверждаются. Однако потенциальным риском может обладать симвастатин [47]. Кроме того, выявлено, что применение препаратов данной группы на 27 % увеличивает риск развития катаракты [48].

Еще одним достаточно значимым осложнением применения данной группы препаратов является нарушение толерантности к глюкозе [8, 37, 38]. Согласно данным исследования «JUPITER», было выявлено достоверное повышение частоты СД на фоне приема розувастатина [37, 38]. Подобные данные были получены в отношении аторвастатина и симвастатина. Механизм возникновения вышеуказанного эффекта достаточно сложен, предполагается несколько путей его реализации, такие как: блокирование синтеза инсулина в β -клетках поджелудочной железы, подавление экспрессии генов-транспортеров глюкозы GLUT-4 в адипоцитах, влияние на фермент глюкокиназу, который опосредует весь каскад механизмов секреции инсулина. Однако, как показывает клиническая практика, применение статинов на фоне уже развившегося СД является абсолютно необходимым компонентом терапии [8]. Применение статинов у 255 человек в течение 4-х лет приводит к развитию СД только у 1 человека, соотношение риск/польза составляет 9:1 [8, 16].

Одним из противопоказаний к назначению статинов является повышение трансаминаз, в

три раза превышающее порог допустимых значений [8]. Однако неалкогольная жировая болезнь печени является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения кинетики тромба [8].

В последние годы актуальным становится вопрос ведения беременности у пациенток с артериальной гипертензией и риском сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим, несмотря на определение беременности как противопоказания к применению статинов в Российских рекомендациях и инструкциях к основным препаратам, есть ряд работ, посвященных результатам использования статинов у данной категории [8, 16, 49, 50]. Небольшое когортное исследование, включавшее 52 случая, показало существенное увеличение тяжелых пороков развития центральной нервной системы по сравнению с общей популяцией [49, 50]. К настоящему моменту мнение экспертов сводится к определению беременности как абсолютному противопоказанию к применению статинов.

Таким образом, подводя итог проведенному обзору литературы, можно резюмировать необходимость применения статинов в первичной профилактике ИМ в составе общей системы назначения их при сердечно-сосудистой патологии, что, несомненно, снизит риск атеротромботического подтипа ИМ и ТИА. Однако при этом необходимо учитывать индивидуальный риск развития геморрагических осложнений особенно при агрессивном и поливалентном лечебном процессе.

Назначение этой группы препаратов лицам с уже перенесенным ТИА и ИМ требует более тщательного контроля липидного спектра крови и ферментов печени. Исходя из собственных результатов наблюдений, указывающих на участие системного воспалительного процесса в генезе ТИА и ИМ, можно предположить, что вторичная профилактика требует обязательного подтверждения атеросклеротического генеза ишемического события. Подобный подход, вероятно, поможет уменьшить побочные эффекты липидснижающей терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Guidelines for the Early Management of Stroke Patients / C. Edward [et al.] // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 870–947.
- Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 253–256.
- Лихачев, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // *Мед. новости*. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
- Kanntl, W. B. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study / W. B. Kanntl // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 61. — P. 88–89.
- Epidemiologic studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40–59 in seven countries / A. Keys [et al.] // *Acta. Med. Scand.* — 1967. — Vol. 460., Suppl. 1 — P. 1–392.
- Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project / M. Gostynski [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28, № 8. — P. 1082–1090.
- Stamler, J. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) — importance then and now / J. Stamler, J. D. Neaton // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 11. — P. 1343–1345.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, V пересмотр. // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2012. — № 4. — С. 5–53.
- Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В. С. Гуревич [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2012. — № 4. — С. 55–62.
- Martens, A. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis / A. Martens, P. Holvoet // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15 (12). — P. 2073–2084.
- Chen, L. G. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase, protein expression in human platelets; relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function / L. G. Chen, P. Mehta, I. L. Mehta // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93 (9). — P. 1740–1746.
- C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction / L. Li [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95, № 9. — P. 877–884.
- Денисенко, А. Д. Модифицированные липопротеины и атеросклероз / *Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии* / А. Д. Денисенко; под ред. А. Н. Климова, Е. В. Шляхто. — СПб.: Мед. лит., 2006. — С. 13–33.
- Berglund, L. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor / L. Berglund, R. Ramakrishnan // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, № 12. — P. 2219–2226.
- Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin / S. N. Sotiriou [et al.] // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20, № 3. — P. 559–561.
- ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 217S. — P. 1–44.
- Schaefer, J. R. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology / J. R. Schaefer // *Herz*. — 2012. — Vol. 37, № 5. — P. 51–55.
- Климов, А. Н. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом / А. Н. Климов, Л. Г. Петрова-Маслакова // *Вопр. мед. химии*. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 122–125.
- Cromwell, W. C. High density lipoprotein associations with coronary heart disease: Does measurement of cholesterol content give the best result? / W. C. Cromwell // *J. Clin. Lipidol.* — 2007. — Vol. 1, № 1. — P. 57–64.
- The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL / M. Navab [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 993–1007.
- Podrez, E. A. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis / E. A. Podrez // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2010. — Vol. 37, № 7. — P. 719–725.
- Kontush, A. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis / A. Kontush, M. J. Chapman // *Pharmacological Reviews*. — 2006. — Vol. 58, № 3. — P. 342–374.
- Cholesterol Level and Stroke / J. Willey [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173 (19). — P. 1765–1766.
- Amarenco, P. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention / P. Amarenco, J. Labreuche // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 453–463.
- Amarenco, P. The paradox of cholesterol and stroke / P. Amarenco, P. G. Steg // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1803–1804.
- Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1829–1839.
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2006. — Vol. 355. — P. 549–559.
- Профиль липидного спектра у пациентов с ишемическим повреждением головного мозга / В. Б. Смычек [и др.] // *Неврол. и нейрохирург. Восточная Европа*. — 2013. — № 2 (18). — С. 122–131.
- Сывороточный холестерин как прогностический показатель при тяжелой ожоговой травме / Т. А. Ушакова [и др.] // *Клиническая и лабораторная диагностика*. — 2010. — № 9. — С. 54.
- Творогова, М. Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика нарушений липидтранспортной системы (лек-

ция) / М. Г. Творогова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2008. — № 10. — С. 29–32.

31. Васильева, Е. М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е. М. Васильева, М. И. Баканов // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51(6). — С. 581–602.

32. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review / E. M. Balk [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139(8). — P. 670–682.

33. Furie Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / L. Furie Karen [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 227–276.

34. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P. H. Jones [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92 (2). — P. 152–160.

35. Briasoulis, A. Antihypertensive Effects of Statins: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Studies / A. Briasoulis, V. Agarwal, A. Valachis // J. of Clin. Hyp. — Vol. 15 (5). — 2013. — P. 310–320.

36. Gissi-Hf, I. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // I. Gissi-Hf, // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1231–1239.

37. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial / R. J. Glynn [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 152. — P. 488–496.

38. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2248–2261.

39. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis / P. Amarenco [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902–2909.

40. Ovbagele, B. Statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a new weapon in our secondary stroke prevention arsenal? / B. Ovbagele // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2007. — Vol. 3. — P. 130–131.

41. Amarenco, P Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. S. Callahan // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 389–395.

42. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study / M. Blanco [et al.] // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 904–910.

43. Reduction in Early Stroke Risk in Carotid Stenosis With Transient Ischemic Attack Associated With Statin Treatment / A. Merwick [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44(10). — P. 2814–2820.

44. Инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак: приказ от 09.09.2011 г. № 878 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — Минск, 2011. — 22 с.

45. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial // The Lancet. — Vol. 376 (9753). — P. 1658–1669.

46. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases / R. Colin [et al.] // BMJ. — 2013. — Vol. 346. — P. 880–890.

47. Acute kidney injury in statin initiators / J. B. Layton [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety. — 2013. — Vol. 22 (10). — P. 1061–1070.

48. The Adverse Events Research Team / J. Leuschen [et al.] // JAMA Ophthalmol. — 2013. — Vol. 131(11). — P. 1427–1434.

49. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure / R. J. Edison, M. Muenke // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350 (15). — P. 1579–1582.

50. Clinical inquiries. What precautions should we use with statins for women of childbearing age? / C. Patel [et al.] // J. Fam. Pract. — 2006. — Vol. 55 (1). — P. 75–77.

Поступила 20.11.2013

УДК 616.44-07-089-036

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ (обзор литературы)

А. Д. Борсук

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Первичный гиперпаратиреоз является распространенным эндокринологическим заболеванием у взрослых, типичным проявлением которого является бессимптомная гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз проявляется клинически у более молодых пациентов, у которых можно обнаружить признаки гиперкальциемии, осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата и (или) нефролитиаза. В большинстве случаев первичный гиперпаратиреоз возникает вследствие солитарной доброкачественной аденомы паращитовидных желез, редко — множественных аденом. Вовлечение всех четырех паращитовидных желез, так называемая паратиреоидная гиперплазия, встречается у 10 % пациентов. Карцинома паращитовидных желез является редким заболеванием (распространенность менее 1 %). Основным методом лечения взрослых пациентов с первичным гиперпаратиреозом является хирургический, за исключением случаев, ассоциированных с наследственной гипокальциурической гиперкальциемией.

Ключевые слова: гиперкальциемия, остеопороз, паращитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (literature review)

A. D. Borsuk

Republican Research Centre for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder in adults and asymptomatic hypercalcemia is its typical manifestation. Primary hyperparathyroidism is clinically symptomatic in younger patients who reveal signs of hypercalcemia, skeletal complications and/or nephrolithiasis. In most cases, primary hyperparathyroidism is caused by a solitary benign parathyroid adenoma, rarely by multiple adenomas. The involvement of all the four parathyroid glands, so-called parathyroid hyperplasia, occurs in approximately 10 % cases. Parathyroid carcinoma is exceedingly uncommon (less than 1 %). Surgery is the principal treatment method for most adult patients with primary hyperparathyroidism, apart from the cases associated with hereditary hypocalciuric hypercalcemia.

Key words: hypercalcemia, osteoporosis, parathyroid glands, primary hyperparathyroidism.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, вызванное нерегулируемой гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), приводящей к нарушению гомеостаза кальция и состоянию гиперкальциемии. Секрция ПТГ регулируется непосредственно концентрацией ионизированного кальция плазмы крови. Действие ПТГ направлено на увеличение концентрации плазменного кальция путем стимуляции выхода кальция из костного матрикса, усиление реабсорбции кальция в почках и увеличение почечной продукции метаболита витамина D3 1,25-дигидроксиголекальциферола (кальцитриола), способствующего всасыванию кальция в тонкой кишке. Источником повышенного синтеза и секреции гормона при ПГПТ является одна или несколько патологически измененных паращитовидных желез.

Эпидемиология ПГПТ

Определить точное число случаев ПГПТ достаточно сложно, так как у многих людей он протекает бессимптомно и заболеваемость существенно колеблется в зависимости от изучаемой популяции. Увеличение заболеваемости ПГПТ в последние десятилетия, особенно в развитых странах, объясняется внедрением в 70-х годах прошлого века в США и странах Западной Европы в медицинскую практику автоматических биохимических анализаторов крови, а к числу обязательных определяемых лабораторных показателей был отнесен, в том числе и общий кальций. Такой инновационный диагностический подход привел к неожиданному выявлению значительного числа лиц с бессимптомным, на первый взгляд, течением ПГПТ [1]. Заболеваемость ПГПТ выросла в несколько раз, что объяснялось обследованием ранее накопившихся в популяции лиц с мало- и бессимптомными формами такой патологии. В результате, например, в США к 1974 г. наблюдался пик заболеваемости ПГПТ, которая составила 129 на 100 тыс. жителей в год. При этом доля мало- и бессимптомных форм выросла с 18 до 52 % [2, 3]. В последующем число впервые выявленных случаев ПГПТ значительно снизилось: в период с 1974 по 1982 гг. определяли 82,5 случая на 100 тыс. жителей, с 1983 по 1992 гг. — 29,1 случая на 100 тыс. жителей. К 2001 г. выявляли в среднем 15,7 случая на 100 тыс. жителей, что, вероятно, отражает истинную эпидемиологическую ситуацию [2, 3].

Нет никаких сомнений в широкой распространенности ПГПТ: он занимает 3-е место среди патологии эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [4, 5]. Однако отсутствие крупных многоцентровых исследований, основанных на единых критериях диагностики, приводит к

значительным колебаниям эпидемиологических данных в разных странах. В настоящее время распространенность ПГПТ в разных странах составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей [6, 7, 8]. В США заболеваемость ПГПТ составляет от 2 до 3 случаев на 1000 женщин и около 1 случая на 1000 мужчин. Заболеваемость увеличивается до 2 % в возрасте после 55 лет, чаще у женщин с наступлением менопаузы.

Этиология и патогенез ПГПТ

Причиной ПГПТ более чем в 80 % случаев является солитарная аденома паращитовидной железы, в 2–3 % случаев — аденомы двух желез, в 10 % — гиперплазии паращитовидных желез и менее 1 % — рак [9].

Гиперсекреция ПТГ, лежащая в основе ПГПТ, обусловлена либо снижением чувствительности клеток паращитовидной железы нормальному уровню кальция в крови, либо абсолютным увеличением массы и количества секреторных клеток. Второй механизм более характерен для гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ), первый — более универсальный и объясняет продукцию ПТГ как аденомами, так и в случае гиперплазии желез.

При установленном диагнозе ПГПТ необходимо учитывать возможность наличия у пациента синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 и 2-го типа, который наблюдается приблизительно в 5 % случаев [10, 11]. При синдроме МЭН-1 аденома ПЩЖ развивается практически во всех случаях и к 50 годам распространенность ПГПТ среди пациентов с синдромом МЭН-1 достигает практически 100 % [12]. При синдроме МЭН-2 ПГПТ возникает в 10–20 % случаев [13].

Синдром МЭН-1, известный как синдром Вермера, характеризуется опухолевым поражением нескольких эндокринных желез (паращитовидных, гипофиза, эндокринных панкреатических клеток).

Синдром МЭН-2А, называемый также синдромом Сиппля, вовлекает в опухолевый процесс паращитовидные железы, щитовидную железу (медуллярный рак), мозговое вещество надпочечников (феохромоцитома).

Установлена определенная роль в этиологии ПГПТ ионизирующего излучения. Впервые это было замечено при изучении радиационно-индуцированного рака щитовидной железы у лиц, получавших облучение в терапевтических целях, например, для лечения акне в подростковом и юношеском возрасте [14]. Анализ результатов многолетнего (на протяжении 36 лет) наблюдения более 2,5 тысяч лиц, имевших анамнез предшествующего облучения, позволил установить дозозависимую взаимосвязь с увеличением относительного риска заболевания и отсутствием влияния пола или возраста на момент заболевания [15].

Клинические варианты течения ПГПТ

В последние 2 десятилетия в клинической структуре ПГПТ в значительной степени преобладают бессимптомные или малосимптомные формы.

Бессимптомный ПГПТ

Бессимптомный ПГПТ является наиболее распространенной формой болезни и составляет примерно 75–80 % случаев. До настоящего времени точно не установлено, является ли бессимптомный ПГПТ началом заболевания или его самостоятельной формой. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большинства пациентов [16].

Наиболее частым клиническим проявлением ПГПТ является гиперкальциемия. Бессимптомной обычно считают болезнь при отсутствии каких-либо очевидных классических клинических проявлений. У таких пациентов симптомы слабо выражены, неспецифичны (слабость, утомляемость, легкая депрессия, анорексия, снижение работоспособности) и часто

недооцениваются. Однако исследования показали, что при тщательном анкетировании бессимптомных лиц часто выявляются симптомы или метаболические осложнения [17, 18]. Поэтому истинно бессимптомный ПГПТ наблюдается редко, примерно у 2–5 % пациентов [19, 20].

Симптоматический ПГПТ

ПГПТ представляет собой заболевание с многогранной клинической картиной, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы и приводящее к существенному снижению качества жизни. Такие клинические проявления болезни, как нефролитиаз, холелитиаз, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, системный остеопороз, сердечно-сосудистые, психоневрологические и другие расстройства, нередко являющиеся следствием гиперпаратиреоза, требуют изначально правильной оценки на этапе первичного обращения пациента к врачу любого профиля.

Классические клинические признаки ПГПТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинические проявления симптоматического ПГПТ

Проявления	Клиническая характеристика
Костно-мышечные	Боли в костях и суставах, псевдоподагра, хондрокальциноз, резорбция костной ткани, «бурые» опухоли, костные кисты
Почечные	Полиурия, гематурия, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей
Гастроинтестинальные	Анорексия, рвота, запоры, пептические язвы, острый панкреатит, желчекаменная болезнь
Психозомоциональные	Депрессия, утомляемость, снижение памяти, снижение концентрации внимания

Непосредственное отношение к патологическому действию гиперсекреции ПТГ имеют лишь изменения костной системы в виде системного остеопороза и субпериостальной резорбции длинных костей, которые сопровождаются снижением прочности скелета, склонностью к патологическим переломам, болями в костях. Максимальный остеорезорбтивный эффект наблюдается в костях с выраженным кортикальным строением (длинные трубчатые кости), тогда как кости трабекулярного строения (позвонки, гребень подвздошной кости) могут сохранять свою плотность. Рентгенологическая картина костных поражений — субпериостальная резорбция, кистобразование, гипертрофия надкостницы, неравномерное рассасывание и перестройка костного вещества костей черепа. Редкий, но специфичный рентгенологический симптом — образование «бурых» опухолей (brown tumors), чаще — в губчатых костях (челюстях, ключицах).

Остальные симптомы ПГПТ имеют, преимущественно, опосредованное происхождение. К ним относятся процессы формирования кальциевых отложений в паренхиматозных органах, сосудах и мягких тканях, образования камней в почках, желчных и панкреатических

протоках, нарушения нервно-мышечной проводимости, сократимости мышц, секреции пищеварительных желез вследствие действия повышенных концентраций внеклеточного кальция.

Почечные проявления ПГПТ остаются одними из наиболее повторяющихся клинических симптомов. Образованию камней в почках способствует тубулярный ацидоз, который развивается вследствие повышенной экскреции бикарбоната.

Сердечно-сосудистые проявления включают артериальную гипертензию, брадикардию, на ЭКГ — укорочение интервала QT, гипертрофию левого желудочка. Брадикардия, неприятные ощущения, перебои в области сердца встречаются часто и коррелируют с тяжестью гиперкальциемии.

Механизм развития артериальной гипертензии при ПГПТ остается недостаточно изученным. Среди возможных причин рассматривают прямое действие ПТГ на миокард, гипертрофию левого желудочка, кальцификацию клапанов, миокарда, аорты [21].

Нервно-мышечные изменения при ПГПТ проявляются в слабости и утомляемости, касающихся, преимущественно, проксимальной мускулатуры нижних конечностей.

Психоэмоциональные расстройства, как правило, бывает сложно оценить и тем более связать их с ПГПТ. Многие пациенты оценивают изменения своего состояния лишь ретроспективно, после успешного хирургического лечения, отмечая улучшение качества жизни: повышение памяти, настроения, «жизненного тонуса». Зарубежными авторами для оценки психоэмоционального и соматического состояния пациентов разработаны опросники (наиболее популярный — SF-36), результаты использования которых убедительно доказали улучшение качества жизни после паратиреоидэктомии [18, 22].

Желудочно-кишечные симптомы могут включать клинику пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, желчекаменной болезни, хронического или острого панкреатита.

Образование пептических язв может быть как непосредственным проявлением гиперсекреции ПТГ и гиперкальциемии, так и следствием гипергастринемии в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1) или синдрома Золлингера-Эллисона.

Связь между панкреатитом и ПГПТ впервые была описана еще в 1940 г. Смитом и Куком [23]. Однако причинно-следственная связь ПГПТ и панкреатита не вполне понятна до настоящего времени. Одними из вероятных причин считают гиперацидность желудочного сока и камнеобразование в протоках. Самым распространенным проявлением поражения поджелудочной железы являются периодические боли в верхней части живота.

Высокая концентрация сывороточного кальция может быть причиной увеличения случаев желчекаменной болезни.

Необходимо отметить, что в странах с низким уровнем развития здравоохранения все же преобладают манифестные формы ПГПТ. Анализ данных, полученных при наблюдении 858 пациентов с ПГПТ в Индии, показал, что большинство из них (71,5 %) были в возрасте до 40 лет (в странах с высоким уровнем развития здравоохранения болезнь чаще диагностировалась у людей после 50 лет). Кроме того, диагностика бессимптомного ПГПТ — явление исключительно редкое и заболевание диагностируется гораздо позже, после случаев неоднократных переломов костей и выявления нефролитиаза [24]. В другом исследовании наблюдались аналогичные результаты, когда в 67 % случаев имелись поражения костей, в 48 % отмечались переломы, у 21 % — нефролитиаз, 23 % имели психоэмоциональные нарушения, а у 15 % — пептические язвы [25].

Знание возможных проявлений болезни необходимо как с точки зрения дифференциальной диагностики, так и с точки зрения прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

Диагностика ПГПТ

Лабораторная диагностика ПГПТ

Ключевым моментом лабораторной диагностики ПГПТ является определение уровня ПТГ и кальция в сыворотке крови. Одновременное обнаружение у пациента повышенного уровня этих двух показателей практически не оставляет сомнений в диагнозе ПГПТ.

Кальций в крови находится в трех основных формах: ионизированной — 50 %, связанной с белками — до 45 % и 5 % — в виде цитратных и фосфатных соединений. Диапазон нормальных значений общего кальция составляет 2,1–2,55 ммоль/л, ионизированного — 1,05–1,30 ммоль/л. Общий кальций — один из показателей, наиболее часто определяемых при комплексном биохимическом исследовании крови. Для получения достоверных результатов уровня общего кальция необходимо проводить коррекцию по уровню содержания в крови белков, в первую очередь, альбумина. Чем ниже концентрация альбумина, тем выше должна быть истинная концентрация кальция при сравнении с зарегистрированной, и наоборот. Поэтому важно не пропустить истинную гиперкальциемию при снижении уровня альбумина или общего белка крови. Чтобы избежать таких погрешностей, необходимо определять уровень ионизированного кальция, показатель которого является менее вариабельным.

Вторым основным компонентом лабораторной диагностики ПГПТ является определение уровня ПТГ. Уровень ПТГ в сыворотке крови относится к прямым показателям функциональной активности ПЩЖ. Точность определения уровня ПТГ возрастает при исследовании интактной молекулы ПТГ радиоиммунным методом, чувствительность которого составляет 90–100 %. Нормальный уровень ПТГ составляет 10–65 мкг/л или 12–60 пмоль/дл. Определение интактной молекулы ПТГ сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь, это очень короткий период ее полураспада в организме и чувствительность анализа к срокам пребывания крови или сыворотки при комнатной температуре. Необходимо также учитывать влияние некоторых лекарственных препаратов на естественную концентрацию ПТГ, например, стероидные, противосудорожные препараты, рифампицин повышают его уровень, пропранолол снижает.

К числу важных дополнительных критериев диагностики ПГПТ относится уровень фосфата в крови. Нормальное значение фосфатемии составляет 0,85–1,45 ммоль/л. Для ПГПТ характерно снижение его уровня до нижней границы нормы, а при выраженной гиперкальциемии — ниже ее. Необходимо помнить, что уровни кальция и фосфора в крови находятся в обратно пропорциональной зависимости и показатель произведения их сывороточных концентраций являет-

ся важным и устойчивым параметром гомеостаза, поддерживаемым многими системами организма. Уровень фосфора в крови является как одним из критериев диагностики ПГПТ, так и критерием дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), вызванного хронической почечной недостаточностью (ХПН). В случае ВГПТ уровень фосфора в крови повышается, что связано с нарушением реабсорбции фосфора в почечных канальцах, и степень гиперфосфатемии прямо пропорциональна тяжести нарушения функции почек.

Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Дифференциальный диагноз гиперкальциемии при ПГПТ необходимо проводить с гиперкальциемией при целом ряде других заболеваний. В частности, она развивается в 20–30 % случаев всех злокачественных новообразований. Существует несколько механизмов увеличения уровня кальция крови при онкологических заболеваниях. Гиперкальциемия может быть обусловлена активизацией процессов костной резорбции, особенно при множественной миеломе и раке молочной железы. Разрушение костной ткани происходит в результате метастатического поражения костей, а также под воздействием секретируемых опухолевыми клетками факторов, повышающих активность остеокластов. Плоскоклеточные карциномы (пищевода, легких и т. д.), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы способны выделять белок, родственный ПТГ и приводящий к гиперкальциемии не только путем активации резорбции костной ткани, но и увеличения реабсорбции кальция в почечных канальцах. Эктопическая продукция 1,25-дигидроксивитамина D некоторыми типами лимфом также приводит к увеличению уровня кальция в крови. Известны около 10 случаев секреции ПТГ клетками злокачественных опухолей [26].

Гиперкальциемия также характерна для семейной гипокальциурической гиперкальциемии, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, надпочечниковой недостаточности, синдрома Бернетта (молочно-щелочного синдрома), интоксикации витамином D [27].

Визуализация паращитовидных желез, хотя и не имеет принципиального значения для диагностики гиперпаратиреоза, важна при планировании оперативного вмешательства, для прогноза дальнейшего течения и выбора стратегии ведения заболевания в каждом конкретном случае, а также для оценки динамики болезни.

В связи с доступностью, невысокой стоимостью и отсутствием лучевой нагрузки методом выбора является ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование, безусловно, является методом выбора в диагностике пато-

логии ПЩЖ при условии наличия опытного специалиста и современного ультразвукового аппарата с высоким разрешением. Однако необходимо отметить, что нормальные ПЩЖ в связи с небольшими размерами и структурой, сходной с тканью ЩЖ, в большинстве случаев не выявляются даже при наличии современного аппарата. Лишь при развитии аденомы или гиперплазии, увеличении размеров и изменении соотношения стромы, жировой ткани и клеточных структур в сторону увеличения размеров и числа последних ПЩЖ становятся доступными визуализации.

В типичных случаях сонографическая картина аденомы ПЩЖ представляет собой образование округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами, гипоехогенное, чаще однородной эхоструктуры, расположенное позади доли щитовидной железы и отделенное от нее фасциальной прослойкой. Васкуляризация чаще отсутствует, однако с увеличением размеров аденомы может регистрироваться внутренний кровоток, а при использовании доплера обнаруживается питающий кровеносный сосуд, который, войдя в один из полюсов, образует дугу [28, 29]. Исключение составляют длительно существующие аденомы с вторичными изменениями: склерозом, кальцификатами, кистами, имеющие, как правило, большие размеры. Паратиреоидная киста сонографически представляет собой эхонегативное образование с толщиной стенки менее 1 мм и дорзальным усилением сигнала.

Отличить гиперплазию ПЩЖ от аденомы сонографически не представляется возможным. Тем не менее существуют определенные признаки, позволяющие с той или иной степенью достоверности предположить тип увеличенной ПЩЖ. Так, в пользу диффузной гиперплазии свидетельствует присутствие нескольких увеличенных ПЩЖ с гипоехогенной однородной структурой и отсутствием васкуляризации.

Чувствительность и специфичность ультразвукового метода, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах, составляя 48–90 % и 75–95 % соответственно. Такая вариабельность чувствительности объясняется несколькими факторами. По данным ряда авторов, при солитарной аденоме чувствительность является максимальной и достигает 90 %; при гиперплазии и двойной аденоме она значительно ниже — 30–40 % и 16–40 % соответственно [29]. При наличии аденомы небольших размеров, интратиреоидном, ретротрахеальном, ретрофарингеальном расположении аденомы, сопутствующей узловой патологии ЩЖ чувствительность существенно ниже, а при интратимическом, медиастинальном расположении практически равна нулю [29].

В то же время к ультразвуковому заключению о наличии у пациента аденомы ПЩЖ

при отсутствии клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о ПГПТ, следует относиться скептически.

В сомнительных случаях возможно выполнение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем. Паратиреоидные клетки легко идентифицируются в аспирате, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с узловыми образованиями щитовидной железы и лимфатическими узлами [30]. Однако с помощью данного метода практически невозможно различить аденому и гиперплазию ПЩЖ. Некоторые авторы не рекомендуют выполнять пункционную биопсию в силу возможного паратиреоматоза (обсеменения клетками опухоли) окружающей клетчатки [31].

Сцинтиграфия ПЩЖ

Значимость сцинтиграфии с изотопом технеция (^{99m}Tc -sestamibi) для определения локализации ПЩЖ впервые была установлена в 1989 г. [32]. Метод сцинтиграфии с ^{99m}Tc -sestamibi носит функциональный характер и не является абсолютно специфичным для паратиреоидной ткани, так как изотоп обладает тропностью к тканям, клетки которых обладают высокой митохондриальной активностью (в области шеи — это щитовидная, паращитовидные, слюнные железы).

Для получения изображения ПЩЖ применяются 2 протокола сцинтиграфии:

1. Двухфазный — основан на разной скорости элиминации изотопа из нормальной ЩЖ и измененной ПЩЖ. После внутривенного введения изотопа выполняют сканирование шеи и верхней части грудной клетки в прямой планарной проекции через 10–15 мин (ранняя фаза) и через 2–3 ч (отсроченная фаза). Во время ранней фазы происходит накопление радиоизотопа в тканях ЩЖ, нормальных и измененных ПЩЖ. В отсроченную фазу накопление изотопа сохраняется только в измененных ПЩЖ, поскольку из щитовидной железы и неизмененных ПЩЖ изотоп достаточно быстро элиминируется.

2. Двухизотопный (субтракционный) — основан на использовании изотопа ^{99m}Tc -sestamibi, который накапливается в ЩЖ и ПЩЖ, и тропного только к ЩЖ изотопа ^{123}I . Из полученного при этом изображения ЩЖ и гиперфункционирующей ПЩЖ осуществляется компьютерное вычитание (субтракция) йодного изображения ЩЖ, в результате чего на сканограмме остается пятно накопления изотопа, по своим размерам и локализации соответствующее аденоме.

С учетом стоимости, относительной сложности выполнения и достаточно высокой чувствительности двухфазный протокол с ^{99m}Tc -sestamibi является более предпочтительным методом сцинтиграфии ПЩЖ.

Чувствительность сцинтиграфии для солитарных аденом достигает 95 %, при гиперпла-

зии снижается до 50–62 %, а при двойных аденомах — до 30 % [29, 33].

Чувствительность сцинтиграфии ПЩЖ определяется рядом факторов, например, количеством оксифильных клеток в аденоме (более 20 % оксифильных клеток в ткани повышает вероятность получения положительного результата сканирования в 4 раза), гормональной активностью и размерами аденомы, наличием узлов в щитовидной железе, гиперплазией паращитовидных желез или поражением нескольких желез. Возможны ложноотрицательные результаты сцинтиграфии у пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов.

Считается, что использование сцинтиграфии в качестве метода предоперационной визуализации измененных паращитовидных желез улучшает результаты хирургического лечения ПГПТ, сокращает время операции и делает возможным применение малоинвазивных методик. Пациенты с отрицательными результатами сцинтиграфии имеют более низкие положительные результаты хирургического лечения (92 %), чем те, у кого при сканировании обнаружена аденома (99 %) [34].

Применение сцинтиграфии ПЩЖ становится особенно важным при повторных операциях на шее после неудачных попыток хирургического лечения ПГПТ или при рецидивах последнего.

Несомненным преимуществом сцинтиграфии перед УЗИ является возможность визуализировать эктопированные ПЩЖ, включая эктопию в средостение. Кроме того, результаты сцинтиграфии позволяют косвенно судить об уровне ПТГ, поскольку захват изотопа пропорционален функциональной активности ПЩЖ.

Сочетание методов ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии повышают чувствительность при солитарной аденоме до 95–98 % [35, 36]. Поэтому большинство авторов считают, что наилучшей стратегией дооперационного определения ПЩЖ является использование обоих методов, особенно если применение одного из них не позволяет выявить ПЩЖ или размеры визуализированных ПЩЖ не соответствуют уровню ПТГ, а также в случае сопутствующей тиреоидной патологии [29, 37, 38].

Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением позволяет с высокой точностью оценить размеры и локализацию ПЩЖ как в случае их нормального числа и расположения, так и при наличии добавочных ПЩЖ и их эктопии, в том числе в средостение. Чувствительность КТ в диагностике измененных ПЩЖ составляет 76–83 %. КТ особенно эффективна в сочетании со сцинтиграфией, чувствительность при сочетании этих методов приближается к 100 % [39].

КТ может оказаться полезной при ложно-отрицательных результатах сцинтиграфии и сомнительных данных ультрасонографии (наличие сопутствующего многоузлового зоба) даже при шейной локализации аденомы.

Недостатками метода являются высокая стоимость и значимая лучевая нагрузка. Последняя увеличивается с уменьшением шага снимков, необходимого для диагностики аденом небольших размеров.

Современная методика 4D КТ включает КТ-ангиографию с шагом снимков 1 мм и оценкой перфузии крови в ПЩЖ в единицу времени. Такая оценка может использоваться как индикатор функции железы. Поэтому наряду с анатомической локализацией преимуществом такого исследования является возможность оценить функции ПЩЖ [40].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ), как и КТ, является хорошим методом визуализации ПЩЖ, включая случаи эктопии. Однако следует учитывать, что это наиболее дорогое исследование и по показателю «цена – качество» МРТ уступает другим рассмотренным методам визуализации.

Чувствительность метода составляет 69–95 % и зависит от размеров и гистологического типа увеличенных желез, а также от используемой методики МРТ. Недостатком МРТ является сложность дифференциальной диагностики лимфатических и тиреоидных узлов и увеличенной ПЩЖ в связи со сходными характеристиками сигнала [29].

Морфологическая идентификация

Интраоперационная морфологическая идентификация ткани парашитовидной железы является необходимой во многих ситуациях. Иногда визуально бывает трудно отличить ткань парашитовидной железы от других тканей, например, от жировой, ткани вилочковой или щитовидной железы, лимфатического узла. Несмотря на высокую чувствительность предоперационных методов визуализации, их точность тем не менее остается ограниченной и при удалении железы всегда необходимо помнить о возможности гиперплазии [41]. Интраоперационная морфологическая идентификация позволяет достоверно дифференцировать парашитовидную железу от непарашитовидной ткани.

Тонкоигольная пункция и определение ПТГ

Альтернативой интраоперационной морфологической идентификации парашитовидных желез является их тонкоигольная пункция с экспресс-анализом ПТГ. Этот метод является более удобным, поскольку позволяет выполнить интраоперационную идентификацию без необходимости проведения морфологической. Используется тот же принцип, что и при интраоперационном мониторинге уровня ПТГ, но для установления диагноза требуется гораздо мень-

ше ткани. Чрезкожная тонкоигольная пункция и определение ПТГ может проводиться и перед операцией, чтобы подтвердить, что определенное инструментальными методами образование является именно парашитовидной железой [42].

Тактика ведения пациентов с ПГПТ

Вопрос тактики ведения пациентов с бессимптомными формами ПГПТ требует детальной оценки в связи с высоким риском внезапной смерти, который по результатам отдельных исследований у пациентов с манифестными формами выше популяционного даже после радикальной паратиреоидэктомии [43]. Причиной этого могут быть как нарушения функции почек, высокий риск развития низкотравматичных переломов, так и развитие других заболеваний в результате возможных метаболических нарушений, нарушения со стороны сердечно-сосудистой и других систем.

Хирургическое лечение является предпочтительным для пациентов с манифестным ПГПТ ввиду достаточных доказательств регресса клинических проявлений после паратиреоидэктомии (увеличение плотности костной ткани, снижение риска развития патологических переломов, уменьшение частоты образования камней в почках, улучшение психоэмоционального состояния) [9, 44].

В настоящее время мнение большинства специалистов склоняется к необходимости выполнения паратиреоидэктомии всем больным ПГПТ.

Заключение

Бессимптомный ПГПТ является самой распространенной формой заболевания в развитых странах. В связи с отсутствием характерных клинических проявлений диагноз устанавливается на основании повышенного уровня кальция и паратиреоидного гормона в плазме крови. В настоящее время основным методом лечения ПГПТ остается оперативный. Малоинвазивные вмешательства, позволяющие селективно удалить железу, являются предпочтительными как для хирурга, так и для пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century / J. P. Bilezikian [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, № 2. — P. 2–11.
2. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. A. Wermers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 171–177.
3. Melton, L. J. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992 / L. J. Melton // *Ann. Int. Med.* — 1997. — Vol. 126, № 6. — P. 433–440.
4. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register / A. D. Morris [et al.] // *Br. Med. J.* — 1997. — Vol. 315. — P. 524–528.
5. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction / R. W. Flynn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2159–2164.
6. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu [et al.] // *J. Clin. Endocrin.* — 2009. — Vol. 71. — P. 485–493.

7. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen / The Mattson Jack Group // Ref Type: Report. — 2003.
8. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark / M. Blichert-Toft [et al.] // Ugeskr. Laeger. — 1993. — Vol. 155. — P. 765–769.
9. Kaplan, E. L. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease / E. L. Kaplan, T. Yashiro, G. Salti // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215, № 4. — P. 300–317.
10. Khan, A. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone / A. Khan, J. P. Bilezikian // Canad. Med. Assoc. Journ. — 2000. — Vol. 163, № 2. — P. 184–187.
11. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) / D. Trump [et al.] // Q. J. Med. — 1996. — Vol. 89. — P. 653–669.
12. Beers, M. H. The Merck manual of diagnosis and therapy / M. H. Beers, R. Berkow // 17th ed. West Point, PA: Merck & Co Inc. — 1999.
13. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 / M. L. Brandi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5658–5681.
14. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism / G. Ippolito [et al.] // Surgery. — 2007. — Vol. 142, № 6. — P. 819–822.
15. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism / A. B. Schneider [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 254–257.
16. The American Association of clinical endocrinologists and The American Association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocrine Practice. — 2005. — Vol. 11. — P. 49–54.
17. Burney, R. E. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels / R. E. Burney, K. R. Jones, B. Christy // Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 608–614.
18. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey / G. B. Talpos [et al.] // Surgery. — 2000. — Vol. 128. — P. 1013–1020.
19. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study / A. K. Chan [et al.] // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222. — P. 402–414.
20. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge / O. H. Clark [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1991. — Vol. 6, № 2. — P. 135–142.
21. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up / T. Stefanelli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 1. — P. 106–112.
22. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial / E. Ambrogini [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 3114–3121.
23. Bess, M. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? / M. A. Bess, A. J. Edis, J. A. van Heerden // Journal of the American Medical Association. — 1980. — Vol. 243. — P. 246–247.
24. Systematic Review of Primary Hyperparathyroidism in India: The Past, Present, and the Future Trends / P. V. Pradeep [et al.] // International Journal of Endocrinology. — 2011. — Vol. 2011. ID 921814, 7 pages.
25. Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases / A. Bhansali [et al.] // Annals of Saudi Medicine. — 2005. — Vol. 25, № 1. — P. 29–35.
26. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years / M. R. Rubin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3462–3470.
27. Makras, P. Medical treatment of hypercalcaemia / P. Makras, S. E. Papapoulos // Hormones. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 83–95.
28. Gooding, A. W. Use of color Doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions / A. W. Gooding, O. H. Clark // Am. J. Surg. — 1992. — Vol. 164. — P. 51–56.
29. Johnson, N. A. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism / N. A. Johnson, M. E. Tublin, J. B. Ogilvie // AJR. — 2007. — Vol. 188. — P. 1706–1715.
30. Dimashkieh, H. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid glands and lesions / H. Dimashkieh, S. Krishnamurthy // Cytojournal. — 2006. — Vol. 3. — P. 6.
31. Черенько, С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / С. М. Черенько. — Киев, 2011. — С. 148.
32. 99Tcm sestamibi — a new agent for parathyroid imaging / A. J. Coakley [et al.] // Nucl. Med. Commun. — 1989. — Vol. 10. — P. 791–794.
33. Randolph, G. W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands / G. W. Randolph. — Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. — P. 620.
34. The impact of Sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery / J. Allendorf [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3015–3018.
35. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism / F. Lumachi [et al.] // European Journal of Endocrinology. — 2000. — Vol. 143. — P. 755–760.
36. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma / M. Hacıyanlı [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2003. — Vol. 197. — P. 739–746.
37. Role of pre-operative imaging using (99m)Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy / D. Fuster [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2006. — Vol. 33. — P. 467–473.
38. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands / E. T. Kasai [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl. — 2008. — Vol. 27. — P. 8–12.
39. Technetium-99m sestamibi scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study / F. Lumachi [et al.] // BJR. — 2004. — Vol. 77. — P. 100–103.
40. Mihai, R. Imaging for primary hyperparathyroidism — an evidence-based analysis / R. Mihai, D. Simon, P. Hellman // Langenbeck's Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 765–784.
41. Osamura, R. Y. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid surgery / R. Y. Osamura, J. L. Hunt // Virchow Arch. — 2008. — Vol. 453. — P. 443–440.
42. Validation of a method to replace frozen section during parathyroid exploration by using the rapid parathyroid hormone assay on parathyroid aspirates / R. K. Chan [et al.] // Arch. Surg. — 2005. — Vol. 140. — P. 371–373.
43. Hedback, G. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism / G. Hedback, A. Oden // Eur. J. Clin. Inv. — 1998. — Vol. 28. — P. 1011–1018.
44. Davies, M. Management of primary hyperparathyroidism / M. Davies, W. D. Fraser, D. J. Hosking // Clinical Endocrinology. — 2002. — Vol. 57. — P. 145–155.

Поступила 28.10.2013

УДК 616.34 – 007.272 – 036.11 – 092 – 08:577.127.4

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (обзор литературы)

Д. В. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматриваются современные аспекты патогенеза острой кишечной непроходимости, опыт применения препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим действием при лечении пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, оксидативный стресс, антиоксиданты.

THE ROLE OF ANTIOXIDANTS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT FOR ACUTE BOWEL OBSTRUCTION (literature review)

D. V. Ugolnik

Gomel State Medical University

The review covers the modern aspects of pathogenesis of acute intestinal obstruction, the use of drugs with antioxidant and anti-hypoxic effect in the treatment for the pathology.

Key words: acute bowel obstruction, oxidative stress, antioxidants.

Острая кишечная непроходимость (ОКН) является одной из наиболее сложных проблем экстренной хирургии. Частота ее в структуре острой хирургической патологии достигает 9-12 % и не имеет стойкой тенденции к снижению [1, 2, 3]. В настоящее время послеоперационная летальность при ОКН остается стабильно высокой и составляет, по данным разных авторов, 8–24 % [3, 4, 5], а частота послеоперационных осложнений — 13–25 % [5, 6]. Ведущими причинами высокой летальности при ОКН являются: несвоевременная диагностика, атипичное течение заболевания, отсутствие единой тактики пред- и послеоперационного ведения пациентов [7].

Отсутствие тенденции к снижению летальности и послеоперационных осложнений в течение нескольких десятков лет диктует необходимость углубленного изучения патогенеза данного патологического процесса.

По результатам современных исследований, решающее значение фактора ишемии в патогенезе деструктивных изменений кишечной стенки при различных видах кишечной непроходимости ни у кого не вызывает сомнений. При этом вначале появляются сосудистые расстройства: отек и полнокровие слизистой оболочки, резкое расширение в ней капилляров и венул, агрегация форменных элементов, кровоизлияния и отек стромы. Лишь после этого возникает деструкция слизистой оболочки, а затем и других слоев кишечной стенки. Знание закономерностей и тенденций нарушения внутрисстеночной кишечной гемодинамики совершенно необходимо для проведения адекватного лечебного пособия [1]. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что степень и распространенность ишемических изменений в кишечной стенке могут прогрессировать в послеоперационном периоде и приводить к развитию послеоперационных осложнений и летальному исходу [1, 7, 8].

При развитии кишечной непроходимости происходит повышение интраабдоминального давления. Устранение интраабдоминальной гипертензии осложняется развитием ишемически-реперфузионного синдрома, при котором происходит увеличение активных форм кислорода (АФК) и повреждение клеточных мембран, приводящее к некрозам клеток. На фоне тканевой гипоксии и

нарушений микроциркуляции развивается метаболический ацидоз [9]. Нарушение кровоснабжения в кишечнике и гипоксия приводят к увеличению продукции АФК, некрозам клеток, причем клетки гибнут с того момента, когда к ним вновь начинает поступать кислород [7–11]. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к дисбалансу в системе антиоксидантной защиты (АОЗ), что усугубляет развитие синдромов эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности, способствует развитию гепаторенального синдрома и полиорганной недостаточности [12, 13, 14]. Повышение продукции свободных радикалов снижает защитные свойства слизистой кишечника и облегчает бактериальную транслокацию, закономерно увеличивая риск несостоятельности межкишечных анастомозов [15–18]. Причем последнее является причиной послеоперационной летальности более чем в 40 % случаев [5, 19].

Чаще всего в литературных источниках встречается оценка интенсивности свободно-радикальных процессов по концентрации продуктов промежуточного и конечного пероксидазного катализа: малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов гидроперекисей (ДК), кетодиенов и триенов. Антиоксидантную систему (АОС) изучают по активности ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионзависимые пероксидазы, каталаза. Оценивают общую антиоксидантную активность по различного рода тестам [2, 3, 4, 9, 11, 15, 17, 22, 30].

Современные исследователи описывают значительные изменения антиоксидантного статуса организма при ОКН [9, 16, 17, 20, 22, 23].

По данным Ю. П. Орлова и соавт., у пациентов с ОКН происходит увеличение концентрации МДА в 4 раза, общей антиоксидантной активности — в 2 раза [20].

С. Ф. Багненко отмечает рост уровня МДА при острой тонкокишечной непроходимости и его дальнейшее увеличение через 4 часа после ее разрешения [19].

После оперативного лечения и инфузионной терапии в первые сутки отмечается тенденция к росту показателей ПОЛ, что авторы объясняют процессами реперфузии и реоксигенации [19, 20].

Однако после разрешения непроходимости отмечают снижение активности СОД, что может свидетельствовать об истощении собственной системы антиоксидантной защиты организма [19].

По данным некоторых авторов, само оперативное вмешательство повышает интенсивность ПОЛ, что способствует поступлению в кровеносное русло недоокисленных продуктов распада [9, 23]. Уровень лактата крови значительно возрастал в послеоперационном периоде у пациентов с острой хирургической патологией, сопровождающейся синдромом интраабдоминальной гипертензии [9].

Однако состояние и активность АОС крови не всегда объективно отражает изменения в органах и тканях.

При высокой кишечной непроходимости в тканях тонкой кишки на 1–5-е сутки от начала непроходимости авторы описывают превышение нормы ДК на 32,1–40,0 %, триеновых конъюгатов — на 38,0–48,2 %, концентрации МДА — на 52,5–66,3 %. Также отмечено снижение активности СОД на 13,9–35,2 %. При низкой кишечной непроходимости в тканях толстой кишки, данные показатели были изменены в меньшей степени, однако сохранялась такая же тенденция [21].

Исследования С. Ф. Багненко показывают, что на 3-е сутки после разрешения ОКН в тканях тонкой кишки содержание МДА более чем в 2 раза превышало норму, в почках — в 2,3 раза, в печени — в 2,4 раза, в легком — почти в 5 раз [19].

По данным Ю. М. Круглянского и соавт., уровень МДА при ОКН возрастает на 155 %, а ДК — на 304 % от контрольных величин. Уровень ксантиноксидазы превышал исходный на 416 %. Автор также отмечает повышение активности СОД и каталазы в 1-е сутки от начала непроходимости, с последующей тенденцией к снижению на 2 и 3-е сутки, что свидетельствует о несостоятельности АОЗ-клеток и необратимости ишемического повреждения клеток продуктами ПОЛ. Автором замечено, что данные процессы в тонкой кишке протекают более интенсивно, чем в толстой [16].

Известно, что результаты лечения ОКН зависят от сроков оказания лечебного пособия [1]. Это можно объяснить тем, что с увеличением времени от начала заболевания происходит накопление продуктов ПОЛ в кишечной стенке, усиление свободно-радикальных процессов, снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты.

Собственная АОС организма может компенсировать повреждающее действие свободных радикалов, но в определенной степени, пока не наступит истощение ее ресурсов [24]. При такой ситуации возникает необходимость в антиоксидантной терапии, которая должна проводиться с учетом соотношения прооксидантов и антиоксидантов в организме пациента [18, 25].

Т. Г. Сазонтова и соавт. отмечают необходимость особой осторожности при использовании внешней антиоксидантной терапии из-за возможности подавления синтеза эндогенных ферментов антиоксидантной защиты. В связи с этим предположением необходимо более углубленное изучение изменений системы АОЗ и свободно-радикальных процессов, происходящих не только в крови пациентов с ОКН, но и в органах и тканях. Возникает целый ряд вопросов, касающихся выбора препаратов для медикаментозной терапии, кратности их введения и доз [25].

Обращает на себя внимание тот факт, что многие авторы отмечают важность происходящих изменений в системе АОЗ организма при ОКН, их влияние на прогноз заболевания и послеоперационную летальность, необходимость в проведении профилактической и корригирующей терапии [12, 19, 20, 21, 24, 27, 28].

Существует целый ряд препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действием. Выделяют ферментные и неферментные антиоксиданты. К неферментным относятся: витамины С и Е, церулоплазмин, каротин, убихинон, аллопуринол, эмоксипин, пентоксифиллин, N-ацетил цистеин, к ферментным — СОД, глутатионпероксидаза, каталаза [18, 24]. Эти препараты широко применяются в настоящее время в клинической практике и входят в протоколы лечения пациентов. Назначение данных препаратов предупреждает и снижает степень повреждений при ишемии — реперфузии во многих органах и тканях [3, 8, 26, 27]. Использование антиоксидантов при ОКН способствует предотвращению повреждения стенки кишечника, уменьшает ее проницаемость, сохраняет целостность кишечного барьера, что обуславливает снижение вероятности бактериальной транслокации [8, 16].

В российских научных изданиях в настоящее время часто встречаются результаты применения препаратов «Реамберин», «Ремаксол», «Цитофлавин», в состав которых входит янтарная кислота и ее соли [12, 19, 20, 21, 24, 27, 28].

Ю. М. Круглянский, предложил использовать аллопуринол, обладающий антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротективным действием, в качестве ингибитора ксантиноксидазы. Применяя аллопуринол при ОКН, автор описывает снижение активности ксантиноксидазы на 56,9 %, уменьшение содержания МДА и ДК на 44,7 и 61,2 % соответственно [16].

Клинические исследования указывают на успешное применение препарата «Реамберин» у пациентов с ОКН. По данным исследователей, на 2-е сутки после оперативного лечения отмечено улучшение общего состояния пациентов (происходило купирование явлений пареза, восстановление перистальтики) и нормализация лабораторных показате-

лей. Исследования указывают на снижение общей антиоксидантной активности и уменьшение МДА [20].

При использовании препаратов «Цитофлавин» и «Рексод», отмечено снижение концентрации МДА, рост активности СОД и глутатионпероксидазы в крови и тканях кишечника. Авторы описывают ограничение и купирование ишемических и реперфузионных повреждений тонкой кишки [19, 29].

Многие исследователи у пациентов с высоким риском развития осложнений при ОКН в программе комплексной терапии проводят профилактику развития печеночно-почечной недостаточности, купируют окислительный стресс и осуществляют гистопротекцию следующими антиоксидантами: аскорбиновой кислотой, токоферолом, мексидолом, цитофлавином, реамберинем [13, 9, 20, 28].

Однако, несмотря на глубокое изучение патофизиологических механизмов ОКН, остаются недостаточно изученными изменения в балансе прооксидантов и антиоксидантов в организме пациента, влияние их на течение и исход заболевания, эффективность применения препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим действием для коррекции этих нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кишечная непроходимость: рук-во для врачей / И. А. Ерохин [и др.]. — СПб.: Питер, 1999. — 448 с.
2. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / С. Н. Переходов [и др.] // Хирургия. журнал им. Н. И. Пирогова. — 2010. — № 6. — С. 70–72.
3. Оптимизация терапии острой кишечной непроходимости / В. А. Шибитов [и др.] // Медицинский альманах [Электронный ресурс]. — 2012. — № 1. — С. 23–25. — Режим доступа: http://www.medalmanac.ru/medial/year_2012/year_2012_1/surgery/?doc=1716. — Дата доступа: 08.06.2012.
4. Ранняя энтеральная терапия при спаечной тонкокишечной непроходимости / В. Г. Чуприс [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2008. — № 3. — С. 36–39.
5. Причины летальных исходов при острой спаечной кишечной непроходимости / Э. И. Романов [и др.] // Вестник хирургии. — 1998. — Т. 157, № 1. — С. 57–60.
6. Оптимизация предоперационной подготовки больных с острой кишечной непроходимостью / Е. А. Короткова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 6. — С. 38–42.
7. Значение синдрома ишемии-реперфузии в развитии эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости / П. Е. Пермяков [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2009. — № 2. — С. 47–50.
8. Патофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии / Д. А. Басараб [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2012. — № 2. — С. 6–13.
9. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии / В. М. Тимебулатов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2012. — № 7. — С. 58–63.
10. Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation / A. Akcakaya [et al.] // J. Surg. Res. — 2002. — Vol. 108, № 1. — P. 39–43.
11. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury / D. Granger, R. J. Korthuis // Ann. Rev. Physiol. — 1995. — Vol. 57. — P. 311–332.
12. Профилактика и лечение гепаторенального синдрома при острой кишечной непроходимости / М. Д. Дибиров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2010. — № 8. — С. 33–37.
13. Коррекция белково-энергетического метаболизма при гепаторенальной дисфункции у хирургических больных / М. Д. Дибиров [и др.] // Хирургическая гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 77–81.
14. Guerra, E. J. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment / E. J. Guerra // An. Med. Interna. — 2001. — № 6. — P. 326–335.
15. Клинико-диагностические аспекты интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома (обзор литературы) / В. А. Гольбрайх [и др.] // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2010. — № 2. — С. 17–19.
16. Свободнорадикальные реакции и антиоксидантная система слизистой оболочки при острой обтурационной непроходимости кишечника / Ю. М. Круглянский [и др.] // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». — 2005. — С. 86–88.
17. Free radicals and pathogenesis during ischemia and reperfusion of the rat small intestine / U. A. Nilsson [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 629–636.
18. Mallick, I. H. Ischemia — reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury / I. H. Mallick // Digestive Diseases and Sciences. — 2004. — Vol. 49, № 9. — P. 1359–1377.
19. Снижение частоты инфекционных осложнений путем коррекции реперфузионных нарушений при острой тонкокишечной непроходимости / С. Ф. Багненко [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2008. — № 3. — С. 31–35.
20. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости / Ю. П. Орлов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2012. — № 2. — С. 64–69.
21. Коагуляционно-литическое состояние тканей кишечника при острой кишечной непроходимости / А. П. Власов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 2. — С. 43–46.
22. Окислительный стресс при странгуляционной кишечной непроходимости / С. Ф. Багненко [и др.] // Актуальные вопросы клинической хирургии: Материалы науч. конф., посвященной 85-летию со дня рождения проф. М. И. Лыткина. — СПб., 2010. — С. 150.
23. Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals / R. Anup [et al.] // Surgery. — 1999. — Vol. 125, № 5. — P. 560–569.
24. Эффективность антиоксидантной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 5. — С. 61–65.
25. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — № 3. — С. 2–18.
26. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения) / Н. В. Завада [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2005. — 117 с.
27. Фармакоэнтеропротекторная терапия при острой кишечной непроходимости и перитоните / М. В. Зубенков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2010. — Т. 17, № 1. — С. 25–26.
28. Реамберин в комплексном лечении хирургических заболеваний / В. А. Косинец [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2012. — № 7. — С. 93–95.
29. Снижение частоты инфекционных осложнений путем коррекции реперфузионных нарушений при острой тонкокишечной непроходимости / С. Ф. Багненко // Инфекции в хирургии. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 31–35.
30. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.

Поступила 21.05.2013

УДК 616.61-002.2:616.12

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (обзор литературы)

И. И. Мистюкевич, О. А. Ярмоленко

Гомельский государственный медицинский университет

Хроническая болезнь почек занимает одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости и смертности населения. В настоящее время снижение функции почек рассматривается как фактор ускоренного

развития патологии сердечно-сосудистой (СС) системы. В статье рассматриваются патогенетические взаимосвязи между хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), их взаимное влияние на потенцирование друг друга. Отражена современная концепция ХБП, общие факторы риска для прогрессирования СС и почечной патологии и меры профилактического воздействия (рено- и кардиопротекция).

Ключевые слова: кардиоренальные взаимоотношения, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия.

CARDIORENAL RELATIONS WITHIN THE CONCEPT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (literature review)

I. I. Mistukevich, O. A. Yarmolenko

Gomel State Medical University

Chronic kidney disease takes one of the leading places in general morbidity and mortality rate. Currently, the deterioration in renal function is regarded as a means to accelerate the development of cardiovascular pathology. The article covers the pathogenetic relations between chronic kidney disease and cardiovascular disease, and their mutual influence on each other's potentiation. It reflects the modern concept of chronic kidney disease, common risk factors for progression of cardiovascular and renal pathologies and preventive measures against them (reno-and cardioprotection).

Key words: cardiorenal interrelations, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, albuminuria.

Введение

С 2002 г. по инициативе ассоциаций нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа — NKF/KDOQI (National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в современной нефрологии используется понятие хронической болезни почек (СКД — chronic kidney disease — ХБП) и 5-стадийная классификация ХБП (таблица 1) [1].

В октябре 2009 г. на конференции в Лондоне экспертами KDIGO было принято разделение 3 стадии ХБП на 2 подстадии — А и Б в связи с ее неоднородностью по риску СС-осложнений. Учитывая, что стандартный диализ обеспечивает умеренную по сравнению со здоровыми почками степень очистки крови от азотистых соединений (на уровне, соответствующем СКФ менее 15 мл/мин), все диализные больные относятся к 5 стадии ХБП. Для обозначения в диагнозе лечения гемо- или перитонеальным диализом к цифре 5 добавляется буква «Д» (диализ). Для трансплантированной почки, в случае нормального функционирования трансплантата, как и для нормальной, выделяют 5 стадий болезни. После цифры, отражающей стадию ХБП, добавляется буква «Т».

В 2012 г. экспертами KDIGO опубликованы новые рекомендации по диагностике, классификации и лечению ХБП, где стратификация риска ХБП осуществляется на основании СКФ и альбуминурии (таблица 1) [2].

Концепция ХБП расширяет ранее существовавшее понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, а также в ряде случаев дает право выставить диагноз, основываясь только на СКФ.

Существует 2 критерия ХБП (K/DOQI, 2006) (рисунок 1).

Для диагностики ХБП требуется минимальный набор доступных и недорогих диагностических исследований: ОАМ, БАК с определением уровня креатинина и расчетной СКФ, УЗИ почек; у пациентов с отсутствием протеинурии — тест на микроальбуминурию (МАУ). Безусловно, возможность быстрого диагностирования ХБП не отменяет необходимости верификации основного заболевания, однако позволяет выявить категорию риска для раннего назначения нефропротекции, помогает найти общий язык нефрологам, кардиологам, эндокринологам и др. специалистам в борьбе с заболеваниями почек, планировать развитие службы заместительной почечной терапии.

Таблица 1 — Прогноз ХБП в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и уровня альбуминурии

Уровень скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²), стадия хронической болезни почек (С.)			Уровень альбуминурии		
			A1	A2	A3
			нормальный или незначительно повышенный	умеренно повышенный	значительно повышенный
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
С. 1	Нормальный или высокий	≥ 90	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
С. 2	Незначительное снижение	60–89	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск

Окончание таблицы 1

Уровень скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²), стадия хронической болезни почек (С.)			Уровень альбуминурии		
			A1	A2	A3
			нормальный или незначительно повышенный	умеренно повышенный	значительно повышенный
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
С.3а	Незначительное или умеренное снижение	45–59	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
С.3б	Умеренное или значительное снижение	30–44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
С.4	Значительное снижение	15–29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
С.5	Терминальная почечная недостаточность	< 15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

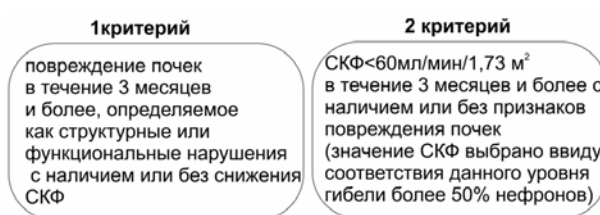


Рисунок 1 — Критерии ХБП

В нозологической структуре ХБП преобладают вторичные поражения почек (диабетическая, гипертоническая и ишемическая нефропатия). Значительная часть пациентов с ХБП — лица, страдающие хроническим гломерулонефритом, хроническим интерстициальным нефритом, хроническим пиелонефритом, поликистозной болезнью почек [3].

Методики расчета скорости клубочковой фильтрации

Расчет СКФ рекомендуется выполнять при каждом определении уровня креатинина в крови у всех пациентов с ХБП [4].

Наиболее точными в определении СКФ являются клиренсовые методы оценки фильтрационной функции — по клиренсу инулина, ⁹⁹mTc-ДТПА, радиоизотопов йода и др. Недостатки: техническая сложность, необходимость введения чужеродного вещества в кровь, высокая стоимость [3, 4].

Допустимым считается применение формул D. W. Cockcroft, M. H. Gault (1976), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (A. S. Levey и соавт., 1999).

Формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), 1976 г:

$$СКФ (мл/мин) = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times 0,85 (\text{ддл женщин})}{0,814 \times \text{креатинин сыворотки (ммкмоль/л)}}$$

Формула проста, однако полученное значение желательно стандартизировать на поверхность тела пациента. Эта формула применима при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², но переоценивает СКФ на стадиях ХБП 3–5 [4].

Формула MDRD, 1999 г:

$$СКФ(мл/мин/1,73м^2) = 32788 \times (\text{Кр., мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{Вз.})^{-0,203} \times 0,742(\text{для жен.})$$

где Кр. — креатинин сыворотки; Вз. — возраст.

Формула MDRD разрабатывалась для пациентов с выраженным снижением функции. При СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² она дает заниженные результаты.

Формула СКD-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.

Формула является наиболее универсальной и точной из всех используемых на сегодня, близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода с плазматическим клиренсом ⁹⁹mTc-ДТПА [5].

Нужный вариант выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента (таблица 2).

Таблица 2 — Формула СКD-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/дл	Формула
Негроидная	Жен.	≤ 0,7	167 × (0,993) ^{возраст} × (креатинин/0,7) ^{-0,328}
Негроидная	Жен.	> 0,7	167 × (0,993) ^{возраст} × (креатинин/0,7) ^{-1,210}
Негроидная	Муж.	≤ 0,9	167 × (0,993) ^{возраст} × (креатинин/0,9) ^{-0,412}

Окончание таблицы 2

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/дл	Формула
Негроидная	Муж.	> 0,9	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Азиаты	Жен.	$\leq 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Жен.	> 0,7	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Муж.	$\leq 0,9$	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Муж.	> 0,9	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Белые и остальные	Жен.	$\leq 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Жен.	> 0,7	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Муж.	$\leq 0,9$	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Муж.	> 0,9	$167 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,210}$

Снижение СКФ и увеличение риска ССЗ также можно выявить на основании повышенного уровня цистатина С сыворотки [2].

Кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения

К концу XX столетия накопились научные данные, позволившие значительно расширить представление о взаимосвязи ренальной и кардиальной патологии.

Одним из первых был установлен факт, что более 50 % летальных исходов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию, обусловлено СС причинами [6, 7].

Особенно показателен этот факт на примере популяции молодых пациентов с ТПН, у которых уровень смертности от ССЗ в 300 раз выше, чем в контрольной группе того же возраста с нормальной функцией почек [8].

Несколько позднее выяснилось, что у лиц с СС-патологией даже умеренная гиперкреатининемия или небольшое снижение СКФ ассоциируется с увеличением СС и общей смертности [9–11]. В конце 90-х гг. стали известны результаты крупных многоцентровых исследований, проведенных у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (SOLVD, DIG, CIBIS-2, CHARM) или у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (SAVE, VAZIAN), в которых изучалась эффективность различных фармакологических препаратов, в том числе ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). В ходе исследований выяснилось, что среди пациентов с ССЗ, не имеющих предшествующей патологии почек, отмечается очень высокий исходный уровень лиц со сниженной СКФ [7].

СС0-риск возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин превышает таковой при сохранной функции почек в 5,5 раза. Значительное количество пациентов с ХБП умирает вследствие СС-осложнений еще до ТПН [12]. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) без каких-либо СС-осложнений умеренное снижение СКФ со-

провождается удвоением риска кардиальной смерти. Международные рекомендации, посвященные АГ, безоговорочно признают МАУ и снижение СКФ одними из основных факторов риска прогрессирования СС-патологии [13, 14].

У пациентов с ХСН СКФ является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA [10].

Кроме того, выяснилось, что в общей популяции населения в возрасте 45–74 лет снижение СКФ ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска ОИМ, общей и СС-смертности [15].

Также на сегодняшний день накопилось много литературных данных, посвященных роли протеинурии, МАУ в прогрессировании патологии почек и ССС [16, 17]. В работе J. P. Fogman и В. M. Brenner проанализированы результаты ряда крупных популяционных исследований (HOPE, LIFE, PREVEND), отмечена четкая связь неблагоприятных СС-событий с нарастанием концентрации альбумина в моче, повышением соотношения альбумин/креатинин в моче, начиная с МАУ «низких степеней» [7, 16]. В сущности, распространенность альбуминурии как микро, так и макро, увеличивается при падении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [18]. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая, в свою очередь, является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза [19].

Широко проводятся научные исследования, изучающие место ИБС в структуре ССЗ и особенности ее течения у пациентов с ХБП [20, 21]. Так, в проспективном исследовании В. А. Добронравова и соавт. (2002–2009 гг.) был проведен детальный долгосрочный клинический анализ течения ишемии миокарда (ИМ) у 119 пациентов на гемодиализе. На момент включения в исследование клинические признаки ИМ были выявлены у 60 (50,4 %) больных, из них типичная стенокардия — у 52 %, безболевая ИМ — у 23 % (распространенность

безболевого ИМ оказалась даже больше, чем у больных СД и, вероятно, объясняется наличием нейропатии на фоне персистирования уремии, а также поражением интрамиокардиальных артерий), смешанная форма — у 25 %. Среди 66 из 119 пациентов, у которых произошли СС-события, смертность составила 59 %, суммарная доля больных с теми или иными формами ИМ — 86 %, прогрессирование ИМ отмечено у 82 %. У 35 % последних клинические признаки коронарной недостаточности появились впервые за время наблюдения. Неожиданным результатом работы также явилось обнаружение ассоциации более высоких значений тропонина Т (ТnТ) с наличием признаков ИМ на момент включения пациентов в исследование. Поскольку случаи острого коронарного синдрома у пациентов были полностью исключены в начале проспективного наблюдения, авторы предположили, что этот маркер отражает развитие более глубокого хронического повреждения миокардиоцитов, вызываемого ИМ у диализных пациентов. Данный показатель также являлся независимым предиктором смерти от ССЗ: при ТnТ > 0,05 нг/мл относительный риск кардиальной смерти увеличивался в 5 раз. Также в работе была показана связь между снижением ДАД в первые последиализные сутки, более высоким уровнем гомоцистеина плазмы и прогрессированием ИМ. Учитывая полученные данные, авторы указывают на необходимость тщательного обследования пациентов на наличие ИМ в начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) или при ее планиро-

вании. Тем более, что дебют или прогрессирование ИБС характерны для раннего периода после начала гемодиализа [21].

Также проведен ряд исследований по частоте клапанного кальциноза у пациентов с ХБП: кальциноз клапанов сердца среди пациентов на диализе встречается у 20–78 %, а кальциноз фиброзного кольца МК — у 31–46 %.

По данным М. М. Волкова и соавт., на додиализном этапе ХБП кальцинация клапанов была выявлена у 22,1 % пациентов. Таким образом, частота клапанного кальциноза нарастает по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума в диализной популяции [22, 23].

Анализ гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с ХБП показал, что распространенность ГЛЖ у пациентов с CrCl > 30 мл/мин составляет 16 %, а у пациентов с CrCl < 30 мл/мин — 38 % [24]. Таким образом, ГЛЖ распространена у пациентов с почечной дисфункцией еще на додиализном этапе и коррелирует со степенью дисфункции почек. В исследовании LIFE продемонстрировано, что связь ГЛЖ с экскрецией альбумина не зависит от возраста, АД, СД, расы, уровня креатинина сыворотки или курения [25].

Также ХБП ассоциирована с повышенным риском фибрилляции предсердий [26], увеличением частоты и тяжести митральной регургитации у пациентов с ХСН [27].

Патогенетические аспекты взаимодействия между почками и ССС

Взаимоотношения между сердцем и почками осуществляются на множественных уровнях (рисунок 2).



Рисунок 2 — Общие патогенетические звенья в генезе почечной и сердечно-сосудистой патологии

Механизм, посредством которого активируется РААС, частично зависит от адаптации к потере функционирующих клубочков, приводящей к изменению почечной гемодинамики. Понимание роли активации симпатической нервной системы у пациентов с ХБП стало более полным после открытия реналазы — нового регулятора функции сердца и АД, продуцируемого почками.

Поскольку ССЗ также ведут к снижению функции почек, их связь с ХБП представляется последовательной и двусторонней. Далеко зашедшие стадии ССЗ способствуют развитию

ХБП и, таким образом, взаимосвязь между ХБП и ССЗ приобретает характер порочного круга.

Важная роль в формировании поражений почек принадлежит эссенциальной АГ [28]. При любом повышении АД выше оптимального происходит увеличение клубочкового давления, что приводит к механическому повреждению клубочковых капилляров и мезангиальных клеток и активации восстановительных реакций, опосредованных ангиотензином II и цитокинами. Повторные повреждения и восстановления приводят к гломерулосклерозу.

Взаимозависимость патологических процессов со стороны ССС и почек определяет кардиоренальные взаимоотношения, как непрерывную цепь событий, составляющих порочный круг — кардиоренальный континуум [19, 29]. Данная концепция обращает внимание врачей на тот факт, что почка не просто «орган-мишень» при СС-патологии, как это было принято считать ранее (концепция СС-континуума), а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий за счет биохимических сдвигов в организме, обусловленных нарушением неэскреторных функций почек, которые ассоциируются с нетрадиционными факторами риска развития СС-патологии (такими как ане-

мия, хроническое воспаление, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина и других уремических токсинов, оксидативный стресс, активация РААС, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса и др.) [4, 19].

Также в литературных источниках встречается понятие «кардиоренальный синдром», в рамках которого взаимодействие между ХБП и патологией ССС является лишь частным проявлением. Кардиоренальный синдром (КРС) — патофизиологическое состояние, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого. С. Ronco и соавт. выделяют 5 типов кардиоренального синдрома [30, 31] (рисунок 3).

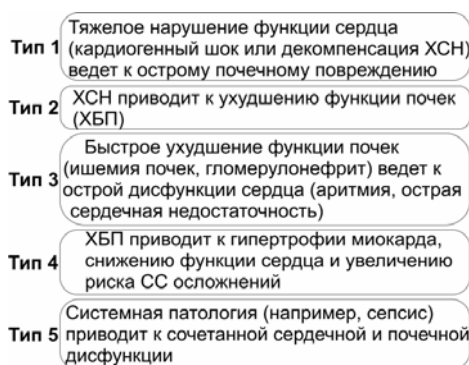


Рисунок 3 — Типы кардиоренального синдрома

Кардиопротективная терапия пациентов с ХБП

Основные факторы риска развития и прогрессирования ХБП приведены на рисунке 4 [4]. Таким образом, факторы риска развития ХБП во многом совпадают с факторами риска ССЗ, а значит, также совпадают основные направления нефро- и карди-

опротекции: нормализация АД, снижение или обратное развитие альбуминурии, коррекция нарушений углеводного обмена, коррекция анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, низкосолевая диета, борьба с ожирением и курением, а также предупреждение острого снижения функции почек и борьба с гиперкалиемией [28].



Рисунок 4 — Факторы риска ХБП

Целевыми уровнями АД у пациентов с ХБП следует считать: САД — 120–139 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.; для лиц с СД или протеинурией > 1,0 г/сутки целевой уровень САД — 120–129 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст.

Кардиопротекторное действие антигипертензивной терапии сохраняется только при снижении САД примерно до уровня 120 мм рт. ст., а при дальнейшем снижении возрастает смертность от СС-причин. Руководство KDIGO 2012 г.

делает акцент на применение индивидуального подхода к выбору целевого АД и стратегий по его достижению, учитывая возраст больного, сопутствующие СС и др. заболевания. Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов; к препаратам 1-й линии относят ингибиторы АПФ или АРА II, если их применение не противопоказано. Основной задачей назначения препаратов, блокирующих РААС, является снижение как АД, так и протеинурии. С антипротеинурической целью они могут применяться у пациентов с нормотонией. Эффективность ингибиторов АПФ и АРА II в качестве нефро- и кардиопротекции была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях (RENAAL, IDNT, MICRO-HOPE, IRMA-2, PEACE и др.) [32, 33].

Коррекция дислипидемии у пациентов с ХБП проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза. Препараты группы статинов обладают целым рядом дополнительных свойств: умеренным антипротеинурическим эффектом, способностью подавлять выработку профиброгенных факторов, уменьшать системное воспаление [3].

В последние годы установлено, что анемия не только является одним из проявлений ХБП и тесно связана с развитием ГЛЖ, ремоделированием сосудистой стенки и повышенным риском СС-осложнений, но также сопровождается ускоренным прогрессированием почечной недостаточности (по-видимому, вследствие гипоксии ткани почек и усугубления нарушений почечной гемодинамики, развития фиброза). При назначении эритропоэстимулирующих препаратов для лечения анемии у пациентов с кардиальной патологией, учитывая результаты исследований CREATE, TREAT и CHOIR, не рекомендуется стремиться к значениям гемоглобина ≥ 120 г/л по соображениям СС-безопасности [4].

Уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, снижение всасывания кальция и увеличение продукции паратиреоидного гормона окологщитовидными железами. Гиперфосфатемия и гиперкальциемия приводят к кальцификации сосудов, миокарда и сердечных клапанов. Имеется прямая взаимосвязь между выраженностью гиперфосфатемии и степенью ГЛЖ. Современная терапия гиперфосфатемии при ХБП включает низкофосфорную диету и применение фосфат-биндеров, предпочтительно не содержащих кальция (наиболее известный из этой группы — севеламер гидрохлорид, обладающий высоким индексом связывания фосфатов).

Кальцимитетики являются принципиально новым лекарственным средством лечения вто-

ричного гиперпаратиреоза (ВГПТ), наиболее распространен из этой группы препарат «Цинакальцет», который в мире применяется для лечения ВГПТ у диализных пациентов с 2003 г.

Важным в предотвращении прогрессирования ХБП является соблюдение малобелковой диеты с применением препаратов незаменимых аминокислот и кетокислот (препарат «Кетостерил» и др.). Кетокислоты представляют собой кетоаналоги аминокислот без содержания азота, которые в организме человека трансаминируются в соответствующую аминокислоту. Их использование улучшает азотистый баланс при более низком потреблении азота, удовлетворяет потребность в незаменимых аминокислотах [4].

Выводы и практические рекомендации

Таким образом, ХБП — понятие надзологическое и в то же время не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почках. Между ХБП и ССЗ существует тесная патофизиологическая взаимосвязь, прослеживается общность многих факторов риска развития и прогрессирования заболеваний. Внедрение концепции ХБП в практику здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению СС и общей смертности, увеличению продолжительности жизни населения. Скрининг ХБП должен занять важное место в структуре профилактики как почечной, так и сердечной патологии, а совершенствование мер нефропротекции приведет также к снижению СС-смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification // *Am. J. of Kidney Diseases*. — 2002. — Vol. 39. — P. 2.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Garabed Eknoyan [et al.] // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 1–150.
3. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: метод. руководство для врачей / Е. М. Шилов [и др.]. — Коломна: Инлайт, 2010. — 108 с.
4. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / А. В. Смирнов [и др.] // *Клиническая нефрология*. — 2012. — № 4. — С. 1–43.
5. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек / Р. Т. Науэль [и др.] // *Нефрология*. — 2011. — Т. 15, № 1. — С. 105–110.
6. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis / A. Lindner [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 1974. — Vol. 290. — P. 697–701.
7. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А. В. Смирнов [и др.] // *Нефрология*. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 7–17.
8. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffman [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116, № 1. — P. 85–97.
9. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes: the HOPE randomized trial / JFE Mann [et al.] // *Ann Int Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 629–636.
10. Mild renalinsufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study/RM Henry [et al.] // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1402–1407.

11. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery / J. R. Brown [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1139–1143.
12. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency / L. Gruber [et al.] // *Am J Cardiol*. — 2002. — Vol. 89. — P. 54–57.
13. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia // *J. Hypertens*. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
14. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli [et al.] // *J. Am. Soc Nephrol*. — 2006. — Vol. 17. — P. 2034–2047.
15. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction / C. Meisinger [et al.] // *Eur. Heart J*. — 2006. — Vol. 27. — P. 1245–1250.
16. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee / J. P. Forman [et al.] // *Kidney Int*. — 2006. — Vol. 69. — P. 22–28.
17. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold / J. Redon [et al.] // *J. Hypertens*. — 2002. — Vol. 20. — P. 353–355.
18. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease / P. A. Sarafidis [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. — 2006. — Vol. 21. — P. 2366–2374.
19. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов // *Нефрология*. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 7–15.
20. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients / C. Sanchez-Perales [et al.] // *Nefrologia*. — 2012. — Vol. 32. — P. 597–604.
21. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе / В. А. Добронравов [и др.] // *Нефрология*. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 49–59.
22. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе / В. Ю. Шило [и др.] // *Нефрология и диализ*. — 2003. — Т. 5 [прил. 1]. — С. 58–66.
23. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек / М. М. Волков [и др.] // *Нефрология*. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 47–54.
24. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure / B. Tucker [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. — 1997. — Vol. 12. — P. 724–728.
25. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study / K. Wachtell [et al.] // *J. Hypertens*. — 2002. — Vol. 20. — P. 405–412.
26. Chronic Kidney Disease is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation / A. Alonso [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 2946–2953.
27. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А. М. Шутов // *Нефрология*. — 2008. — Т. 12. — С. 19–23.
28. Determinants of cardiovascular damage progression in normotensive and never-treated hypertensive subjects / P. Fester [et al.] // *Kidney Int*. — 2005. — Vol. 67. — P. 1974–1979.
29. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж. А. Гарсия-Донаире [и др.] // *Нефрология*. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 11–19.
30. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А. М. Шутов [и др.] // *Нефрология*. — 2009. — Т. 13, № 4. — С. 59–63.
31. Cardio-renal syndromes / C. Ronco [et al.] // *Eur Heart J*. — 2010. — Vol. 31. — P. 703–711.
32. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis [et al.] // *NEJM*. — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.

Поступила 24.06.2013

УДК 616.716.85-099:616.8

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА: ЭТИОЛОГИЯ И ПОЛОЖЕНИЕ В СТРУКТУРЕ НЕЙРОСТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (обзор литературы)

К. В. Вилькицкая

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Цель работы — на основании данных специальной литературы определить основные этиологические факторы повреждения третьей ветви тройничного нерва и систематизировать данные о распространенности токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва. Нейростоматологические заболевания в 53,6 % наблюдений являются ятрогенными. В структуре осложнений при эндодонтическом лечении выведение пломбировочного материала за верхушку зуба определяется в 13,8 % и может сопровождаться развитием парестезии в 35,3 % наблюдений. Группу риска составляют женщины, у которых проводится эндодонтическое лечение моляров и премоляров нижней челюсти.

Ключевые слова: токсическое повреждение, нижний альвеолярный нерв, распространенность.

TOXIC DAMAGE OF THE INFERIOR ALVEOLAR NERVE: ETIOLOGY AND POSITION IN NEUROSTOMATOLOGICAL INCIDENCE (literature review)

K. V. Vilkitskaya

Belarusian State Medical University, Minsk

The purpose of the study is to determine the main etiological factors of damage of the third branch of the trigeminal nerve and to systematize the data on the prevalence of toxic damage of the inferior alveolar nerve based on the specialized medical literature. Neurostomatological diseases are iatrogenic in 53,6 % of the studied cases. Filling material was found outside the tooth top in 13,8 % cases and considered as a complication after the endodontic treatment. It could provoke paresthesia in 35,3 % cases. The «risk group» consisted of women after endodontic treatment of molars and premolars of the lower jaw.

Key words: toxic injury, inferior alveolar nerve, prevalence.

Введение

В настоящее время число пациентов с одонтогенными заболеваниями неуклонно растет, а эти болезни занимают одну из основных позиций в структуре патологических процессов челюстно-лицевой области. В то же время болезни периферических ветвей тройничного нерва диагностируются у 35 % взрослого населения. При этом ведущими в структуре заболеваний черепно-мозговых нервов одонтогенного генеза являются поражения системы *n. trigeminus* — 77,1 %, которые констатируются в 87,6 % наблюдений [1].

Цель

На основании аналитического изучения специальной литературы определить основные этиологические факторы повреждения третьей ветви тройничного нерва и систематизировать данные о распространенности токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва.

Материалы и методы

Аналізу были подвергнуты доступные источники специальной информации как отечественные, так и изданные в СНГ и дальнем зарубежье за период с 1975 по 2013 гг.

Результаты и обсуждение

Нижний альвеолярный нерв — периферическая чувствительная ветвь нижнечелюстного нерва, который является третьей ветвью *n. trigeminus*. Для тройничного нерва наиболее характерно развитие поражения тригеминальной системы, характеризующееся изменениями интерстиция, миелиновой оболочки и осевых цилиндров волокон, проявляющиеся симптомами выпадения и (или) раздражения в зоне иннервации основных ветвей [2].

Патогенез одонтогенных поражений тройничного нерва сложен, содержит ряд противоречий и вопросов, не имеющих однозначной трактовки. Тот факт, что симптомокомплекс повреждения, в котором, как правило, ведущим являются нарушения чувствительности и (или) боль, ограничивается веточками тройничного нерва, иннервирующими области, в большинстве наблюдений совпадающими с зонами локализации патологического очага, позволяет предположить, что поражение *n. trigeminus* является результатом воздействия этиологического фактора не только на концевые отделы (периферические участки) нерва, но и что в патологический процесс включаются центральные структуры мозга. Причем данную ситуацию следует расценивать как вторичное поражение [3].

По данным В. Е. Гречко, М. Н. Пузина, А. В. Степанченко (1988), невриты нижнего альвеолярного нерва констатируются у 15 % пациентов с периферическим травматическим повреждением *n. trigeminus* [4] и развиваются при инфекционных заболеваниях, диффузном остеомиелите, травматических переломах нижней челюсти и как ятрогенные повреждения в

результате стоматологических вмешательств: при выполнении проводниковой анестезии, выведении пломбировочного материала за пределы апекса корня зуба в процессе эндодонтического лечения премоляров и моляров нижней челюсти, удалении нижних третьих моляров [5]. Это объясняется, во-первых, анатомо-топографическими особенностями нижней челюсти, что обуславливает частую ее травматизацию [6]. Ситуацию усугубляет то, что данная кость в области моляров имеет пористую структуру (является губчатой), а кортикальная пластинка отсутствует и, следовательно, не обеспечивает необходимую защиту нервного ствола от повреждений. Кроме того, расстояние от нижнего альвеолярного нерва до верхушек корней второго и третьего моляров составляет менее 1 мм [7]. Во-вторых, значительная распространенность аномалий и деформаций зубочелюстной системы в сформированном прикусе, требующих хирургической коррекции, также может являться причиной участвующих травм *n. alveolaris inferior* [8, 9]. В-третьих, нарушение техники эндодонтического лечения зубов [10] и погрешности при выполнении местной анестезии могут рассматриваться как причина, в результате которой нервный ствол подвергается токсическому воздействию лекарственными средствами [11]. При этом авторами рассматриваются только причины, под воздействием которых возможно развитие повреждения третьей ветви тройничного нерва, и отсутствует систематизация механизмов данных патологических процессов (этиологических факторов).

Специализированная помощь, оказываемая врачами-стоматологами, является наиболее востребованной населением [12], а стоматологические заболевания занимают второе место в структуре обращаемости в учреждения здравоохранения и третье — в структуре общей заболеваемости [13]. Причем обращаемость населения Республики Беларусь в учреждения здравоохранения стоматологического профиля по поводу пульпита и апикального периодонтита составляет более 40 % от общего числа визитов к специалистам указанного профиля [14, 15]. Особого внимания заслуживает тот факт, что нейростоматологические заболевания в 53,6 % наблюдений являются ятрогенными [16].

В настоящее время констатируется увеличение частоты развития парестезии после проведения стоматологических и хирургических манипуляций [17]. Эпидемиологическое исследование выявило, что применение 4 % растворов местных анестетиков чаще вызывают развитие нарушений чувствительности [18]. Согласно данным М. А. Porgel (2012), повреждение нижнего альвеолярного нерва при проведении местной анестезии лидокаином констатировали в 25 % наблюдений, артикаином —

в 33 % и прилокаином — в 34 % соответственно [19]. Причем язычный нерв вовлекается в патологический процесс чаще, чем *n. alveolaris inferior*. Кроме того, известно, что при данном виде повреждения не происходит спонтанного восстановления нейросенсорной и вкусовой чувствительности, что свидетельствует не о механической травме нервного ствола, а о химическом токсическом воздействии местного анестетика [20].

D. W. Nitzan, A. Stabholz, B. Azaz (1983) указывают, что повреждение нижнего альвеолярного нерва при эндодонтическом лечении может произойти при механической травме, токсическом воздействии или сочетании указанных факторов [21]. При этом возможны следующие механизмы: непосредственная травматизация нерва инструментом (риммером, файлом, спредером), компрессия нервного ствола гематомой или пломбировочным материалом, химическое воздействие компонентов растворов, используемых для ирригации, а также силеров, применяемых для obturации корневых каналов (в частности, эндометазона) [22, 23]. Кроме того, повреждение нерва может быть вызвано локальным инфицированием тканей продуктами распада при случайном введении корневого герметика в нижнечелюстной канал [24]. Таким образом, возможно выделение следующих этиологических факторов: инфекционный, токсический и травматический (компрессионно-ишемический). Однако авторы не учитывают вариант механической травматизации, при которой происходит полное нарушение непрерывности нервного ствола.

Одним из наиболее тяжелых осложнений, развивающихся при несоблюдении техники проведения эндодонтического лечения, является выведение материала, предназначенного для obturации корневого канала, в прилежащие анатомические образования (в верхнечелюстную пазуху и нижнечелюстной канал) [25]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что большинство пломбировочных материалов, используемых при эндодонтическом лечении, предназначены только для obturации корневых каналов и не должны выводиться в периодонт, костную ткань, а также в полость гранулты, кистогранулемы, кисты [26, 27].

По данным P. Libersa, M. Savignat, A. Tonnel (2007), ретроспективный анализ обращений пациентов за 10-летний период по поводу временных или постоянных нейросенсорных нарушений нижнего альвеолярного нерва после стоматологических манипуляций выявил стойкие повреждения у 19,6 %. При этом парестезия, развившаяся в результате эндодонтического лечения, была констатирована в 35,3 % наблюдений [28]. Однако повреждение нижнего альвеолярного нерва клинически может проявляться не только изменением чувствительно-

сти в определенной области, но и развитием болевого синдрома, что не в полной мере отражено в источниках специальной информации.

В структуре наиболее частых ошибок и осложнений при эндодонтическом лечении выведение пломбировочного материала за верхушку зуба определяется в 13,8 %. При лечении однокорневых зубов подобные осложнения отмечаются в 37 %, а при лечении многокорневых зубов — в 63 % [29, 30]. В специальной литературе имеется информация о том, что переполненные пломбировочным материалом корневые каналы в области моляров и премоляров нижней челюсти могут стать причиной перманентного повреждения *n. alveolaris inferior*, которое обусловлено как механическим, так и химическим его влиянием [31]. По сообщению С. В. Сирак, И. А. Шаповаловой, И. А. Копыловой (2009), группу риска составляют женщины, у которых наиболее часто проводится эндодонтическое лечение моляров и премоляров нижней челюсти, так как у них расстояние от верхушек корней первого и второго моляра до нижнечелюстного канала в 0,5–2,5 раза меньше, чем у мужчин [25]. По данным М. С. Иванова (2005), в результате эндодонтического лечения первого моляра травматические невриты наблюдаются в 29,4 %, второго — в 41,1 %, третьего — в 23,5 %, при лечении второго премоляра — в 5,8 % [32]. При этом не учитывается локализация выведенного за пределы верхушки корня зуба пломбировочного материала в костную ткань нижней челюсти относительно расположения нижнечелюстного канала и ментального отверстия.

Заключение

Несмотря на значительное внимание, уделяемое рассматриваемому вопросу, до настоящего времени в доступной специальной литературе отсутствуют сведения о распространенности токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва, а также не систематизированы сведения об этиологических факторах, под воздействием которых развивается травматическое токсическое повреждение *n. alveolaris inferior*. Это указывает на необходимость проведения исследований в указанном направлении для восполнения существующих пробелов и разработки новых наиболее эффективных комплексов реабилитационных мероприятий, позволяющих снизить распространенность рассматриваемой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. К вопросу об этиологии невралгии тройничного нерва (обзор) / С. Л. Боднева [и др.] // Практическая неврология и нейрореабилитация. — 2010. — № 1. — С. 44–45.
2. Пузин, М. Н. Нейростоматологические заболевания / М. Н. Пузин. — М.: Медицина, 1997. — 368 с.
3. Kornmann, F. Предупреждение повреждений нижней челюсти в результате избыточного заполнения корневого канала пломбировочным материалом / F. Kornmann, D. Haessler // Квинтессенция. — 2002. — № 5–6. — С. 41–44.

4. Гречко, В. Е. Одонтогенные поражения системы тройничного нерва / В. Е. Гречко, М. Н. Пузин, А. В. Степанченко. — М., 1988. — 108 с.
5. Гречко, В. Е. Неотложная помощь в нейростоматологии / В. Е. Гречко. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
6. Бернадский, Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-лицевой области / Ю. И. Бернадский. — М.: Медицинская литература, 1999. — 456 с.
7. Labiomandibularparesthesia caused by endodontic treatment: an anatomic and clinical study / F. Tilotta-Yasukawa [et al.] // Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral Radiol. Endod. — 2006. — Vol. 102, № 4. — P. 47–59.
8. Сукачев, В. А. О хирургическом лечении аномалий прикуса у взрослых / В. А. Сукачев, Н. П. Грицай // Материалы воен.-мед. конф., посвящ. 30-летию Победы советского народа в Великой Отечественной войне. — М., 1975. — С. 72–75.
9. Mandibular movement and frontal craniofacial morphology in orthognatic surgery patients with mandibular deviation and protrusion / Y. Oguri [et al.] // J. Oral Rehabil. — 2003. — Vol. 30, № 4. — P. 392–400.
10. Роудз, Д. С. Повторное эндодонтическое лечение / Д. С. Роудз. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 216 с.
11. Nauman, C. H. Biocompatibility of stomatological materials applied in the modern endodontic treatment: literature review. Part II. Materials for foot canal filling / C. H. Naumann, R. M. Love // Inter. Endodontic Journal. — 2003. — Vol. 36, № 3. — P. 147–160.
12. Оценка деятельности стоматологических организаций государственной и частной системы здравоохранения / Л. Н. Трусова [и др.] // Институт стоматологии. — 2012. — № 3. — С. 14–16.
13. Мониторинг данных оказания стоматологической помощи в ведомственных поликлиниках / О. Н. Иванченко [и др.] // Рос. стом. журн. — 2012. — № 5. — С. 43–45.
14. Латышева, С. В. Современные пломбировочные материалы для obturации корневых каналов зубов / С. В. Латышева, О. И. Абаимова, С. Н. Храченко // Стоматологический журнал. — 2001. — № 4. — С. 7–9.
15. Чистякова, Г. Г. Оценка герметичности заполнения корневых каналов по данным сканирующей электронной микроскопии / Г. Г. Чистякова // Стоматологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 16–23.
16. Ибрагимова, Р. С. Ошибки и осложнения в стоматологической практике, ведущие к нейростоматологическим заболеваниям / Р. С. Ибрагимова // Стоматология. — 2005. — № 4. — С. 13–15.
17. Moore, P. A. Paresthesias in dentistry / P. A. Moore, D. A. Haas // Dent. Clin. North. Am. — 2010. — Vol. 54, № 4. — P. 715–730.
18. Haas, D. A. Articaine and paresthesia: epidemiological studies / D. A. Haas // J. Am. Coll. Dent. — 2006. — Vol. 73, № 3. — P. 5–10.
19. Porgel, M. A. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks: a current update / M. A. Porgel // J. Calif. Dent. Assoc. — 2012. — Vol. 40, № 10. — P. 795–797.
20. Hillerup, S. Nerve injury caused by mandibular block analgesia / S. Hillerup, R. Jensen // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. — 2006. — Vol. 35, № 5. — P. 437–443.
21. Nitzan, D. W. Concepts of accidental overfilling and over instrumentation in the mandibular canal during root canal treatment / D. W. Nitzan, A. Stabholz, B. Azaz // J. Endod. — 1983. — Vol. 9. — P. 81–85.
22. Mandibular nerve paresthesia caused by endodontic treatment / M. M. Gallas-Torreira [et al.] // Med. Oral. — 2003. — Vol. 8, № 4. — P. 299–303.
23. Juodzbaly, G. Inferior alveolar nerve injury associated with implant surgery / G. Juodzbaly // Abstract book 8th Congress of Baltic association for Maxillofacial and Plastic Surgery, 2013. — P. 14–16.
24. Sonat, B. Periapical tissue reaction to root filling with Sealapex / B. Sonat, D. Dalat, O. Gunhan // Int. Endod. J. — 1990. — Vol. 23. — P. 46–52.
25. Сирак, С. В. Осложнения, возникающие на этапе пломбирования корневых каналов зубов, их прогнозирование и профилактика / С. В. Сирак, И. А. Шаповалова, И. А. Копылова // Эндодонтия today. — 2009. — № 1. — С. 23–25.
26. Боровский, Е. В. Клиническая эндодонтия / Е. В. Боровский. — М., 1999. — 175 с.
27. Горева, Л. А. Постобтурационная боль при эндодонтическом лечении / Л. А. Горева, А. Ж. Петрикас // Стоматология. — 2004. — Т. 83, № 2. — С. 14–16.
28. Libersa, P. Neurosensory disturbances of the inferior alveolar nerve: a retrospective study of complaints in a 10-year period / P. Libersa, M. Savignat, A. Tonnel // J. Oral Maxillofac. Surg. — 2007. — Vol. 65, № 8. — P. 1486–1489.
29. Жохова, Н. С. Стратегические и тактические ошибки врача-стоматолога / Н. С. Жохова, В. И. Полуев, И. М. Макеева // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. — М., 2000. — С. 48–49.
30. Пломбирование корневых каналов. Обзор пломбировочных материалов / A. Brune [et al.] // Новое в стоматологии. — 2006. — № 7. — С. 50–60.
31. Иванов, М. С. Основные причины травматического неврита нижнего альвеолярного нерва после стоматологических вмешательств / М. С. Иванов // Мат. респ. конф. «Медицинская наука молодых ученых»: сб. науч. работ. — Минск: БЕЛМАПО, 2005. — С. 122–124.
32. Гречко, В. Е. Особенности клинических проявлений и течение одонтогенных поражений тройничного нерва / В. Е. Гречко, М. Н. Пузин // Стоматология. — 1982. — Т. 61, № 2. — С. 39–40.

Поступила 31.05.2013

УДК 616.12-005.4-055.2

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЖЕНЩИН: РИСКИ И ШАНСЫ (обзор литературы)

А. С. Барбарович, Д. П. Саливончик

Гомельский государственный медицинский университет

Традиционный взгляд на сердечно-сосудистую патологию как прерогативу мужской части населения планеты себя не оправдал. В женской популяции сердечно-сосудистые заболевания также являются главной причиной, формирующей смертность, но факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин и женщин существенно различаются. В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии, в основном ишемической болезни сердца у женщин.

Ключевые слова: кардиометаболический риск, ишемическая болезнь сердца.

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN WOMEN: RISKS AND CHANCES (literature review)

A. S. Barbarovich, D. P. Salivonchik

Gomel State Medical University

The traditional view on cardiovascular pathology being the prerogative of the male population of the planet has not justified itself. Cardiovascular diseases also are the main cause of death in the female popu-

lation, but the risk factors for cardiovascular pathology in men and women essentially differ. The review covers the basic pathogenetic mechanisms of development of cardiovascular pathology, basically, ischemic disease of heart in women.

Key words: cardiometabolic risk, ischemic heart disease.

Введение

Высокая распространенность болезней системы кровообращения среди населения, большая длительность и рецидивирующее течение заболевания, сочетанность и множественность патологии, неоднократное и длительное стационарное лечение обуславливают необходимость проведения реабилитации пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) на стационарном, амбулаторно-поликлиническом и санаторном этапах медицинской реабилитации [1].

Цель

Проведение углубленного анализа литературных данных, опубликованных в отечественных и зарубежных источниках, посвященных проблеме гендерных различий развития ИБС.

Гендерные отличия включают практически все основные факторы риска ССЗ. Так, если риск ИБС имеет очевидную корреляцию с пониженными и повышенными уровнями липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) соответственно у обоих полов, то концентрация триглицеридов прямо связана с кардиоваскулярным риском только у женщин. Впрочем, дислипидемия не относится к числу главных факторов женского кардиоваскулярного риска, уступая первенство артериальной гипертензии (АГ) и сахарному диабету (СД) [1].

Инфаркт миокарда (ИМ) у женщин развивается на 10–15 лет позже, чем у мужчин, что длительное время связывали с кардиопротективным действием женских половых гормонов [2]. К сожалению, в последние годы наблюдается рост частоты этого заболевания у женщин, в том числе фертильного возраста. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания, в частности, ИМ являются причиной смерти 45 % мужчин и 55 % женщин [2]. Кроме того, неспецифичная симптоматика ишемической болезни сердца (ИБС) приводит к трудностям в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [3].

Доказанные в настоящее время способы реперфузии миокарда при развитии ИМ, в частности, чрескожные коронарные вмешательства со стентированием, по мнению многих авторов, реже используются у женщин, чем у мужчин. Так, при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) женщинам реже, чем мужчинам проводится тромболитическая терапия, коронарография, аорто-коронарное шунтирование, редко выполняются интервенционные методы лечения [3]. В настоящее время в пе-

риод активного внедрения методов интервенционной кардиологии в лечение пациентов с ОКС остается открытым вопрос о сравнительной эффективности используемого подхода у женщин и мужчин как в ближайший, так и в отдаленный периоды наблюдения [3]. Имеющиеся в настоящее время исследования, касающиеся проблемы рестенозов коронарных артерий, тромбозов стентов и других закономерных осложнений, обсуждаются для общей популяции пациентов, и лишь единичные исследования рассматривают данную проблему с позиции тендерных различий.

Следует признать, что гендерные отличия относятся в основном к значимости того или иного фактора в риске сердечно-сосудистой патологии, тогда как качественная их характеристика не различается, а общий кластер, обозначаемый понятием «метаболический синдром» (МС), един для женщин, и для мужчин [3].

МС включает группу сердечно-сосудистых факторов риска и таких метаболических нарушений, как повышение артериального давления (АД), центральное ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и резистентность к инсулину. Согласно консенсусу International Diabetes Federation (IDF), наличие МС повышает риск СД типа 2 (СД 2) в 5, а смерти от ССЗ — в 3 раза [4]. Независимым фактором риска в рамках симптомов МС является ожирение. Так, повышение массы тела на 11–20 кг увеличивает риск ишемического инсульта в 1,7–2,5 раза [4].

После менопаузы у женщин отмечается тенденция к появлению разных симптомов МС, в первую очередь прибавки массы тела. При этом повышается количество не подкожного, а висцерального жира и развивается висцеральное ожирение с клиническим проявлением в виде увеличения окружности талии. Этот фенотип ассоциирован с инсулинорезистентностью, накоплением атерогенных липидов, гипертензией, нарушенной толерантностью к глюкозе и ведет к развитию СД 2 и увеличению сердечно-сосудистого риска именно у женщин [4]. Европейское эпидемиологическое исследование The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) продемонстрировало, что сочетание АГ и СД повышает риск смертности у женщин значительно больше, чем у мужчин [5].

Уровни систолического и диастолического АД (САД, ДАД) имеют сильную положитель-

ную корреляцию с исходами ССЗ, при этом у существенной части женщин в постменопаузе регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю [6]. Частота АГ увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, однако и здесь прослеживаются четкие половые различия: у женщин АГ, особенно систолическая, развивается более быстрыми темпами и зависит от наличия либо отсутствия менструаций [5]. Гипертензия у женщин в возрасте 65–74 года встречается в 3 раза чаще, чем в возрасте от 45 до 54 лет. В исследовании Women's Health Initiative (WHI) исходная АГ в постменопаузе при использовании антигипертензивных препаратов (САД \geq 140 мм рт. ст., ДАД \geq 90 мм рт. ст.) была выявлена у 37,8 % участниц. Установлено, что увеличение индекса массы тела коррелирует с повышением АД, особенно САД, чаще у женщин, чем у мужчин. Этот факт имеет большое клиническое значение, поскольку САД считается важным предвестником осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [6]. Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, отмечаются уже при самом незначительном сдвиге этого показателя — на 2 мм рт. ст. [6].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ключевую роль в развитии кардиометаболических нарушений в постменопаузе может играть ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [7]. Конечные продукты этой системы проявляют высокую биологическую активность, и их избыточная секреция сопровождается многочисленными патофизиологическими эффектами. Ангиотензин (АТ) II повышает уровень АД и стимулирует продукцию альдостерона, избыток которого по праву считается одним из наиболее «вредоносных» факторов, действующих на ССС. Высокая частота АГ и кардиоваскулярных патологических изменений у пациентов с гиперальдостеронизмом известна с середины прошлого века.

Альдостерон активизирует минералокортикоидные рецепторы (МР) в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке натрия и потере калия. Рецепторы присутствуют не только в почечных канальцах, но и в сердце, головном мозге, слюнных железах и кишечнике. Поэтому избыток альдостерона способен оказывать множество неблагоприятных эффектов на ССС в дополнение к его действию на водно-солевой обмен [8].

Плазменный альдостерон увеличивает концентрацию тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелина и норадреналина (норэпинефрина), что приводит к запуску повторных порочных циклов с дальнейшим увеличением уровня альдостерона в плазме

крови. Избыток альдостерона нарушает состояние сосудистой стенки посредством эндотелиальной дисфункции, воспаления, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов. Существует доказанная связь между уровнем альдостерона и жесткостью сосудистой стенки у пациентов с гипертензией и установленным ССЗ. Избыток альдостерона приводит к гипертрофии миокарда, увеличению содержания кальция в миокарде, гипокалиемии и желудочковой аритмии, нарушению функции почек, также как и дисфункция вегетативной и центральной нервной системы [8]. Повышение соотношения «альдостерон/ренин» с высокой степенью достоверности связано с частотой сердечных сокращений — значимого маркера риска генерализованного атеросклероза у молодых здоровых людей [9]. Причем избыток альдостерона оказывает свои патологические эффекты на сосудистую стенку и структуры левого желудочка (ЛЖ) сердца вне зависимости от вариаций АД [10, 11].

Особенности кардиоваскулярной профилактики у женщин

Как у мужчин, так и у женщин, включая очень высокий риск неблагоприятных исходов, первичной профилактикой ИБС являются лекарственные средства группы статинов, снижающие уровень липидов [12]. Так, результаты влияния аторвастатина на клинически значимые исходы: ИМ и другие сердечно-сосудистые осложнения продемонстрировали в целом положительный результат. Но при разделении когорты по половому признаку обнаружилось, что аторвастатин оказывает благоприятный эффект в мужской подгруппе (относительный риск — ОР 0,59; 95 % доверительный интервал — ДИ 0,44–0,77), в то время как у женщин достоверного положительного результата не получено (ОР — 1,10; 95 % ДИ — 0,57–2,12) [13].

Обобщенные данные шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 11435 пациенток, не подтвердили эффективность статинов в первичной профилактике ИБС у женщин: ОР — 0,87 (95 % ДИ — 0,69–1,69) для ИБС; ОР — 0,61 (95 % ДИ — 0,22–1,68) — нефатального инфаркта миокарда; ОР — 0,95 (95 % ДИ — 0,62–1,46) — общей смертности; ОР — 1,07 (95 % ДИ — 0,47–2,40) — смертности от сердечно-сосудистых осложнений [14]. Экстраполяция результатов, полученных по первичной профилактике ИБС у мужчин и вторичной профилактике ИБС у женщин, имеющих сердечно-сосудистую патологию, на популяцию здоровых женщин оказалась несостоятельной.

Кроме статинов в качестве средств первичной профилактики ССЗ рассматривались витамин Е и ацетилсалициловая кислота. Результаты оценки их возможного влияния на сердечно-

сосудистые риски у исходно здоровых женщин в постменопаузе (10-летнее наблюдение в рамках WHI) не продемонстрировали значимого эффекта и не обнаружили снижения частоты нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти в результате этих заболеваний [15].

К средствам первичной профилактики кардиометаболического риска, вероятно, могут быть отнесены некоторые микронутриенты. Так, было установлено, что прием кальция здоровыми женщинами в постменопаузе почти на 20 % увеличивает у них отношение ЛПВП к ЛПНП. Это явилось основой для предположения, что высокое потребление кальция может позитивно влиять на течение ССЗ [16]. Исследование WHI не обнаружило влияния приема препаратов кальция на риск ССЗ у женщин в возрасте старше 62 лет [17]. Негативное влияние приема 1 г цитрата кальция на риск ССЗ у здоровых женщин в постменопаузе было показано в 5-летнем РКИ, которое выявило достоверно большее число случаев ИМ, но не продемонстрировало увеличения числа инсультов по сравнению с лицами, не принимавшими препараты кальция. При объединении всех событий ССЗ, включая ИМ, инсульт, внезапную смерть, риск у лиц, получавших цитрат кальция, оказался выше. Однако для интерпретации этих результатов необходимо учитывать возраст участников исследования, в среднем составивший 74 года, и помнить, что с каждым годом риск ССЗ растет независимо от приема какой-либо терапии [18].

Наибольший эффект на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин оказывает жесткий контроль уровня АД. Даже незначительная редукция уровня АД способна сильно задержать развитие клинической гипертензии, что потенциально задерживает или сокращает появление последующих сердечно-сосудистых событий, но для женщин имеет значение степень этого снижения [19]. Поддержание САД на значениях, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует уменьшению частоты ИБС на 28,1 % у мужчин и только на 12,5 % у женщин [20]. Снижение этого показателя до 120 мм рт. ст. не выявляет дополнительных преимуществ у мужчин (28,2 %), тогда как у женщин приводит к значительному снижению частоты ИБС — на 45,2 % [21]. Особые преимущества жесткого контроля САД определялись у женщин с МС [21]. Снижение уровня САД также положительно воздействует на показатель смертности от инсульта, причем снижение его всего на 2 мм рт. ст. уменьшает риск смерти от инсульта на 10 %.

Уровень АД, к достижению которого следует стремиться у каждой конкретной пациентки, зависит от выявленных у нее факторов риска, а

исходный уровень АД определяет необходимость и вид фармакологического вмешательства в дополнение к изменению образа жизни.

Использование гипотензивных средств при нормальном или высоком нормальном АД в отсутствие дополнительных факторов риска обычно не рекомендуется. Однако при их выявлении в сочетании с АГ требуется изменение образа жизни, и проведение гипотензивной терапии.

Добиться стабильного контроля АД у женщин не всегда просто. В исследовании WHI 64,3 % женщин с гипертензией получали антигипертензивную терапию, но адекватный контроль уровня АД достигался только в 36,1 % случаев. При этом реже удавалось контролировать АД у женщин старшего возраста с исходно более высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Результаты исследования ASCOT показали, что у женщин использование комбинации амлодипина с периндоприлом приводит к более выраженному снижению уровня АД по сравнению с сочетанием атенолола и диуретиков и, как следствие, — к значимому сокращению риска сердечно-сосудистых осложнений [23]. У пациентов с гипертензией и СД можно получить эффект даже с помощью относительно коротких периодов адекватного лечения гипертензии при условии контроля уровня глюкозы. Стабилизация концентрации глюкозы плазмы крови натощак на значениях менее 6 ммоль/л позволяет на 12 % снизить частоту сосудистых осложнений СД 2 и 10 % — частоту смерти от них.

Роль ожирения в развитии ССЗ и СД2 подчеркивает значимость коррекции образа жизни как фактора кардиометаболической профилактики. Снижение массы тела на 5 %, уменьшение общего потребления жиров на 30 % и насыщенных жиров на 10 %, а также регулярные занятия физическими упражнениями в течение 30 мин в день на 58 % сокращают частоту СД 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Изменение характера питания помогает контролировать АД. Так, у женщин при сниженном потреблении соли средний уровень АД оказывается на 7,1 мм рт. ст. ниже при исходно нормальном показателе АД, а при исходной АГ эта разница составляет 11,5 мм рт. ст.

Возможности воздействия на РААС

В свете современных представлений о роли РААС в развитии ССЗ особое внимание привлекают средства, способные воздействовать на разные звенья этой системы. В 1970–1980-х годах существовало мнение, что ингибирование АПФ достаточно для уменьшения синтеза альдостерона. Однако, как выяснилось позже, альдостерон обладает способностью «ускользнуть» от действия ингибиторов АПФ (ИАПФ) даже при использовании их максимальных доз или при сочетанной терапии [24].

Механизм такого эффекта остается неясным, но предполагается производство альдостерона в сердце, головном мозге и стенке кровеносных сосудов (ангиотензиннезависимые структуры), прямую стимуляцию его секреции под влиянием эндотелина, а также «ускользание» АТ II в результате его образования под воздействием химаз. Это привлекло внимание исследователей к возможностям блокады рецепторов минералокортикоидов [25].

Изучение блокады МР у крыс со спонтанно развившейся гипертензией на фоне богатой солью диеты (модель предрасположенности к инсульту) продемонстрировало сокращение протеинурии и повреждений почечных капилляров независимо от изменений системной гемодинамики, приводящее к снижению частоты инсультов и повреждению почек. На геномодифицированных крысах с наличием двух человеческих генов, ренина и ангиотензиногена dTGR (модель избытка АТ II с поражением сосудов и миокарда) блокада МР снижала накопление коллагена и воспалительную реакцию в миокарде, что сопровождалось подавлением транскрипционных факторов: внутриядерного каппа b и активатора белка-1. Преимущества блокады альдостерона также были продемонстрированы на моделях животных с развившейся на фоне специфической диеты гиперлипидемией, у которых не наблюдалось повышения альдостерона в сыворотке. Ингибирование МР приводило к снижению оксидазависимого образования свободнорадикальных соединений в сосудистой стенке и улучшению эндотелийзависимой вазодилатации [24].

Необходимость прямой блокады рецепторов к альдостерону представляется логическим решением проблемы «ускользания» альдостерона, но клинические данные в поддержку этой гипотезы получены относительно недавно в исследованиях Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) и Eplerone Post-Acute Myocardial Infaction Heart Failure and Survival Study (EPHESUS) [29]. Ингибиторы альдостерона в этих исследованиях назначались пациентам с выраженной (III–IV) сердечной недостаточностью или сердечной недостаточностью, развившейся после ИМ. В RALES пациенты получали спиронолактон в средней дозе 26 мг, что привело к 30 % сокращению смертности вследствие разных причин. В EPHESUS на фоне лечения эплереноном в средней дозе 42,6 мг отмечалось снижение смертности от разных причин на 15 % и от сердечно-сосудистых — на 17 % [25].

Блокада минералокортикоидных рецепторов оказывает благоприятное влияние на вариабельность частоты сердечных сокращений и снижает дисперсию интервала QT, предотвращает «ремоделирование электрических по-

тенциалов», наблюдающихся после ИМ с уменьшением содержания и потенциального воздействия кальция на миокард [26]. Эффекты блокады минералокортикоидных рецепторов на фиброз миокарда и регулирование почками калия и магния в сыворотке/тканях помогают понять факторы снижения внезапной смерти от причин, связанных с сердцем, и наблюдавшихся в исследованиях RALES и EPHESUS. Блок МР улучшает эндотелиальную функцию, увеличивает образование оксида азота, ингибирует преобразование сосудистого АТ I в АТ II и задерживает тромботический ответ на повреждение сосудистой стенки. Также блокада минералокортикоидных рецепторов снижает экспрессию рецепторов к АТ типа 1 (АТ1), увеличивает экспрессию АТ2-рецепторов и увеличивает уровень АПФ-2, что способствует образованию АТ1-7 и 1-9, а значит, вазодилатации. Под влиянием спиронолактона наблюдается подавление экспрессии нескольких провоспалительных маркеров [27].

Принимая во внимание все сказанное, можно постулировать следующее: блокада МР оказывает благоприятное влияние на ССС, предотвращая развитие атеросклероза через снижение экспрессии адгезивных молекул, активацию моноцитов, адгезию и миграцию в сосудистую стенку, окисление ЛПНП, активацию и адгезию тромбоцитов, миграцию гладкомышечных клеток стенки сосудов и активацию металлопротеиназ.

Блокада минералокортикоидных рецепторов эффективно снижает уровень АД у пациентов с эссенциальной гипертензией [28], приводит к редукции массы ЛЖ и частоты микроальбуминурии у этих пациентов, что способствует сокращению внезапной сердечной смерти, наблюдавшейся в ходе EPHESUS [29]. Таким образом, блокада МР может рассматриваться как важнейшее звено стратегии кардиоваскулярной профилактики.

Гендерные различия в распространенности и особенностях течения ССЗ связывают с рядом особенностей физиологии ССС. У женщин по сравнению с мужчинами отмечены сниженный индекс массы тела, меньший размер сердца и коронарных сосудов и меньший размер всех органов тела. У женщин больший процент жировой ткани. В организме женщины происходит изменение количества жидкости в зависимости от периодов менструального цикла, так как высокие концентрации эстрадиола связаны с задержкой натрия и жидкости. У женщин более низкий уровень гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина. В зависимости от фазы менструального цикла у них изменяется АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), психоэмоциональный статус, уровень липидов, функция эндотелия [30].

У женщин более высокая, чем у мужчин ЧСС (на 3–5 ударов в минуту). Продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от менструального цикла и увеличивается на протяжении периода менструации. У женщин более короткий период восстановления активности синусового узла. Толщина миокарда женского сердца меньше, чем мужского.

Женщины несколько иначе, чем мужчины реагируют на назначение фармакологических препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии, что связано с имеющимися физиологическими отличиями мужчин и женщин, а также с отличиями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в зависимости от пола.

Хорошо известны неспецифические, не зависящие от пола факторы риска ССЗ: возраст (для мужчин более 55 лет, для женщин более 65 лет), курение, уровень холестерина выше 6,5 ммоль/л, семейный анамнез ССЗ, сахарный диабет, снижение уровня липопротеидов высокой плотности ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня липопротеидов низкой плотности, ожирение (объем талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), малоподвижный образ жизни. Среди специфических для женщин факторов риска принято выделять АГ и метаболические нарушения при беременности, гормональную контрацепцию, менопаузу, гистероэктомию. К специфическим только для мужчин факторам риска ССЗ относятся дефицит тестостерона и мужской климакс [30].

Выводы

1. Традиционные факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и женщин.

2. Заместительная гормональная терапия увеличивает риск развития ИБС, после наступления менопаузы гендерные различия развития ИБС сглаживаются.

3. Ключевыми мерами по предотвращению кардиоваскулярного риска у женщин является контроль уровня АД и профилактика нарушения толерантности к глюкозе.

4. Блокада минералокортикоидных рецепторов может рассматриваться как важнейшее звено стратегии кардиоваскулярной профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов, Д. М. Методика оценки качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. М. Зайцев // Кардиология. — 2002. — №5. — С. 92–95.
2. Гиляревский, С. Р. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 7. — С. 340–345.
3. Беленкова, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 43–39.
4. Eckel, R. H. The metabolic syndrome / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.
5. Hu, G. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes / G. Hu // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — P. 608–617.

6. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease / J. E. Manson [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 523–534.

7. Hajjar, J. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States 1988–2000 / I. Hajjar, T. A. Kotchen // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 199–206.

8. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials / J. A. Staessen [et al.] // Hypertens Res. — 2005. — Vol. 28. — P. 385–407.

9. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1903–1913.

10. Reckelhoff, J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J. F. Reckelhoff // Int J Clin Pract. — 2004. — Vol. 58. (Suppl. 139). — P. 13–19.

11. Struthers, A. D. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention / A. D. Struthers, T. M. MacDonald // Cardiovasc Res. — 2004. — Vol. 61. — P. 663–670.

12. The association between the rennin-angiotensin-aldosterone system and arterial stiffness in young healthy subjects / Y. Shapiro [et al.] // Clin Endocrinol. — 2008. — Vol. 68. — P. 510–512.

13. Schmidt, B. M. W. Aldosterone induced cardiac damage focus on blood pressure independent effects / B. M. W. Schmidt, R. E. Schmieder // Am J Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 80–86.

14. Mahmud, A. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // Am J Hypertens. — 2005. — Vol. 18. — P. 50–55.

15. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L. Mosca [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 672–693.

16. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1149–1158.

17. Walsh, J. M. E. Drug treatment of hyperlipidemia in women / J. M. E. Walsh, M. Pingnone // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 2243–2252.

18. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial / M. J. Bolland [et al.] // BMJ. — 2008. — Vol. 336. — P. 262–266.

19. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker / S. Julius [et al.] // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1685–1697.

20. The Seventh 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.

21. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome / N. D. Wong [et al.] // Am J Cardiol. — 2003. — Vol. 91. — P. 1421–1426.

22. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1153.

23. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendro-flumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.

24. Neurohormonal and clinical responses to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure / W. H. Tang [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 70–78.

25. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis / S. Rajagopalan [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2212–2216.

26. 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.

27. Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure / S. Kasama [et al.] // J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 43. — P. 1279–1285.

28. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine-immune interface / R. A. Ahokas [et al.] // Circ Res. — 2003. — Vol. 93. — P. 124–135.

29. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension / W. B. White [et al.] // Hypertension. — 2003. — Vol. 41. — P. 1021–1026.

30. Clin. Endocrinol / M. R. I. Williams [et al.] // J. Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 86. — P. 5389–5395.

Поступила 16.10.2013

УДК 616.43:617.7]-02

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ТЕРМИНОЛОГИЮ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ
(обзор литературы)**^{1,2}Н. М. Самохвалова¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
²Гомельский государственный медицинский университе

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это органоспецифическая аутоиммунная дисфункция, которая может привести к серьезным функциональным и психо-социальным осложнениям. ЭОП является наиболее частой и важной экстращитовидной патологией при диффузном токсическом зобе (ДТЗ, болезни Грейвса, Базедовой болезни), однако у пациентов может быть гипо- или эутиреоидное состояние. Женщины заболевают в 2,7–5,25 раза чаще мужчин. Средний возраст пациентов, страдающих ЭОП, колеблется в пределах от 35 до 58,8 лет, хотя заболевание может возникнуть в любом возрасте. Многочисленные синонимы ЭОП отражают многоликость ее клинических проявлений и недостаточную ясность патогенеза, клиники и подходов к лечению.

В данной статье изложены современные представления о терминологии, основных этиопатогенетических факторах и клинических формах эндокринной офтальмопатии. К факторам риска развития ЭОП относят: тяжелый гипертиреоз, большой размер ЩЖ (> 50 мл), анатомически узкую орбиту, высокий титр антител против рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), неоднократные курсы лечения радиоактивным йодом. Пусковым фактором может быть вирусная или бактериальная инфекция (ретровирусы, *Yersenia enterocolitica*), стрессы, нарастающие химическое и радиационное загрязнение окружающей среды и т. д. у генетически предрасположенных лиц.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, аутоиммунные заболевания, болезнь Грейвса, экзофтальм, щитовидная железа.

**CURRENT VIEWS ON THE ETIOPATHOGENESIS, TERMINOLOGY
AND CLINICAL FORMS OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY
(literature review)**^{1,2}N. M. Samokhvalova¹Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
²Gomel State Medical University

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is an organo-specific autoimmune dysfunction, which can lead to severe functional and psychosocial complications. EOP is the most common and important extrathyroidal pathology in diffuse toxic goiter (DTG, Graves' disease, Basedow's disease). However, patients can have hypo- or euthyroid state. Women are affected 2.7–5.25 times oftener than men. The average age of EOP patients ranges from 35 to 58.8, although the illness can occur at any age. Numerous synonyms of EOP reflect the diversity of its clinical implications and the lack of clarity of the pathogenesis, clinical picture and treatment approaches.

This article presents modern views on the terminology, main etiopathogenetic factors and clinical forms of endocrine ophthalmopathy. Risk factors for EOP development include: severe hyperthyroidism, large size of thyroid gland (> 50 ml), anatomically narrow orbit, high titer of antibodies against the receptor of thyroid stimulating hormone (TSH), numerous courses of treatment with radioactive iodine. Viral or bacterial infection (retroviruses, *Yersenia enterocolitica*), stresses, growing chemical and radioactive environmental contamination, etc. may be starting factors in genetically predisposed individuals.

Key words: endocrine ophthalmopathy, autoimmune diseases, Graves' disease, exophthalmos, thyroid gland.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — прогрессирующее хроническое системное аутоиммунное заболевание мягких тканей орбиты со вторичным вовлечением глаза, в основе которого лежит иммуномедиаторное воспаление экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки, относится к категории болезней, способных вызвать инвалидизацию больных за счет нарушения функций органа зрения [1, 2]. Возможны изменения роговицы, диска зрительного нерва, нередко возникает внутриглазная гипертензия [1, 3]. Отсутствие четких дан-

ных как о причине появления глазных симптомов, так и о возникновении и последовательности поражения тканей органа зрения привело к множеству наименований для обозначения поражения органа зрения при заболевании щитовидной железы (ЩЖ): аутоиммунная офтальмопатия, тиреотропный экзофтальм, экзофтальмическая офтальмопатия, тиреодная офтальмопатия, тиреотоксический экзофтальм, эндокринный экзофтальм, отечный экзофтальм, офтальмопатия Грейвса, злокачественный экзофтальм, нейроэндокринный экзофтальм, инфильтративная оф-

тальмопатия, эутиреодная офтальмопатия, дис-тиреодная офтальмопатия, эндокринная офтальмопатия, конгестивная офтальмопатия [1, 4]. В 1983 г. А.Ф. Бровкина и соавт. поддержали предложение R. Grawes (1835) и высказали мнение, что термин «офтальмопатия» подразумевает возможность развития патологического процесса в любой части органа зрения, а прилагательное «эндокринная» указывает на участие в процессе эндокринной системы, частью которой и является ЩЖ, не определяя ее функциональных нарушений [1, 5]. В настоящее время аутоиммунные заболевания ЩЖ с ее гиперфункцией в странах континентальной Европы называют Базедовой болезнью (К.Базедов выделил в клинической картине триаду: зоб, пучеглазие, тахикардию, так называемая «мерзебургская триада»), в англоязычных — болезнью Грейвса (БГ), в странах СНГ в качестве синонима термина «болезнь Грейвса» (болезнь Базедова) традиционно используют термин «диффузный токсический зоб», который не лишен ряда существенных недостатков [2]. По данным некоторых авторов примерно в 90 % случаев при ДТЗ развивается эндокринная офтальмопатия [6, 7].

В настоящее время ЭОП рассматривается некоторыми авторами как генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание, хотя роль наследственных факторов в патогенезе ЭОП выяснена не окончательно [2, 6]. Однако у многих пациентов в семейном анамнезе помимо ЭОП могут быть другие аутоиммунные нарушения, наиболее часто такие как сахарный диабет, миастения, пернициозная анемия и болезнь Аддисона [3]. В то же время общеизвестно, что существует тесная связь между ЭОП и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. ЭОП диагностируют не только при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), но и при аутоиммунном тиреоидите (АИТ), первичном гипотиреозе, после операций на ЩЖ, на фоне тиреостатической терапии, а также у лиц не страдающих какой-либо тиреоидной патологией (эутиреодная болезнь Грейвса) [5, 7]. Эутиреодная болезнь Грейвса — это ЭОП, возникшая на фоне эутиреоза при нормальных уровнях тиреоидных гормонов крови (свободного Т-4 и свободного Т-3) и отсутствии ДТЗ в анамнезе. Заболеваемость эутиреодной болезнью Грейвса с офтальмопатией, по данным литературных источников, колеблется от 0,7 до 18 % [1, 2, 8–12]. Тем не менее ЭОП чаще развивается на фоне гипертиреоза — у 77,7 %, эутиреоза — у 15,6 % и гипотиреоза — у 6,8 % [1]. Частота ежегодного выявления нарушенной функции ЩЖ у женщин составляет 16 случаев на 100 тыс. человек, у мужчин — 2,9 случая на 100 тыс. [1]. Средний возраст пациентов, страдающих ЭОП, колеблется в пределах от 35 до

58,8 лет [9, 13, 14], хотя заболевание может возникнуть в любом возрасте. Женщины заболевают в 2,7–5,25 раза чаще мужчин [1, 14–16]. В отдельных популяциях (Япония, Швеция) ЭОП почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов [2]. Чаще за помощью к офтальмологу обращаются городские жители [1, 16]. У пациентов старшего возраста, особенно у мужчин, заболевание протекает намного тяжелее [1, 17]. У детей ЭОП развивается редко и протекает, как правило, в легкой форме [18].

В настоящее время список болезней, которые могут быть охарактеризованы как аутоиммунные, довольно обширный. Некоторые применяют этот термин для определения заболеваний неизвестной этиологии при относительном свидетельстве в пользу аутоиммунного происхождения. Аутоиммунные заболевания предполагают обязательную выработку антител или иммунокомпетентных клеток, способных взаимодействовать с белками собственных тканей и повреждать их [19]. В пользу аутоиммунного происхождения ЭОП свидетельствуют гистопатологические изменения ЩЖ и орбитальных тканей. При гистологическом исследовании биоптатов экстракулярных мышц у больных ЭОП обнаруживаются лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация, наличие нейтрофилов, плазматических, тучных и гистоцитарных клеток [20].

Этиопатогенетические факторы, инициирующие запуск аутоиммунных реакций при ЭОП до конца не установлены. К факторам риска развития ЭОП относят: тяжелый гипертиреоз, большой размер ЩЖ (> 50 мл), анатомически узкую орбиту, высокий титр антител против рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), неоднократные курсы лечения радиоактивным йодом [21]. Пусковым фактором может быть вирусная или бактериальная инфекция, (ретровирусы, *Yersenia enterocolitica*), стрессы, нарастающее химическое и радиационное загрязнение окружающей среды и т.д. у генетически предрасположенных лиц [8]. На развитие ЭОП влияют и другие причины. Отмечен параллелизм между тяжестью ЭОП и курением, что связывают с иммуноотропным и зобогенным действием никотина [22, 23].

Аутоиммунная офтальмопатия часто ассоциируется с определенными антигенами системы HLA: HLA-B8, HLA-Dr3, HLA-Dr5. [18]. Независимо от причины заболевания основные патогенетические факторы следующие: аномальная экспрессия антигенов HLA-Dr или Ia-антигенов на клетках глазодвигательных мышц, орбитальной клетчатки. В норме Ia-антигены на органах и тканях не экспрессируются, они присутствуют лишь на В-лимфоцитах. Экспрессия HLA-Dr или Ia-антигенов приводит к тому, что органы и ткани орбиты становятся аутоантигенами и начинают распознаваться

иммунной системой как чужие; снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Этот дефект может быть наследственным или приобретенным. Т-лимфоциты со сниженной супрессорной функцией не контролируют (не сдерживают) Т-лимфоциты-хелперы. Комплекс аутоантигена (клеток и тканей орбиты) с Iа-белками передает информацию Т-лимфоцитам-хелперам, которые активируют В-лимфоциты, те трансформируются в плазматические клетки, вырабатывающие аутоантитела, направленные против собственных клеток тканей орбиты (мышц глаза, ретробульбарной клетчатки, слезной железы). Взаимодействие аутоантигенов тканей орбит и антител к ним вызывает развитие аутоиммунной воспалительной реакции в тканях орбиты. Поврежденные клетки поглощаются макрофагами. Макрофаги, несущие на поверхности Iа-белок, презентируют (представляют) поглощенный антиген Т-хелперам, остальные макрофаги перерабатывают антиген и выделяют медиаторы воспаления: кислые гидролазы, протеазы, компоненты комплемента, фибронектин, а также факторы, стимулирующие миграцию фибробластов и их пролиферацию. Фибробласты способны синтезировать значительное количество гликозамингликанов (ГАГ) [1]. Повышение уровня последних в тканях орбиты приводит к избыточной гидратации орбитальной клетчатки и мышечной ткани, что также участвует в формировании экзофтальма [1]. Исследования, проведенные в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, показали, что в механизме развития экзофтальма, основного симптома ЭОП, принимают участие 3 практически равноценных фактора: увеличение объема экстраокулярных мышц в результате клеточной инфильтрации; увеличение объема орбитального жира на фоне нарушенного адипогенеза и отек мягких тканей орбиты (экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки), возникающий в результате избыточного накопления гликозамингликанов. В исследованиях последних лет показана огромная роль цитокинов — иммунопептидов, продуцируемых клетками лимфоидной и нелимфоидной природы, участвующих в регенераторных и воспалительных процессах, регулируя их силу и продолжительность [24].

Картина ЭОП представлена большим разнообразием комбинаций клинических симптомов, что затрудняет как диагностику самого патологического состояния, так и определение степени поражения мягких тканей орбиты, а следовательно, и определение стратегии лечения [14]. В 1983 г. А. Ф. Бровкина и соавторы [1, 5] на основании многолетнего клинического опыта предложили классификацию, согласно которой ЭОП объединяет 3 формы заболевания, способные пе-

реходить одна в другую и различающиеся не только жалобами пациентов и клиническими признаками, но и патоморфологическими изменениями: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринная миопатия.

Тиреотоксический экзофтальм (ТЭ) по сути — клинический синдром, развивающийся всегда на фоне тиреотоксикоза, чаще у женщин, как правило, бывает билатеральным. Односторонний тиреотоксический экзофтальм — явление временное: по мере увеличения сроков нарушения функции ЩЖ тиреотоксический экзофтальм появляется и на другой стороне. Такому экзофтальму свойственна редукабельность (при нажатии глаз возвращается в орбиту — репонируется) [1, 25]. Офтальмологические изменения проявляются комбинацией различных симптомов. Прежде всего, это ретракция верхнего века и расширение глазной щели — симптом Дальримпля. Мышца Мюллера (средний пучок леватора верхнего века) находится в состоянии спазма из-за усиленной симпатической стимуляции [1]. У таких больных появляется тремор закрытых век — симптом Розенбаха. Уменьшение амплитуды мигания делает взгляд пристальным, изумленным — симптом Штельвага. Практически у всех больных с тиреотоксическим экзофтальмом наблюдается несоответствие движений верхнего века и глазного яблока при взгляде книзу — симптом Грефе. Возможна недостаточность конвергенции — симптом Мебиуса. По данным А. Ф. Бровкиной, тиреотоксический экзофтальм составляет 16 % случаев [1]. Положение глаза в орбите при тиреотоксическом экзофтальме всегда правильное, отсутствуют органические изменения в мягких тканях орбиты, в том числе в экстраокулярных мышцах. Тиреотоксический экзофтальм никогда не является причиной нарушения зрительных функций. Весь набор глазных симптомов чаще всего исчезает при нормализации функции ЩЖ. При этой форме ЭОП за счет редкого мигания у больных появляются жалобы, присущие начинающемуся синдрому «сухого глаза», и в этот период пациенты нуждаются в симптоматической терапии. Описанные симптомы исчезают на фоне медикаментозной коррекции дисфункции ЩЖ. У ряда больных тиреотоксический экзофтальм переходит в отечный.

Отечный экзофтальм встречается наиболее часто и составляет 62,74 % [1], развивается при появлении патологических изменений в мягких тканях орбиты (отек, клеточная инфильтрация) и представлен орбитальным симптомокомплексом, который начинается с переходящего, а затем стабильного отека периорбитальных тканей. Это отек мягких тканей верхнего века, а не клеточная инфильтрация,

как иногда считают [1]. Появлению отечного экзофтальма могут предшествовать головная боль, депрессия, мышечная слабость. В результате редкого мигания и пристального взгляда у больных появляются жалобы на чувство засоренности, рези, слабого жжения. К вечеру наступает зрительное утомление. Дискомфорт, обусловленный перечисленными симптомами, может появляться на ранней стадии патологического процесса, нередко задолго до возникновения экзофтальма. В зависимости от локализации первичного патологического очага отечный экзофтальм может иметь варианты: миогенный (преимущественно страдают экстраокулярные мышцы), липогенный (когда в первую очередь страдает орбитальная клетчатка) и смешанный (когда патологическим процессом охвачены и экстраокулярные мышцы глаза, и орбитальная клетчатка) [14, 26]. Наиболее тяжелый прогноз имеют миогенная и смешанная формы отечного экзофтальма. Именно при отечном экзофтальме создаются условия для развития оптической нейропатии и (или) кератопатии, что сопровождается резким, порой необратимым снижением зрения. Стадия активной клеточной инфильтрации при отечном экзофтальме достаточно продолжительна и составляет в среднем 16–18 месяцев [14, 26]. Как правило, ЭОП развивается в одном направлении: начинается с тиреотоксического экзофтальма, который может перейти в отечный экзофтальм, и иногда завершается картиной эндокринной миопатии.

Эндокринная миопатия может развиваться как самостоятельная форма заболевания или быть исходом отечного экзофтальма. Эндокринная миопатия — процесс двусторонний, возникает чаще у мужчин на фоне гипотиреоза или эутиреоидного состояния. В основе его также лежит клеточная инфильтрация экстраокулярных мышц, однако активная стадия более кратковременна и фиброз, приводящий к нарушению функции мышц, развивается спустя 3–4 месяца от начала заболевания [14]. В клинической картине на фоне экзофтальма преобладают ограничение подвижности глаза, его резкое отклонение в сторону наиболее пораженной мышцы, что сопровождается мучительным двоением. У таких больных зрительные оси обоих глаз находятся в разных плоскостях, они не в состоянии фиксировать взгляд на одном объекте, так как косоглазие сочетается с резким ограничением подвижности глаза. Морфологически у таких больных не находят резкого отека орбитальной клетчатки, но имеется резкое утолщение одной или двух экстраокулярных мышц, плотность которых резко повышена. Признаков нарушения венозного кровотока в орбите нет. Отек периорбитальных тканей, кератопатия, оптическая нейропатия,

столь характерные для отечного экзофтальма, как правило, отсутствуют. Больные теряют трудоспособность в результате расстройства бинокулярного зрения и конвергенции. У больных эндокринной миопатией сроки активной клеточной инфильтрации значительно короче: не более 3–4 мес. Рано развивается фиброз мышечной ткани, что подтверждается негативным ответом на проводимое лечение [1].

Исходя из вышеизложенного, нет сомнений, что пациенты с эндокринной офтальмопатией должны проходить обследование и лечение как у офтальмолога, так и у эндокринолога с учетом степени тяжести заболевания и нарушения функции щитовидной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 176 с.
2. Фадеев, В. В. Болезнь Грейвса / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 353–356.
3. Бровкина, А. Ф. Болезни орбиты: рук. для врачей / А. Ф. Бровкина. — М.: МИА, 2008. — 256 с.
4. Relationship of eye muscle antibodies with HLA phenotypes and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy / G. Kahaly [et al.] // Res. exp. Med. — 1991. — Vol. 191, № 2. — P. 137–144.
5. Stannard, L. Orbital decompression surgery for thyroid eye disease: implications for anaesthesia / L. Stannard, R. M. Slater, B. Leatherbarrow // Eur. J. Anaesthesiol. — 2006. — Vol. 23, № 3. — P. 183–189.
6. Wiersinga, W. M. Preventing Graves ophthalmopathy / W. M. Wiersinga // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, № 2. — P. 121–122.
7. Marcocci, C. Recent progress in Graves' ophthalmopathy / C. Marcocci, L. Bartalena, A. Pinchera // Curr. Opin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, № 3. — P. 417–422.
8. Chang, T. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema / T. Chang, S. Kao, K. Huang // Br. Med. J. — 1992. — Vol. 304, № 6820. — P. 158–160.
9. Родионова, Т. И. Патогенез, диагностика и лечение эндокринной офтальмопатии / Т. И. Родионова // Пробл. эндокринологии. — 1977. — № 6. — С. 46–50.
10. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия с позиции офтальмолога и эндокринолога / А. Ф. Бровкина, Т. Л. Павлова // Клинич. офтальмология. — 2000. — № 1. — С. 11–14.
11. Павлова, Т. Л. Эндокринная офтальмопатия: обзор литературы / Т. Л. Павлова // Вестн. офтальмологии. — 1999. — № 6. — С. 43–46.
12. Thyroid-associated ophthalmopathy in black South Africans with Graves' disease / B. Joffe [et al.] // Endocrine. — 2000. — Vol. 13, № 3. — P. 325–328.
13. Мазуров, В. И. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии: обзор / В. И. Мазуров, Л. Е. Святова, Н. Н. Климок // Междунар. мед. обзоры. — 1993. — Т. 1, № 3. — С. 143–148.
14. Бровкина, А. Ф. Классификация эндокринной офтальмопатии / А. Ф. Бровкина, А. С. Стоюхина // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 11–14.
15. Henzen, C. Hyperthyreoidose-Differenzial diagnose, therapie / C. Henzen // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2003. — Bd. 92, № 1–2. — P. 18–24.
16. Справочник по клинической эндокринологии / Е. А. Холодова [и др.]; под ред. Е. А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 1998. — 511 с.
17. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels / D. Khoo [et al.] // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, № 12. — P. 1093–1100.
18. Данилова, Л. И. Аутоиммунная офтальмопатия / Л. И. Данилова, Т. А. Бирич // Мед. новости. — 1995. — № 5. — С. 8–19.
19. Kandler, D. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy with age and sex / D. Kandler, J. Lippa, J. Rootman // Arch. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 427–428.
20. Гречаный, М. П. Этиология, патогенез и перспективы лечения аутоиммунных заболеваний глаз / М. П. Гречаный, О. Б. Ченцова, А. В. Кильдюшевский // Вестн. офтальмологии. — 2002. — № 5. — С. 47–51.

21. Бровкина, А. Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии / А. Ф. Бровкина // Вестн. Рос. АМН. — 2003. — № 5. — С. 52–54.

22. Балаболкин, М. И. Эндокринология : учеб. пособие / М. И. Балаболкин. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.

23. Диагностика болезней внутренних органов: практ. руководство в 3-х т. — Витебск : Белмедкнига, 1998. — Т. 2. Ревматические и системные заболевания соединительной ткани. Болезни эндокринной системы / А. Н. Окорочков. — 576.

24. Каспарова, Е. А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии / Е. А. Каспарова // Вестн. офтальмологии. — 2002. — № 4. — С. 47–49.

25. Mirkiewicz-Sieradzka, B. Okulistyczne aspekty leczenia neuropatii nerwa wzrokowego w przebiegu oftalmopatii Graves-Basedowa / B. Mirkiewicz-Sieradzka, M. Pacura // Przegl. Lek. — 2000. — Vol. 57, № 6. — P. 307–312.

26. Бровкина, А. Ф. Классификация и клинические особенности эндокринной офтальмопатии / А. Ф. Бровкина, Н. Н. Юровская, А. М. Тюпонникова // Вестн. офтальмологии. — 1983. — № 1. — С. 40–43.

Поступила 17.10.2013

УДК 616.34-008.14/.15-07-036.22.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР
(Сообщение 1: эпидемиология и диагностика)
(обзор литературы)

Э. Н. Платошкин, С. А. Шут

Гомельский государственный медицинский университет

Запор является широко распространенным заболеванием. Как функциональный запор, так и синдром раздраженного кишечника с запором, определение которых основано исключительно на интерпретации симптомов, склонны охватывать гетерогенную популяцию пациентов порой с различной этиологией данных симптомов. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний на практике бывает невозможна. Специфичность инструментальных методов диагностики, доступных специализированным центрам и лабораториям, остается неясной. Перспективным может стать изучение нарушений оси «головной мозг – кишечник» в патогенезе функционального запора и синдрома раздраженного кишечника с запором.

Ключевые слова: запор, синдром раздраженного кишечника, эпидемиология, перистальтика кишечника, диагностика.

FUNCTIONAL CONSTIPATION
(Message 1: epidemiology and diagnosis)
(literature review)

E. N. Platoshkin, S. A. Shut

Gomel State Medical University

Chronic constipation is a very common disease. Functional constipation, as well as irritable bowel syndrome with constipation, detection of which is based on the interpretation of symptoms, is prone to cover the heterogenic cohort of patients with various etiology of these symptoms. The differential diagnosis of these two diseases is not always possible in medical practice. The specificity of diagnostic instrumental methods available in specialized centers and laboratories stays unclear. The study of the disorder in the line «cerebrum – intestines» can be very perspective in the pathogenesis of functional constipation and syndrome of irritated bowel with constipation.

Key words: constipation, irritable bowel syndrome, epidemiology, colonic motility, diagnosis.

Запор (лат. *constipatio, obstipatio*) является распространенным состоянием с устойчивой тенденцией к росту. Среди причин, приводящих пациентов к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу, проктологу, хронический запор находится на одном из первых мест. Наиболее часто пациенты с симптомами запора обращаются к врачу общей практики и терапевту — 55 %, на втором месте гастроэнтерологи — 25 % [1].

В странах северо-запада запор у женщин развивается, по меньшей мере, вдвое чаще, чем у мужчин. В странах юго-востока, наоборот, мужчины обращаются за медицинской помощью по указанному поводу в 4 раза чаще женщин. Частота запоров не зависит от расовой принадлежности и больше связана со средой

обитания. На частоту регистрации функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта влияет социальный и культурный уровень населения, определяющие обращаемость населения по поводу данной патологии. Так, в странах Европы, США, в Японии и Китае обращаемость населения по поводу функциональных расстройств кишечника достигает 30 %, а в странах юго-восточного региона она составляет от 3,4 % в Иране и до 5 % в Тайланде.

Частота хронического запора повышается с возрастом, особенно после 65 лет, хотя в последние годы отмечается «омоложение» заболевания. Ряд авторов вообще не выявил значительной возрастной зависимости для частоты дефекации. Так или иначе, но проблема запора не является про-

блемой исключительно людей пожилого возраста. Более того, корни причин нарушения дефекации чаще лежат именно в молодом возрасте [1, 2].

Если в прежние годы запор был уделом городского населения, то сегодня не менее часто это заболевание встречается и у лиц, проживающих в сельской местности [3]. Популяционные исследования, проведенные с помощью анкетирования, свидетельствуют о том, что хроническим запором на Земле в среднем страдают около 2 % всей популяции, в том числе 12 % взрослого населения, а заболеваемость в среднем составляет около 1 % в год. На сегодняшний день имеются данные, что в Великобритании более 50 % населения считают себя больными хроническим запором (в Германии и США — около 30 %, Франции — 20 %) [1, 4, 5]. По данным одного исследования, в России на запор жалуются 34,3 % населения, а соответствуют Римским критериям III — 16,5 %. Вместе с тем из-за деликатности патологии пациенты могут долго не обращаться за медицинской помощью, запускают болезнь, занимаются самолечением, что может вызвать тяжелые последствия. У пациентов с ипохондрическими личностными расстройствами, соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы происходят изменения психики с фиксацией на деятельности кишечника, непомерными требованиями к регулярности стула, что создает «порочный круг» психо-соматических расстройств [6].

В настоящее время предложено большое количество авторских, «рабочих» классификаций запоров и вместе с тем отсутствует их общепринятая систематизация (в Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра запору отведена Л рубрика К 59.0). Тем не менее все авторы единодушны в разделении запоров на органические (с внутри- и внекишечной обструкцией) и функциональные. Первичные запоры чаще связывают с аномалиями развития толстой кишки (долихосигма, мегаколон и др.). Так как этиология запоров многообразна и ассоциирована с различными заболеваниями, мы ограничимся обсуждением типов запоров, при которых отсутствует явная органическая причина, то есть функциональных запоров. Данная нозология также известна как хронический идиопатический запор и является диагнозом исключения. В первую очередь необходимо исключить органическую причину запора (на основе применения методов медицинской визуализации) и его вторичный характер: связь с болезнями внутренних органов, эндокринной, нервной системы, алиментарными нарушениями, приемом ряда лекарств (диуретики и др.). После исключения органической патологии и вторичности запора дальнейшая диагностика обычно происхо-

дит в соответствии с Римскими критериями. Последняя их версия — Римские критерии III пересмотра (2006 г.) определяет функциональный запор как симптомокомплекс, включающий, по меньшей мере, два из нижеперечисленных признаков: необходимость в натуживании для опорожнения кишечника*, комковатый или плотный стул*, ощущение неполного опорожнения кишечника*, ощущение аноректального препятствия/блока*, необходимость проведения ручного пособия для облегчения дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна)*, количество дефекаций — менее трех в неделю. Кроме того, каждый из отмеченных звездочкой симптомов должен проявляться, по меньшей мере, в 25 % случаев дефекаций. Также в отсутствие применения слабительных средств жидкий стул должен отмечаться лишь изредка (менее 25 % дефекаций) и должно быть недостаточно критериев для установления диагноза синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора [7].

Хронический идиопатический запор традиционно разделяется на две большие категории: запор, связанный с замедлением транзита по толстой кишке (снижение тонуса толстой кишки — «кологенный запор») и запор, опосредованный нарушением эвакуации, также называемый дисфункцией дефекации или анизмом («проктогенный запор») [8]. Что касается симптоматики, то первый тип в теории проявляется редким стулом, второй — трудностями, связанными с актом дефекации (необходимость в натуживании, чувство неполного опорожнения кишечника). При теоретической привлекательности с патофизиологической точки зрения подобное четкое разделение в клинической практике зачастую бывает затруднительным или невозможным. Действительно, нередко встречаются пациенты, которые предъявляют жалобы, характерные для обоих типов нарушений (редкий стул в сочетании с необходимостью натуживания при дефекации и (или) ощущение неполного опорожнения кишечника). В связи с тем, что значение симптоматики в определении основной патологии ограничено, а также возможно совмещение двух видов запора у одного пациента, клиническая реальность такова, что многие пациенты (в том числе участвующие в клинических исследованиях) имеют проявления обоих типов запора: задержку транзита содержимого по толстой кишке и нарушения эвакуации из прямой кишки. При этом именно жалобы на необходимость длительного натуживания и малорезультативность дефекации являются наиболее частыми (в два раза чаще такого признака, как редкий стул) и достоверными симптомами запора (чувствительность 94 %) [9, 10]. Об этом следует помнить при интерпретации результа-

тов обследования пациентов с хроническим запором и планировании любого (терапевтического или хирургического) вмешательства.

Считается, что нарушения эвакуации связаны с дисфункцией на уровне тазового дна и, следовательно, не являются нарушением моторики толстой кишки в чистом виде. В то же время запор, связанный с замедлением пассажа кишечного содержимого, считается проявлением первичного нарушения моторики толстого кишечника. В подтверждение данного предположения было показано, что пациенты, по определению имеющие замедленный пассаж содержимого по толстому кишечнику, демонстрируют различные варианты двигательных нарушений при манометрическом исследовании толстой кишки. Основным, наиболее широко применяемым в клинических испытаниях признаком для данной группы пациентов является замедление транзита содержимого через всю толстую кишку или ее сегменты. В клинической практике транзит по толстой кишке чаще всего исследуется при помощи рентгеноконтрастных маркеров [11]. Было показано, что данный метод обеспечивает точную и воспроизводимую оценку пассажа по всей толстой кишке и, после изучения распределения задержавшихся маркеров, может позволить сделать предположения относительно того, заключается ли основная проблема в снижении тонуса кишечника или нарушении эвакуации.

Более точное и динамическое исследование пассажа по толстой кишке (включая определение транзита в различных сегментах толстой кишки) может быть выполнено при использовании радиоизотопных методов диагностики. Хотя применение данных методик производится лишь в нескольких центрах, они широко используются в первоначальной оценке потенциально прокинетических препаратов в протоколах клинических исследований [12, 13].

Прямая оценка двигательной функции толстой кишки может быть получена с использованием манометрии. Тем не менее методика манометрии толстой кишки имеет свои сложности, основными среди которых являются позиционирование катетера и сохранение его расположения на протяжении всего исследования. Кроме того, характеристики моторики толстого кишечника плохо определены и значительно варьируют среди здоровых людей и, тем более, среди пациентов. Поэтому в настоящее время нет единого мнения относительно практической значимости проведения манометрии толстой кишки у взрослых пациентов в клинике [14, 15].

Кроме функционального запора, хронический запор может быть проявлением синдром раздраженного кишечника (СРК). Последний является одним из наиболее распространенных

состояний, встречающихся в современной медицине. Опросы, проведенные в Западной Европе и Северной Америке, свидетельствуют, что распространенность СРК среди взрослого населения достигает 10 % [16, 17]. Следует отметить, что СРК распространен во всем мире независимо от географического положения или социально-экономического статуса. Не существует одного специфического диагностического теста для выявления СРК. Его диагностика, соответственно, основывается либо на исключении заболеваний, которые могут иметь полностью или частично схожую симптоматику, либо на применении Римских критериев для СРК. Кардинальными симптомами СРК являются боли/дискомфорт в животе и дисфункция кишечника. Как правило, эти жалобы взаимосвязаны. Так, например, пациент может сообщить, что его (или, чаще ее) состояние ухудшается при запоре, и облегчается только после опорожнения кишечника. В соответствии с Римскими критериями III пересмотра, СРК определяется как:

Рецидивирующая боль или дискомфорт (неприятное ощущение, не описываемое как боль) в животе, которые отмечались, по крайней мере, 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев и ассоциированы со следующими двумя или более признаками:

1. Уменьшение боли после акта дефекации.
2. Возникновение боли/дискомфорта сопровождается изменением частоты стула.
3. Возникновение боли/дискомфорта сопровождается изменением консистенции (внешнего вида) стула.

Указанные признаки должны наблюдаться на протяжении последних трех месяцев, а возникновение симптомов должно предшествовать постановке диагноза как минимум за 6 месяцев [7]. СРК далее классифицируется на подтипы на основании преобладающего нарушения функции кишечника на момент проявления симптомов:

— СРК-Д (с диареей) — при этом подтипе СРК диарея является преобладающим расстройством кишечника;

— СРК-З (с запором) — при этом подтипе твердый или комковатый стул (тип 1 или 2 по Бристольской шкале формы кала) при > 25 % дефекаций, а неоформленный или жидкий стул (тип 6 или 7 по Бристольской шкале формы кала) при < 25 % дефекаций;

— СРК-С (смешанный) — для этого подтипа характерны как диарея, так и запор;

— СРК-Н (неспецифический) — нарушения стула и симптомы не соответствуют ни одной из вышеперечисленных категорий.

Так как отдельные симптомы СРК являются весьма неспецифическими, даже при проведении оценки комплекса симптомов, например, в соответствии с Римскими критериями,

возможность диагностических совпадений сохраняется, пока критерии не станут значительно строже, что особенно важно для дифференциальной диагностики СРК-3 и функционального запора. Несмотря на подробное изучение различных патологических электромиографических и двигательных характеристик функции кишечника в различных отделах, их специфичность остается неясной [18]. В последнее время активно изучаются нарушения оси «головной мозг – кишечник» в патогенезе функционального запора и синдрома раздраженного кишечника с запором [19].

Таким образом, как функциональный запор, так и СРК-3, определение которых основано исключительно на интерпретации симптомов, склонны охватывать гетерогенную популяцию пациентов порой с различной этиологией данных симптомов. Неудивительно, что попытки разработать единую гипотезу, объясняющую все симптомы этих двух состояний, оказались бесплодными. Ряд нарушений, безусловно, вносит свой вклад в развитие симптоматики, в том числе спазм кишечника, висцеральная гиперчувствительность или гипералгезия при СРК, пониженная чувствительность кишечника у некоторых пациентов с функциональным запором, изменение церебрального контроля функций кишечника, стрессовое воздействие окружающей среды, а также индивидуальные психопатологические характеристики пациента. В последнее время интерес ученых сместился от изучения роли коло ректальной дисфункции к нарушениям оси «головной мозг – кишечник» в патогенезе функционального запора и синдрома раздраженного кишечника с запором.

Где же действительно проходит граница между СРК-3 и функциональным запором? На данный момент это определяется субъективно, на основании того, как оценивается интенсивность боли и уровень дискомфорта у пациента с запором. Каждый врач может столкнуться с тем, что многие пациенты с запором жалуются на метеоризм, вздутие и дискомфорт в животе — основные симптомы СРК. По нашему мнению, только степень выраженности этих симптомов отличает СРК-3 от функционального запора. В клинической практике проведение дифференциальной диагностики между данными состояниями часто является затруднительным или невозможным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sonnenberg, A. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986 / A. Sonnenberg, T. R. Koch // *Dig Dis Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 606–611.
2. US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography and health impact / D. A. Drossman [et al.] // *Dig Dis Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 1569–1580.

3. Минушкин, О. Н. Запоры и некоторые принципы их лечения / О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1997. — № 4. — С. 60–63.
4. Фролькис, А. В. Запоры / А. В. Фролькис. — СПб., 1993. — 32 с.
5. Фролькис, А. В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / А. В. Фролькис. — Л.: Медицина, 1991. — 222 с.
6. Quigley, E. M. Current concepts of the irritable bowel syndrome / E. M. Quigley // *Scand J Gastroenterol Suppl.* — 2003. — Vol. 237. — P. 1–8.
7. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
8. Evidence-based position statement on the management of chronic constipation in North America / L. J. Brandt [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, Suppl. 1. — P. 5–21.
9. An Epidemiological Survey of Constipation in Canada: Definitions, Rates, Demographics, and Predictors of Health Care Seeking / P. Pare [et al.] // *The Am. J. of Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 96, Suppl. 11. — P. 3130–3137.
10. Лоранская, И. Д. Запор — новые решения старой проблемы / И. Д. Лоранская // *Русский медицинский журнал.* — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 1–3.
11. Measurement of gastrointestinal transit / H. C. Lin [et al.] // *Dig Dis Sci.* — 2005. — Vol. 50. — P. 989–1004.
12. Odunsi, S. T. Selected interventions in nuclear medicine: gastrointestinal motor functions / S. T. Odunsi, M. Camilleri // *Semin Nucl Med.* — 2009. — Vol. 39. — P. 186–194.
13. Von der Ohe, M. R. Measurement of small bowel and colonic transit: indications and methods / M. R. von der Ohe, M. Camilleri // *Mayo Clin Proc.* — 1992. — Vol. 67. — P. 1169–1179.
14. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory / M. Camilleri [et al.] // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 747–762.
15. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice / M. Camilleri [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 1269–1282.
16. An evidence-based systematic review of the management of irritable bowel syndrome / L. J. Brandt [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1–35.
17. An evidence-based approach to the management of irritable bowel syndrome in Europe / E. M. M. Quigley [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2007. — Vol. 19, Suppl. 1. — P. 1–37.
18. McKee, D. P. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1: Definition of IBS and colonic motility / D. P. McKee, E. M. M. Quigley // *Dig Dis Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 1761–1772.
19. Rectal distension testing in patients with the irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds / M. Bouin [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1771–1777.
20. Prucalopride, a systemic enterokinetic, for the treatment of constipation / A. V. Emmanuel [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1347–1356.
21. Pharmacological management of constipation / A. V. Emmanuel [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2009. — Vol. 21, Suppl. 2. — P. 41–54.
22. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation / A. J. Lembo [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 886–895.
23. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. [Electronic resource] / ed. G. Lindberg, [et al.] — Mode of access: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/05_constipation.pdf. Date of accessed 11 July 2011.
24. Gastrointestinal prokinetic drugs have different affinity for the human cardiac human ether-a-gogo K(+) channel / F. Potet [et al.] // *J. Pharmacol. Exp Ther.* — 2001. — Vol. 299. — P. 1007–1012.
25. Quigley, E. M. M. Cisapride. What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? / E. M. M. Quigley // *J. Dig Dis.* — 2011. — Vol. 12. — P. 147–156.
26. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective / J. Tack [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 697–710.
27. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives / J. Tack [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study / N. J. Talley [et al.] // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 895–901.

УДК 611.72:616–073–7
**СВЯЗКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫМ СОЧЛЕНЕНИЕМ:
АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА
(обзор литературы)**

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: систематизация данных об анатомо-морфологических особенностях связок, ассоциированных с подвздошно-крестцовым сочленением.

Материал исследования. Публикации, содержащие информацию об анатомо-морфологических особенностях связок, ассоциированных с подвздошно-крестцовым сочленением, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты. Выделены наиболее важные анатомо-морфологические особенности связок, ассоциированных с подвздошно-крестцовым сочленением, имеющие значение в диагностике причин дорсопатий.

Заключение. Целесообразно дальнейшее изучение характера изменений, возникающих в связках, ассоциированных с подвздошно-крестцовым сочленением, с целью уточнения степени взаимосвязи указанных изменений с дорсопатиями.

Ключевые слова: крестцово-подвздошный сустав, передние и задние крестцово-подвздошные связки

**LIGAMENTS ASSOCIATED WITH THE SACROILIAC JOINT:
ANATOMICAL BASIS FOR A RADIOLOGIST
(literature review)**

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, V. Ya. Latysheva

Gomel State Medical University

Objective: to systematize data on anatomical and morphological characteristics of ligaments associated with the sacroiliac joint.

Material of the study. Publications containing information on the anatomical and morphological characteristics of the ligaments associated with the sacroiliac joint found in the PubMed resources and the information portal eLIBRARY.RU.

Results. We singled out the most important anatomical and morphological features of the ligaments associated with the sacroiliac joint that are relevant in the diagnosis of the causes of lower back pain.

Conclusion. To clarify the extent of the relation of the changes occurring in the ligaments associated with the sacroiliac joint to the lower back pain it is advisable to carry on the study on their nature.

Key words: sacroiliac joint, ventral and posterior sacroiliac ligaments.

Введение

Возникновение дорсопатий связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Структурами, потенциально способными (в случае их повреждения) инициировать дорсопатию, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника [1–5]. Считается, что патологии этих связок является причиной указанной патологии в 8,9 % случаев [4], а у спортсменов и артистов балета — в 10,6 % [5]. Согласно данным С. П. Миронова и соавт., обследовавших 517 спортсменов и артистов балета, чаще всего поражаются пояснично-подвздошные связки (32,4 %), крестцово-бугорные (14,7 %) и крестцово-остистые (8,9 %) [5]. По данным же других авторов, чаще поражаются крестцово-подвздошные связки [1, 6, 7]. Так, болезненность при пальпации в зоне проекции, например, задних крестцово-подвздошных связок отмечена у 42 % пациенток с послеродовой тазовой болью, у 44 % женщин и 47 % мужчин с не-

специфическим СБНС [6, 7]. Однако патология указанных связок, несмотря на наличие определенных диагностических алгоритмов [4, 5], часто не выявляется. И причиной тому является не только невысокая специфичность используемых тестов, но и недостаточная осведомленность врачей относительно анатомо-морфологических особенностей связок, ассоциированных с крестцово-подвздошным сочленением. По данным исследования, проведенного А. Vleeming с соавт., менее 10 % врачей оказались способными идентифицировать задние длинные крестцово-подвздошные связки [6].

Цель исследования

Систематизация данных об анатомо-морфологических особенностях связок, ассоциированных с крестцово-подвздошным сочленением.

Материал исследования

Публикации, содержащие информацию об анатомо-морфологических особенностях связок и сухожилий, ассоциированных с крестцово-подвздошным сочленением, депонирован-

ные в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.

Результаты и обсуждение

Крестцово-подвздошное сочленение (КПС).

Судя по результатам внутрисуставных блокад, дорсалгия, обусловленная патологией КПС, встречается в 5–30 % случаев [7–10]. Однако эти данные уместнее воспринимать как ориентировочные, поскольку вводимый в сустав анестетик, как выяснилось, может выходить за пределы синовиальной части сустава через дефекты, имеющиеся в суставной капсуле (вентрально — в 16 %, дорсально к первому крестцовому отверстию — в 8 %, дорсально сублигаментозно — в 24 %, каудально — в 12 % и в верхнюю часть крыла крестца — в 9 %) [10] и действовать на параартикулярные структуры [11].

Большинство авторов применительно к КПС используют термин «диартроз», хотя, по мнению А. Vleeming с соавт., более правильно в отношении КПС (учитывая его малоподвижность) употреблять термин «амфиартроз» [7]. Суставная поверхность подвздошной кости (ПК) имеет С-образную форму, крестца — L-образную [7, 13]. Площадь сустава составляет в среднем 17,5 см². У женщин этот показатель несколько меньше — 10,7–14,2 см². Площадь лигаментозной зоны КПС составляет в среднем 22,3 см² (у мужчин — 18,1–32 см²) [14].

Суставная поверхность ПК покрыта волокнистым хрящем, а суставная поверхность крестца — гиалиновым [16–19]. У младенцев хрящ на ПК содержит плотную сеть толстых пучков коллагеновых волокон, пересекающихся под углом, близким к прямому. Если судить по слабому прокрашиванию этого хряща альциановым синим, можно утверждать, что он содержит лишь незначительное количество кислых гликозаминогликанов [10, 18]. Хрящ суставной поверхности крестца также содержит фибриллярный матрикс (при световой микроскопии выявляются коллагеновые волокна, сориентированные под прямым углом к суставной поверхности), однако в отличие от хряща суставной поверхности ПК он прокрашивается альциановым синим в бледно-зелено-синий цвет, что означает, что этот хрящ — гиалиновый [18]. Толщина хряща на суставной поверхности крестца составляет 0,2–2,4–3,0 мм, а на ПК — 0,1–1,8 мм [18–20]. При этом субхондральный слой на суставной поверхности ПК на 50 % толще, чем на крестце [21], что следует учитывать при интерпретации данных лучевых исследований.

Дистрофические изменения в КПС появляются к 5–6-й декадам жизни: появляются эрозии, уменьшается толщина (к 8-й декаде жизни толщина становится менее 1 мм на крестце и менее 0,5 мм на ПК). С этими измене-

ниями некоторые авторы связывают возникновение СБНС [3, 16]. Однако эту точку зрения разделяют не все [1]. В большинстве случаев указанные дистрофические изменения отмечаются в центральной части КПС [8]: возможно, потому, что она подвергается наибольшим компрессионным и (или) сдвиговым воздействиям [7, 8].

Диапазон движений в КПС достаточно мал. Движения эти являются пассивными (то есть сустав не приводится в движение напрямую мышцами). В этом он и структурно, и функционально подобен предплюсневому суставу [19]. У мужчин средний объем движений составляет 1,4 мм, у нерожавших женщин — 1,6 мм [7], у неоднократно рожавших — до 3,1 мм [22].

Сразу после рождения ориентация сочленяющихся поверхностей КПС совпадает с ориентацией суставных поверхностей дугоотростчатых суставов. Однако в дальнейшем под действием механических факторов плоскость сустава меняется [7, 23]. Меняется (начиная со 2-й декады жизни) и рельеф КПС: формируются вдавления на суставных поверхностях крестца и соответствующие им выступы на сочленяющихся участках ПК. Эта структурная особенность способствует повышению фрикционной устойчивости сочленения при движении [7, 8, 16]. Этому же способствует и утолщение в процессе развития ассоциированных с КПС связок [24]. Их податливость может увеличиваться к концу 2-й декады жизни вследствие изменений гормонального фона. Это, в свою очередь, может приводить к увеличению объема движений в сочленении [7, 24].

По мнению П. Л. Жаркова с соавт., суставные поверхности КПС не несут механической нагрузки, поэтому вся тяжесть верхней половины тела ложится на крестцово-подвздошные связки [1]. Однако указанные связки не единственный компонент системы, обеспечивающей стабильность КПС, поскольку и анатомически, и функционально они связаны с рядом других структур: с тораколумбальной фасцией, широчайшими и выпрямляющими мышцами спины, многораздельными мышцами, поперечными, наружными и внутренними косыми мышцами живота, грушевидными и большими ягодичными мышцами. Их взаимодействие как раз и обеспечивает передачу напряжения (нагрузки) от позвоночного столба через таз в нижние конечности и, наоборот, — от нижних конечностей через таз к крестцу и далее к позвоночному столбу [7, 16, 23, 25].

Передние (вентральные) крестцово-подвздошные связки (ПКПС) представляют собой тонкую, широкую фиброзную мембрану, состоящую из коротких пучков волокон, относительно дугообразной линии подразделяющихся на верхние и нижние и соединяющих вентральную поверхность ПК с боковыми мас-

сами крестца на уровне S_I и S_{II} . [19, 25]. Прикрепляются волокна ПКПС на крестце снаружи, сверху и снизу от первых двух крестцовых отверстий [1, 25]. Ряд авторов рассматривает эту связку всего лишь как утолщение капсулы КПС спереди [8, 13, 16]. На диагностических изображениях именно так это и выглядит: связка и капсула визуализируются в виде единого комплекса толщиной до 2 мм, дифференцировка компонентов которого возможна только гистологически (по ориентации волокон) [25].

Увеличение толщины комплекса капсула/связка происходит в 1-ю декаду жизни [8, 16]. Это утолщение наиболее выражено на уровне дугообразной линии, а также в области задней нижней ости ПК на уровне S_{III} , примерно в том месте, где при рентгенологическом исследовании у части пациентов (у 25 % женщин и 6 % мужчин) выявляется *sulcus preauricularis* [27]. ПКПС предотвращает чрезмерное вентральное смещение L_V и S_I [7, 13]. В случае приложения к ней повышенных функциональных нагрузок она может повреждаться (по данным А. С. Schwarzer с соавт. у 8 из 12 пациентов с болевым синдромом в КПС были выявлены вентральные капсульные разрывы [28]) и инициировать СБНС. По крайней мере, невральные структуры, в том числе и обладающие иммунореактивностью к Р-субстанции и кокальцигенину в этой связке имеются [2, 3].

Согласно экспериментальным данным, методы визуализации позволяют выявлять альтерации, возникающие как в самой связке, так и в местах ее прикрепления к кости [26]. Обычно такими местами являются краниальные и каудальные точки прикрепления (на них приходится 93 % нагрузки при флексии) [25].

Межкостная крестцово-подвздошная связка (МКПС) локализуется глубоко в узком промежутке между крестцом и ПК в дорсальной части КПС. Состоит она из многочисленных коротких волокон, идущих от одной кости к другой в различных направлениях [8, 16, 19, 25]. В глубоко расположенной части МКПС выделяют верхние и нижние пучки, в расположенных более поверхностно — глубокие и поверхностные (наиболее частый вариант). Верхние поверхностные пучки соединяют верхние суставные отростки и боковой гребень S_I – S_{II} со смежными участками ПК (короткая крестцово-подвздошная связка) [8, 19]. Иногда в пределах МКПС могут выявляться 1 или 2 маленькие добавочные суставные полости (между фасетками вблизи задней верхней ости ПК и рудиментами поперечных отростков крестцовых позвонков, образующими латеральный крестцовый гребень) [29].

Начиная с 6-й декады жизни, часто в центральной части МКПС появляются участки оссификации (в 60 % случаев) [8]. Локализация и

распространенность этих изменений зависят от того, какой двигательный стереотип в КПС преобладает: например, во время сгибания наибольшее напряжение возникает в краниально расположенных волокнах МКПС, при вытяжении — в каудальных. Что же касается осевого вращения, то при нем нагрузка распределяется более равномерно [25]. Контрнугация крестца приводит к расслаблению МКПС, нугация — к увеличению ее натяжения [30].

В настоящее время МКПС не рассматривается в качестве структуры, способной инициировать болевой синдром [16, 19]. Хотя невральные структуры, обладающие иммунореактивностью к Р-субстанции и кокальцигенину, в этой связке все же имеются [2, 3].

Задние крестцово-подвздошные связки (ЗКПС) состоят из пучков различной длины и направленности. От МКПС они «отграничены» ветвями спинномозговых нервов и кровеносными сосудами [13]. Выделяют задние короткие крестцово-подвздошные связки (ЗККПС) и задние длинные крестцово-подвздошные связки (ЗДКПС) [13, 26, 30]. Краниально расположенные волокна ЗККПС крепятся на задней поверхности крестца в области латерального и промежуточного гребней, захватывая наружную половину первых двух задних крестцовых отверстий [1, 13, 29]. Кроме того, часть их волокон идет к дуге и поперечному отростку L_V [1]. Нижние волокна от уровня S_{III} и S_{IV} поднимаются к задней верхней ости и к задней поверхности внутреннего участка крыла ПК [8, 9, 13, 29]. Именно из них и формируется ЗДКПС, волокна которой крепятся снаружи, сверху и снизу от 3-го и 4-го задних крестцовых отверстий, а также в области латерального гребня на этом же уровне (иногда волокна доходят до S_V). К поверхности ПК волокна ЗДКПС крепятся к верхней задней ости [1, 13, 29–31] и частично — к сопредельным с ней участкам ПК [29].

Латеральная часть связки состоит из волокон, соединяющих ПК с бугристостью седалищной кости. Именно к ним прикрепляется большая ягодичная мышца. Одни авторы предлагают рассматривать эти волокна как часть крестцово-бугорной связки, другие же — как *lig. tuberoiliac* [6].

Ширина и длина ЗДКПС переменны: по секционным данным, ширина (каудальнее точки прикрепления к верхней задней ости) составляет 15–30 мм, длина (измеренная между верхней задней остью и S_{III} и S_{IV} сегментами) — 42–75 мм [6]. По данным ультразвуковых исследований, ЗККПС имеют длину в среднем 21,7 и 23,1 мм (справа и слева соответственно), а ЗДКПС — 34,2 и 35,6 мм (справа и слева соответственно) [12], по данным других авторов, длина в среднем составляет $37,9 \pm 2,4$ мм, толщина — $1,57 \pm 0,38$ мм [32].

В ЗДКПС можно выделить три части: место прикрепления к верхней задней ости, место прикрепления к S_{III} и середину связки — участок, соответствующий промежутку между 2-м и 3-м задними крестцовыми отверстиями (медиально) и апоневрозом большой ягодичной мышцы (латерально). Краниальная и каудальная части ЗДКПС имеют одинаковую морфологию, средняя же имеет свои особенности: в средней трети связка сливается с апоневрозом мышцы, выпрямляющей спину, апоневрозом большой ягодичной мышцы и глубоким фасциальным листком [6, 31]. Образующийся в результате этого фасциально-лигаментозный слой подобно тенту прикрывает боковые ответвления задних крестцовых нервов (средних нервов ягодич) и сосудов, проходящих в подлежащем слое жировой и рыхлой соединительной ткани [31]. Как полагают С. McGrath с соавт., напряжение от апоневроза мышцы, выпрямляющей спину, а также большой и средней ягодичных мышц может быть передано на связку и далее через жировую и рыхлую соединительную ткань на указанные нервы и сосуды [31].

Натяжение ЗДКПС может быть изменено под воздействием различных факторов, поскольку указанная связка имеет тесные анатомические взаимоотношения с мышцей, выпрямляющей позвоночник, многораздельными мышцами, задним листком грудопоясничной фасции, крестцово-бугорной связкой [6–8, 29–31]. Увеличение напряжения может возникать в ответ на натяжение гомолатеральной крестцово-бугорной связки, сокращение гомолатеральной мышцы, выпрямляющей спину, контрнутаацию крестца (смещения крестца на несколько миллиметров уже достаточно для увеличения натяжения ЗДКПС) [30]. Незначительное натяжение возникает в ответ на сокращение двуглавой мышцы бедра и натяжение грудопоясничной фасции (по линии приложения поперечной мышцы живота). Уменьшение натяжения отмечается в ответ на сокращение гомолатеральной большой ягодичной мышцы, натяжение гомолатеральной и контралатеральной части грудопоясничной фасции (по линии приложения широчайшей мышцы спины), нутаацию в КПС [6, 7]. Причем изменение напряжения ЗДКПС возможно даже при артродезе [6].

По мнению П. Л. Жаркова с соавт., ЗДКПС, особенно если она дистрофически изменена, может натягиваться и повреждаться, например, при нарушении синхронности сокращения, с одной стороны, мышцы, выпрямляющей позвоночник и большой ягодичной мышцы — с другой [1]. Возможно, именно такой механизм и лежит в основе дистрофических изменений ЗДКПС с последующей ее оссификацией в месте прикрепления к задней верхней ости. Однако бывает это, судя по данным аутопсий, нечасто — в 1 % случаев [33].

Крестцово-бугорная связка (КБС) — плоская, треугольной формы связка. Присоединяется к заднему краю ПК (между задней верхней и нижней остями), к задней и латеральной части крестца ниже ушковидной поверхности (нижние три крестцовых позвонка) и к верхне-латеральной части копчика [13, 29, 34]. От этой обширной зоны прикрепления волокна КБС, конвергируя, проходят вниз и латерально к медиальной поверхности седалищного бугра. Однако, прежде чем прикрепиться к нему, волокна перекручиваются и, отклонившись, идут к нижневнутреннему краю седалищной кости, формируя так называемый серповидный отросток [30, 34–36]. У мужчин длина КБС составляет в среднем 64 мм, у женщин — 70 мм [36]. Значимых различий между морфометрическими параметрами контрлатеральных КБС не отмечено [38].

Большинство поверхностных волокон КБС сливаются с волокнами сухожилия длинной головки двуглавой мышцы бедра [13, 29, 34–37]. Глубокие волокна связки либо полностью прикрепляются в области нижнемедиальной импресии верхней части седалищного бугра [34, 35], либо частично: медиальная порция — к седалищному бугру, а латеральная — к сухожилию длинной головки двуглавой мышцы бедра (в этих случаях она сливается с сухожилием длинной головки, не фиксируясь к седалищному бугру) [34, 37]. Полное слияние сухожилия двуглавой мышцы бедра с КБС может быть либо односторонним, либо двухсторонним (последний вариант, к слову, отмечался чаще у женщин) [37]. Помимо этого, КБС имеет тесные анатомические отношения (то есть сращена): с волокнами грушевидной мышцы (прикрепляются к вентральной части связки), с фасцией, покрывающей дорсальную часть грушевидной мышцы [35, 37], с каудальными волокнами большой ягодичной мышцы (последние крепятся к дорсальной поверхности КБС на большом участке), с ЗКПС и крестцово-остистой связкой (КОС) [13, 29, 34–37].

Контрнутаация крестца приводит к расслаблению КБС, нутаация — к натяжению [30]. Напряжение КБС может быть уменьшено, увеличено либо переадресовано через связанные с ней структуры [35]. Могут ли при этом возникать перегрузки, способные вызвать повреждение КБС, не ясно. Можно лишь предположить, что структура, через которую проходят копчиковые ветви нижней ягодичной артерии, прободающего кожного нерва и копчикового нервного сплетения, таким перегрузкам не подвергается [35]. Впрочем, у лиц старше 70 лет дистрофические изменения КБС с исходом в оссификацию (интралигаментозную) — явление нередкое (по секционным данным — в 7,9 % случаев) [39]. Данные изменения могут быть как одно-, так и двухсторонними [39–41]. В типичных случаях зона оссификации начинается

широким основанием у седалищного бугра и продолжается, сужаясь, краниомедиально (при этом центральная часть обычно состоит из губчатой, а периферическая — из компактной кости) [39].

Крестцово-остистая связка (КОС) — тонкая, треугольной формы связка. Расположена медиальнее и глубже КБС (с волокнами последней она сливается). Широким основанием отходит от каудальных крестцовых и верхних копчиковых сегментов и прикрепляется к ости седалищной кости. Разграничивает большое и малое седалищные отверстия [7, 29, 36]. У мужчин длина связки составляет в среднем 38 мм, у женщин — 46 мм [36]. Значимых различий между морфометрическими параметрами контрлатеральных связок не выявлено [38]. Контрнутаия крестца приводит к расслаблению КОС, нутаия — к увеличению их натяжения [30].

Крестцово-копчиковая связка (ККС) состоит: из латеральных связок (крепятся к поперечным отросткам последнего крестцового и первого копчикового позвонков); вентральной связки (состоит из двух перекрещивающихся пучков волокон, расположенных на передней поверхности крестцово-копчикового соединения); поверхностных дорсальных связок (крепятся к задней поверхности копчика и боковым стенкам входа в крестцовый канал) и глубокой дорсальной связки (продолжение задней продольной связки) [29, 42, 43]. ККС относятся к связкам, подверженным влиянию гормональных факторов (например, эстрогенов у женщин) [7].

Движения в крестцово-копчиковом соединении пассивны (возможны лишь флексия и экстензия) [29, 42]. Объем этих движений может уменьшаться из-за полной или частичной оссификации КПС. Процесс этот может начаться уже после 20 лет [42] (по данным S. A. Mohammad с соавт., в 4 % случаев [43]). Причем, с возрастом инцидентность указанных изменений возрастает [42, 43]. Гендерные различия не существенны и особого значения не имеют [42].

Выводы

При анализе диагностических изображений необходимо учитывать наличие возрастных и гендерных различий КПС, а также ассоциированных с ним структур.

Необходимо уделять внимание структурным изменениям скелета, создающим предпосылки для функциональной перегрузки КПС.

Вариабельность структуры, а также морфометрических параметров КПС и ассоциированных с ним связок требует обязательного учета клинических и физикальных данных при анализе диагностических изображений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жарков, П. Л. «Поясничные» боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М.: Юниартпринт, 2001. — 143 с.
2. Nociceptive nerve fibers in the sacroiliac joint in humans / K. M. Szadek [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 36–43.

3. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: an immunohistochemical study / K. M. Szadek [et al.] // Clin. Anat. — 2010. — Vol. 23, № 2. — P. 192–198.

4. Миронов, С. П. Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // Вестник травматол. ортопед. — 2001. — № 4. — С. 14–21.

5. Миронов, С. П. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // Вестник РАМН. — 2008. — № 8. — С. 8–12.

6. The function of the long dorsal sacroiliac ligament its implication for understanding low back pain / A. Vleeming [et al.] // Spine. — 1996. — Vol. 21, № 5. — P. 556–562.

7. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications / A. Vleeming [et al.] // J. Anat. — 2012. — Vol. 221, № 6. — P. 537–567

8. Rosatelli, A. L. Anatomy of the interosseous region of the sacroiliac joint / A. L. Rosatelli, A. M. Agur, S. Chhaya // J. Orthop. Sports Phys. Ther. — 2006. — Vol. 36, № 4. — P. 200–208.

9. McGrath, M. C. Composite sacroiliac joint pain provocation tests: a question of clinical significance / M. C. McGrath // Internat. J. Osteopathic Med. — 2010. — Vol. 13, № 1. — P. 24–30.

10. Fortin, J. D. Three pathways between the sacroiliac joint and neural structures / J. D. Fortin, W. J. Washington, F. J. E. Falco // Am. J. Neuroradiol. — 1999. — Vol. 20, № 8. — P. 1429–1434.

11. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study / E. Murakami [et al.] // J. Orthop. Science. — 2007. — Vol. 12. — P. 274–280.

12. LeGoff, B. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments / B. LeGoff, J.-M. Berthelot, Y. Maugars // Clin. Exp. Rheumatol. — 2011. — Vol. 29, № 6. — P. 1014–1017.

13. The sacroiliac joint: review of anatomy, mechanics and function / G. J. Alderink [et al.] // J. Orthop. Sports Phys. Ther. — 1991. — Vol. 13, № 2. — P. 71–84.

14. Miller, J. A. Load-displacement behavior of sacroiliac joints / J. A. Miller, A. B. Schultz, G. B. Andersson // J. Orthop. Res. — 1987. — Vol. 5, № 1. — P. 92–101.

15. The sexual dimorphism of the sacro-iliac joint: an investigation using geometric morphometric techniques / E. Anastasiou, A. T. Chamberlain // J. Forensic. Sci. — 2013. — Vol. 58, № 1. — P. 126–134.

16. Bowen, V. Macroscopic and microscopic anatomy of the sacroiliac joint from embryonic life until the eighth decade / V. Bowen, J. D. Cassidy // Spine. — 1981. — Vol. 6, № 6. — P. 620–628.

17. Morphometric analysis of the sacroiliac joint / E. Sgambati [et al.] // Ital. J. Anat. Embryol. — 1997. — Vol. 102, № 1. — P. 33–38.

18. Walker, J. M. Age-related differences in the human sacroiliac joint: a histological study — implications for therapy / J. M. Walker // Orthop. Sports Physical Therapy. — 1986. — Vol. 7, № 6. — P. 325–334.

19. Bogduk, N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005. — P. 59–62, 173–182, 193.

20. Biochemical and morphologic studies of cartilage from the adult human sacroiliac joint / J. D. Paquin [et al.] // Arthritis Rheum. — 1983. — Vol. 26, № 7. — P. 887–895.

21. McLaughlan, G. J. Sacral and iliac articular cartilage thickness and cellularity: relationship to subchondral bone end-plate thickness and cancellous bone density / G. J. McLaughlan, D. Gardner // Rheumatol. — 2002. — Vol. 41, № 4. — P. 375–380.

22. Garras, D. N. Single-leg-stance (flamingo) radiographs to assess pelvic instability: how much motion is normal? / D. N. Garras, J. T. Carothers, S. A. Olson // J. Bone Joint Surg. Am. — 2008. — Vol. 90, № 10. — P. 2114–2118.

23. Biomechanical analysis of reducing sacroiliac joint shear load by optimization of pelvic muscle and ligament forces / J. J. M. Pel [et al.] // Annals Biomedical Engineering. — 2008. — Vol. 36, № 3. — P. 415–424.

24. The sacroiliac joint: anatomy, physiology and clinical significance / S. L. Forst [et al.] // Pain Physician. — 2006. — Vol. 9, № 1. — P. 61–67.

25. A finite element analysis of sacroiliac joint ligaments in response to different loading conditions / P. H. Eichenseer [et al.] // Spine. — 2011. — Vol. 36, № 22. — P. 1446–1452.

26. Ventral sacroiliac ligament. Anatomic and pathologic considerations / S. Jaovisidha [et al.] // Investigat. Radiology. — 1996. — Vol. 31, № 8. — P. 532–541.

27. Dee, P. M. The preauricular sulcus / P. M. Dee // Radiology. — 1981. — Vol. 140, № 2. — P. 354.

28. Schwarzer, A. C. The sacroiliac joint in chronic low back pain / A. C. Schwarzer, C. N. Aprill, N. Bogduk // Spine. — 1995. — Vol. 20, № 1. — P. 31–37.

29. *Palastanga, N.* Anatomy and human movement: structure and function / N. Palastanga, R. Soames / Edinburgh: Elsevier, 2012 — P. 201–403.
30. Possible role of the long dorsal sacroiliac ligament in women with peripartum pelvic pain / A. Vleeming [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81, № 5. — P. 430–436.
31. *McGrath, C.* The long posterior sacroiliac ligament: A histological study of morphological relations in the posterior sacroiliac region / C. McGrath, H. Nicholson, P. Hurst // Joint Bone Spine. — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 57–62.
32. An anatomical ultrasound study of the long posterior sacroiliac ligament / A. E. Moore [et al.] // Clin. Anat. — 2010. — Vol. 23, № 8. — P. 971–977.
33. *Singh, R.* Bony projection from the posterior superior iliac spine / R. Singh // EJBS. — 2013. — Vol. 6, № 1. — P. 37–38.
34. A functional-anatomical approach to the spine-pelvis mechanism: interaction between the biceps femoris muscle and the sacrotuberous ligament / J-P. VanWingerden [et al.] // Eur. Spine J. — 1993. — Vol. 2, № 3. — P. 140–144.
35. *Woodley, S. J.* Anatomy in practice: the sacrotuberous ligament / S. J. Woodley, E. Kennedy, S. Mercer / N. Z. J. Physiotherapy. — 2005. — Vol. 33, № 3. — P. 91–94.
36. The sacrotuberous and the sacrospinous ligament — a virtual reconstruction / N. Hammer [et al.] // Ann. Anat. — 2009. — Vol. 191, № 4. — P. 417–425.
37. *Vleeming, A.* The sacrotuberous ligament: a conceptual approach to its dynamic role in stabilizing the sacroiliac joint / A. Vleeming, R. Stoeckart, J. Snijders // Clinical Biomechanics. — 1989. — Vol. 4, № 4. — P. 201–203.
38. The morphometric study of the sacrospinal and sacrotuberous ligaments correlated with the morphometry of the pelvis / R. Seizeur [et al.] // Surg. Radiol. Anat. — 2005. — Vol. 27, № 6. — P. 517–523.
39. *Prescher, A.* Anatomical and radiological observations concerning ossification of the sacrotuberous ligament: is there a relation to spinal diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)? / A. Prescher, K. Bohndorf // Skeletal Radiol. — 1993. — Vol. 22, № 8. — P. 581–585.
40. *Bhanup, S.* Bilateral ankylosis of sacro-iliac joint with ossified sacrospinous, sacrotuberous and transverse acetabular ligaments / S. Bhanu, D. Sankar // International J. Anatom. Variations. — 2011. — Vol. 4. — P. 123–127.
41. Unilateral partial ossification of sacrotuberous ligament: anatomico-radiological evaluation and clinical implications / J. Arora [et al.] // Romanian J. Morphology and Embryology. — 2009. — Vol. 50, № 3. — P. 505–508.
42. *Saluja, P. G.* The incidence of ossification of the sacrococcygeal joint / P. G. Saluja // J. Anat. — 1988. — Vol. 156. — P. 11–15.
43. *Mohammad, S. A.* The frequency of ossification of the sacrococcygeal joint in Iraqis / S. A. Mohammad, M. A. Abd-alla / Tikrit Med. J. — 2007. — Vol. 13, № 1. — P. 95–98.

Поступила 25.09.2013

УДК 577.118

ХИМИЯ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (лекция)

В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова

Гомельский государственный медицинский университет

Представленная лекция является сокращенным изложением курса химии биогенных элементов, изучаемых студентами лечебных факультетов медицинских университетов Республики Беларусь. Теоретическим фундаментом данной темы служат основные концепции биогеохимии — науки о взаимосвязи живого и неживого вещества, созданной академиком В. И. Вернадским в 30-е годы XX века. Особое внимание уделено вопросам взаимосвязи атомного строения, химических свойств и биологической роли химических элементов, играющих важную роль в жизнедеятельности живых систем.

Ключевые слова: биогенные элементы, биогеохимия, макро- и микроэлементы, биологические функции химических элементов.

CHEMISTRY OF BIOGENIC ELEMENTS (lecture)

V. A. Filippova, A. V. Lysenkova

Gomel State Medical University

The presented lecture is a short chemistry course on biogenic elements studied by medical students of higher schools of Belarus. The theoretical foundations of this topic are basic concepts of biogeochemistry, the science of the relation of the living and non-living matter developed by the academician V. I. Vernadsky in the 1930-s. Special attention was given to the relation of atomic structure, chemical properties and biological functions of chemical elements playing an essential role in life of living systems.

Key words: biogenic elements, biogeochemistry, macro- and microelements, biological functions of chemical elements.

Биогеохимия — это наука, изучающая распределение химических элементов и их миграцию в биосфере. Основным вопросом биогеохимии является вопрос о взаимосвязи живого и неживого вещества. Становление биогеохимии как науки произошло в 30-е годы XX века, ее основоположником явился академик В. И. Вернадский [1, 2]. Анализируя содержание элементов в земной коре

и в живых организмах, ученые пришли к выводу, что одни и те же элементы входят в состав как живых, так и неживых объектов. Вероятно, что в живом организме когда-нибудь будут найдены все элементы периодической системы (ПС), обнаруженные к настоящему времени в неживой природе. Тем не менее, простой взаимосвязи между содержанием элементов в живой и неживой

природе не существует. Так, восемь химических элементов составляют 98 % массы земной коры. К ним относятся кислород, кремний, алюминий, железо, кальций, натрий, калий и магний. В живых организмах преобладают шесть элементов, названных органогенами: углерод, водород, кислород, азот, фосфор и сера, на которые приходится 97,4 % биомассы. В земной коре преобладают металлы, а в живых организмах — неметаллы. В разных геосферах химические элементы распределены неравномерно. Из основных элементов биомассы только кислород и кальций широко представлены в земной коре. Такие элементы как кремний, алюминий и железо, находящиеся в земной коре в наибольших количествах, в биомассе представлены в невысоких концентрациях [3].

Согласно теории А. П. Виноградова, живые организмы легко накапливают те химические элементы, которые образуют газы и пары атмосферы или водорастворимые соединения с главными ионами гидросферы (H^+ , OH^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-}). Например, углерод — это макроэлемент, так как образуемые им оксиды CO и CO_2 — газы; кремний — это микроэлемент, так как SiO_2 — нерастворимое в воде твердое вещество [1, 2, 4].

Таблица 1 — Наиболее токсичные металлы

IV Б	V Б	VI Б	VII Б	Fe	VIII Б	Ni*	I Б	II Б
Zr	Nb	Cr*	Mn	Ru	Co	Pd	Cu	Zn
Hf	Ta	Mo	Tc	Os	Rh	Pt	Ag	Cd*
		W	Re		Ir		Au	Hg*

*Выделены металлы, признанные остротоксичными

На токсичность химического элемента влияет степень его окисления в соединении: чем выше степень окисления элемента, тем выше его токсичность. Так, ионы хрома Cr^{3+} являются малотоксичными, а анионы CrO_4^{2-} и $Cr_2O_7^{2-}$, содержащие Cr^{6+} , высокотоксичны.

Изучая влияние химических элементов на живые организмы, А. П. Виноградов сформулировал понятие о **биогеохимической провинции**. Это часть биосферы, характеризующаяся экстремальными геохимическими условиями и определенными постоянными реакциями организмов на них (эндемические заболевания, возникновение мутантов, уродства и др.).

В настоящее время проявления истинного дефицита микроэлементов для человека доказаны для железа, меди, цинка, марганца, хрома, молибдена и кобальта, а также фтора, йода и селена. В большинстве случаев это связано с особенностями биогеохимических провинций. Например, в Васюганье — недостаток меди, а в Бурятии и Прикаспийской низменности — кобальта. Белорусское Полесье характеризует-

ся крайне низким содержанием йода, что приводит к массовым случаям заболевания щитовидной железы (эндемический зоб) [3].

Биогенными называются химические элементы в той или иной форме входящие в состав биомассы и выполняющие в ней определенные жизненные функции.

К важнейшим биогенным элементам относятся:

- **шесть неметаллов-органогенов;**
- **десять биометаллов (металлов жизни) — натрий, калий, магний, кальций, а также железо, кобальт, медь, цинк, марганец и молибден.**

По содержанию в биомассе химические элементы делятся на:

- **макроэлементы** (более 10^{-2} % масс.). К ним относятся неметаллы-органогены и хлор, а так же биометаллы, s-блока;
- **микроэлементы** (10^{-3} – 10^{-3} % масс.), например, биометаллы, d-блока, а также никель, хром, кремний, бор и др.;
- **ультрамикроэлементы** (менее 10^{-5} % масс.); например, ртуть, золото и др.

Между содержанием элемента в организме и его положением в ПС установлена определенная взаимосвязь. Так, в группах сверху вниз происходит увеличение токсичности химических элементов и их соединений и, как следствие, уменьшение содержания в биомассе (таблица 1).

Биогеохимия явилась фундаментом для современной экологической химии, изучающей вопросы, связанные с характеристикой основных химических токсикантов, методами борьбы с ними, изысканием новых экологически чистых источников энергии [5].

К наиболее опасным токсикантам относятся:

- **углекислый газ**, источниками которого являются тепловые электростанции и промышленные предприятия. Избыток CO_2 в атмосфере создает парниковый эффект;
- **угарный газ**, источниками которого являются металлургические предприятия, транспорт и переработка нефти;
- **сернистый газ**, попадающий в атмосферу в результате функционирования предприятий энергетики и химической промышленности, нефтеперерабатывающих заводов. Диоксид серы — одна из причин появления кислотных дождей;

- оксиды азота NO и NO₂ выбрасываются в атмосферу двигателями внутреннего сгорания, реактивными двигателями, химическими предприятиями. Они относятся к веществам, способствующим разрушению озонового слоя Земли и провоцирующим возникновение кислотных дождей;

- высокотоксичный металл ртуть попадает в биосферу при производстве лаков и красок, в результате процессов обогащения руд и деятельности фабрик целлюлозно-бумажной промышленности;

- основными источниками свинца, вызывающего тяжелые отравления (сатурнизм), является химическая и горнодобывающая промышленность;

- сельское хозяйство является источником загрязнения окружающей среды фосфатами, гербицидами и пестицидами;

- добыча, транспортировка и переработка нефти создают серьезную угрозу для экологии. Основными источниками загрязнения нефтью и нефтепродуктами почв и поверхностных вод являются нефтепромыслы на суше и континентальном шельфе;

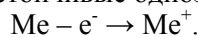
- радиационное загрязнение — наиболее опасный вид физического загрязнения окружающей среды, связанный с воздействием на человека и другие виды организмов радиационного излучения. В развитых странах радиационное загрязнение представляет наибольшую опасность вследствие того, что один из основных источников этого вида загрязнения — ядерная энергетика в последнее время развивается наиболее быстрыми темпами. По оценкам экспертов, этот вид загрязнения среды в нашей стране и в других государствах СНГ находится на втором месте после химического. Проблемы радиационного загрязнения биосферы наиболее остро встали перед мировым сообществом после аварии на Чернобыльской атомной станции в апреле 1986 г. Наиболее опасными радионуклидами являются стронций и цезий, которые трудно выводятся из организма. Обладая периодом полураспада, приблизительно равным средней продолжительности жизни человека, они создают опасность возникновения онкологических заболеваний и генетических нарушений.

Классификация химических элементов

Исходя из современной квантово-механической интерпретации ПС, классификация химических элементов производится в соответствии с их электронной конфигурацией. Она основана на характере заполнения атомных орбиталей электронами. **В соответствии с этим принципом все элементы делятся на s-, p-, d- и f-блоки, или семейства [6].**

К s-блоку относятся химические элементы с электронной конфигурацией: внешнего энергетического уровня ns^x , где x принимает зна-

чения 1 или 2. Различают s^1 -элементы (щелочные металлы и водород) и s^2 -элементы (бериллий, магний, щелочноземельные металлы и гелий). Элементы s-блока — это металлы (исключение составляют H и He). Самыми активными из них являются щелочные металлы, легко отдающие валентный электрон и превращающиеся в устойчивые однозарядные катионы:



Их высокая металличность обусловлена большими атомными радиусами и наличием лишь одного валентного электрона на внешнем уровне. s^2 -Элементы уступают им по металличности, так как имеют меньшие атомные радиусы и большее число валентных электронов.

В группах s-элементов сверху вниз металличность атомов усиливается, что обусловлено увеличением атомных радиусов и уменьшением энергии ионизации. В своих соединениях s-металлы проявляют степени окисления +1 (щелочные) и +2 (Be, Mg и щелочноземельные металлы). К их важнейшим соединениям относятся:

- оксиды: Me_2O и MeO ;
- гидроксиды: $MeOH$ и $Me(OH)_2$;
- гидриды: MeH и MeH_2 ;
- соли.

Особое положение среди s-элементов занимает водород. Согласно современным представлениям, водород с электронной конфигурацией $1s^1$ нельзя отнести к какой-либо группе; его следует считать просто первым элементом ПС.

К важнейшим биогенным элементам s-блока кроме водорода относятся натрий, калий, кальций и магний. Все они являются макроэлементами. К высокотоксичным элементам относится барий. Например, высшей летальной дозой $BaCl_2$ является 1 г на 70 кг массы тела человека.

Биологическая роль важнейших биогенных s-элементов

Калий и натрий — одни из основных биогенных макроэлементов. Их содержание в организме человека составляет, соответственно, 140 и 100 г в расчете на массу тела в 70 кг. Калий содержится большей частью в клетках (до 40 раз больше, чем в межклеточном пространстве), а натрий находится преимущественно во внеклеточной жидкости (44 % от общего содержания данного элемента). Калий и натрий между собой функционально связаны и выполняют следующие функции:

- возникновение мембранного потенциала и мышечных сокращений;
- поддержание осмотической концентрации крови;
- поддержание кислотно-щелочного баланса;
- нормализация водного баланса.

Калий нормализует работу сердца, влияет на работу нервных и мышечных клеток, действует как иммуномодулятор. Натрий генерирует

нервные сигналы и обеспечивает мышечные сокращения. Он препятствует возникновению солнечных и тепловых ударов, обладает эффективным сосудорасширяющим действием [7].

По содержанию в организме человека **литий, рубидий и цезий** относят к микроэлементам. Биологическая роль **цезия** в организме до конца не известна, но ее изучение приобрело особую актуальность после аварии на ЧАЭС. Установлено стимулирующее влияние этого элемента на функции кровообращения и изучена эффективность применения его солей при гипотонии различного происхождения. Цезий-137 является одним из главных факторов радиоактивного загрязнения биосферы. В настоящее время это основной дозообразующий радионуклид на территориях, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС. От его содержания и поведения во внешней среде зависит пригодность загрязненных территорий для полноценной жизни.

Водород — самый распространенный элемент в нашей вселенной, его доля составляет около 75 % по массе и 92 % по числу атомов. В отличие от кислорода, существующего как в природе, так и в организме в свободном виде, водород почти полностью находится в виде его соединений (основное соединение водорода — вода). Содержание водорода в организме человека составляет 10 % по массе, а по числу атомов 50 % (каждый второй атом в организме — водород). Водород как отдельный элемент не обладает биологической ценностью.

Кальций относится к химическим элементам, необходимым для организма человека и животных, находится как в связанном, так и ионизированном виде. Он является основным структурным компонентом костей, хрящей и зубов (97–99 % от общего содержания кальция в организме). Кальций принимает участие в процессе возбуждения нервной и мышечной ткани, в функционировании системы свертываемости крови, в клеточной регуляции проницаемости мембран. Он поддерживает нервно-мышечный тонус, сохранение сексуальной функции, а также устойчивость организма к внешним неблагоприятным факторам вредного воздействия [7].

Магний необходим для минерализации костей, синтеза белков; он участвует в мышечных сокращениях и передаче нервных импульсов.

Бериллий, стронций и барий относятся к микроэлементам. **Стронций** является остеотропом, то есть элементом, который накапливается избирательно в определенных тканях человека. Для него этим органом (тканью) является скелет. Принято считать, что стронций вреден для организма, однако вредное воздействие могут оказать лишь его радиоактивные изотопы, тогда как природный стронций малотоксичен. Его применяют для лечения остеопороза, поскольку этот элемент

способен укреплять костную ткань, снижая скорость ее разрушения [7]. При дефиците кальция и наличии радиоактивного стронция, организм накапливает в костях Sr-90, что актуально для белорусского Полесья. Радионуклид Sr-90 очень медленно выводится из организма, облучая костный мозг и вызывая соответствующие заболевания (лучевая болезнь и образование опухолей).

Элементами d-блока (или переходными элементами) называются элементы, атомы которых имеют электронную конфигурацию валентных электронов $ns^2(n-1)d^x$, где x принимает значения от 1 до 10. Исключение составляют серебро, медь, золото, хром, платина и некоторые другие элементы, для которых формула валентного слоя $ns^1(n-1)d^x$, где x принимает значения 5 или 10. Такое изменение электронной конфигурации атомов связано с **электронным проскоком**.

Элементы d-блока расположены в побочных подгруппах I B – VIII B; они являются металлами средней и низкой активности, уступая по металличности элементам s- и p-блоков. Особенностью d-элементов является наличие триад, относящихся к VIII B группе. Триады объединяют металлы с похожими физическими, химическими и даже биологическими свойствами. Например, триада железа включает железо, кобальт и никель, а в состав триады платиновых металлов входят рутений, родий, палладий, а также осмий, иридий и платина. К важнейшим соединениям d-элементов относятся:

- оксиды, которые могут носить основной (например, FeO, MnO), амфотерный (например, ZnO, Fe₂O₃, Cr₂O₃) и кислотный характер (например, CrO₃, Mn₂O₇);

- гидроксиды, проявляющие основные (Fe(OH)₂, Mn(OH)₂), амфотерные (Zn(OH)₂, Cr(OH)₃) и кислотные (H₂FeO₄, HMnO₄) свойства;

- гидриды, большинство из которых имеют переменный состав (например, TiH_{1,7}; TiH_{0,9}). Платиновые металлы образуют с водородом твердые растворы.

Для большинства d-элементов характерно многообразие степеней окисления атомов в соединениях. С ростом степени окисления увеличивается кислотность оксидов и гидроксидов, а также возрастают окислительные свойства атомов и их соединений.

d-Элементы являются лучшими комплексообразователями, так как для них характерны небольшие ионные радиусы и сравнительно высокие степени окисления. Самыми сильными комплексообразователями являются элементы триад. В биосистемах d-элементы присутствуют только в форме комплексных соединений с биолигандами.

Биологическая роль важнейших биогенных d-элементов

К биогенным элементам d-блока относятся железо, кобальт, молибден, медь, цинк и марганец.

нец. Они являются микроэлементами, выполняющими в организме многочисленные функции.

Существуют определенные диапазоны концентраций, в которых микроэлементы не-

обходимы живым организмам [8]. Избыток этих элементов для организма вреден, тогда как присутствие металлов, не имеющих биологической функции, вредно всегда (рисунок 1).

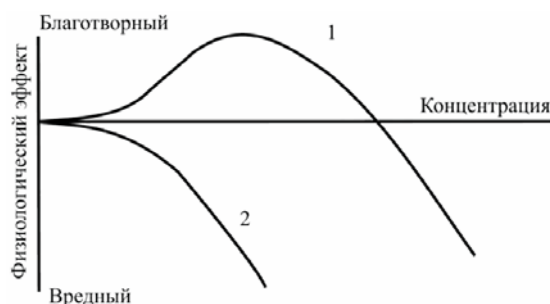


Рисунок 1 — Токсичность металлов. Кривая 1 характерна для биогенных микроэлементов, кривая 2 — для металлов, не имеющих биологической функции

Известно, что вредным является не только избыток, но и недостаток микроэлементов. Благотворный эффект начинается не просто с при-

сутствия микроэлемента в организме, а с некоторых его концентраций, отвечающих потребности в нем данного организма (рисунок 2).

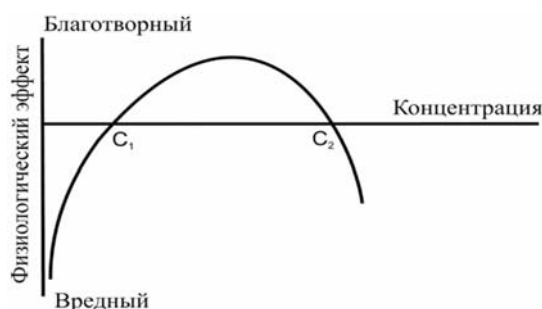


Рисунок 2 — Физиологический эффект микроэлементов

Таким образом, «кривая полезности» микроэлемента имеет три четко различающиеся части: левая, находящаяся по эффекту в отрицательной области, средняя — с положительным эффектом, после достижения некоторой пороговой концентрации C_1 и правая — с вредным эффектом избытка элемента, начиная с некоторого порогового значения C_2 .

Рассматривая физиологические функции микроэлементов, необходимо учитывать их нормальное содержание в организме человека, источники поступления в организм, а также последствия дефицита и токсичность при повышенном содержании в живых системах.

Кобальт содержится в организме взрослого человека в количестве 1–2 мг. Наибольшая концентрация кобальта приходится на печень (0,076–0,201 мг/кг), затем идут почки, поджелудочная железа и селезенка. Кобальт влияет на процессы кроветворения, участвует в обмене веществ, стимулирует образование в крови гемоглобина и эритроцитов, участвует в биосинтезе витамина B_{12} . Недостаток витамина B_{12} приводит к злокачественной анемии.

Медь содержится в организме в количестве 70–120 мг. Примерно по 30 % содержат в себе печень и мозг, а остальная масса распределена в мышцах, костях, крови и почках. Медь является жизненно важным элементом, который входит в состав многих ферментов, дыхательных пигментов. Она играет значительную роль в осуществлении важнейших физиологических процессов. Недостаток меди может быть причиной частых переломов, так как она является важной составляющей белкового каркаса костей. Дефицит меди грозит любителям полуфабрикатов и чрезмерно рафинированной пищи, а также сторонникам молочной диеты. При недостатке меди характерны быстрая утомляемость, постоянная и беспричинная головная боль, плохое настроение, раздражительность. Недостаток меди может привести к подагре, а избыток — к болезни Вильсона-Коновалова.

Железо — важнейший микроэлемент, содержание которого в организме взрослого человека около 4 г. Из них более половины (около 2,5 г) составляет железо гемоглобина, другая часть данного элемента депонируется в пе-

чени, селезенке и костном мозге. Железо принимает участие в кроветворении, дыхании, окислительно-восстановительных реакциях, иммунобиологических процессах. Чрезвычайно важная роль железа в организме человека определяется тем, что оно входит в состав гемоглобина крови и более чем сотни ферментов. Нарушение обмена и дефицит железа в организме приводит к развитию железодефицитной анемии. По данным ВОЗ, низкое содержание железа является одной из наиболее серьезных проблем современности. На земном шаре от дефицита железа страдает 4–5 млрд человек (66–80 % населения Земли). Недостаток железа — один из десяти глобальных факторов риска, являющийся причиной смерти 800 тыс. человек в год. Избыток железа приводит к заболеванию, называемому сидерозом. Чаще всего оно встречается у шахтеров, добывающих гематит (красный железняк, природный оксид железа), а также у рабочих литейных цехов, электросварщиков и др. Заболевание вызывает железосодержащая пыль, осаждающаяся на легких. Избыточное содержание железа в рационе питания тоже может стать причиной сидероза. Эта болезнь часто встречается у жителей племени банту в Южной Африке (они готовят пищу в железной посуде).

Марганец содержится в костях, печени, почках и сердце; его содержание колеблется от 12 до 20 мг. Он принимает участие в продуцировании и обмене нейромедиаторов в ЦНС, усиливает действие инсулина, поддерживает устойчивость структуры клеточных мембран, принимает участие в синтезе гормона щитовидной железы — тироксина, содействует нормализации энергетического баланса, улучшает работу иммунной системы и необходим для синтеза интерферона.

Молибден — биогенный микроэлемент, содержание которого в организме человека составляет около 9 мг. Его основная часть концентрируется в костной ткани, печени, почках, головном мозге, поджелудочной и щитовидной железах и надпочечниках. Молибден выполняет в организме следующие функции: способствует метаболизму белков, жиров и углеводов, активизирует ряд ферментов, необходимых для развития и роста организма, укрепляет зубную ткань, защищая зубы от разрушения и способствуя профилактике кариеса, ускоряет распад пуринов и вывод из организма мочевой кислоты.

В норме содержание **цинка** в организме человека составляет 2–3 г. Большая его часть находится в коже, печени, почках, в сетчатке глаза, а у мужчин, кроме того, в предстательной железе. Цинк входит в состав ферментов и комплексов, обеспечивающих важнейшие физиологические функции организма: синтез бел-

ков, заживление ран, активизацию иммунных реакций, стабильность сетчатки и прозрачность хрусталика глаза. По данным ВОЗ, у большей части населения нашей планеты наблюдается дефицит цинка в организме.

К **p-блоку** относятся элементы с общей формулой внешнего энергетического уровня ns^2np^x , где x принимает значения от 1 до 6. p-Элементы расположены в III A–VIII A группах. К ним относятся как металлы, так и неметаллы. Металлические свойства элементов ослабевают в периодах слева направо и усиливаются в группах сверху вниз. Неметаллические свойства элементов усиливаются в периодах и ослабевают в группах. Наиболее активными неметаллами являются галогены и халькогены.

Оксиды и гидроксиды p-элементов носят преимущественно кислотный характер. Исключения составляют соединения висмута (Bi_2O_3 и $Bi(OH)_3$), имеющие основной характер, а также амфотерные соединения ряда металлов p-блока (SnO и $Sn(OH)_2$, PbO и $Pb(OH)_2$, Al_2O_3 и $Al(OH)_3$). Высокой физиологической активностью обладают несолеобразующие оксиды, такие как N_2O , NO , CO .

Подобно d-элементам, p-элементы характеризуются многообразием степеней окисления атомов в их соединениях. С увеличением степени окисления атомов возрастает кислотность оксидов и гидроксидов элементов p-блока, а также окислительная способность их соединений.

Важнейшими биогенными элементами p-блока являются неметаллы-органогены: **углерод, кислород, азот, фосфор и сера**. Они, а также **хлор**, содержатся в организме человека в макроколичествах.

Биологическая роль важнейших биогенных p-элементов

Содержание **кислорода** составляет до 65 % массы тела человека, то есть более 40 кг у взрослого. Кислород — наиболее распространенный окислитель на Земле. В окружающей среде он представлен в двух формах: в виде соединений, входящих в состав земной коры, воды, оксидов, пероксидов, гидроксидов и солей, и в свободном виде, где кислород является важнейшим компонентом атмосферного воздуха (21 % по объему). Основной и фактически единственной функцией кислорода является его участие как окислителя в окислительно-восстановительных реакциях в организме. Кислород *in vivo* окисляет такие важнейшие компоненты пищи, как углеводы, жиры и белки, что сопровождается выделением энергии, необходимой для жизнедеятельности всех живых существ. В покое организм взрослого человека потребляет 1,8–2,4 г кислорода в минуту. Последствиями дефицита кислорода являются быстрая физическая и умственная утомляемость,

нарушения центральной нервной системы, тахикардия и одышка в покое или при незначительной физической нагрузке, потеря сознания.

Сера составляет 0,25 % массы тела человека и является составной частью клеток нервной, костной и хрящевой ткани, а также волос, кожи и ногтей. Она участвует в обменных процессах и способствует их нормализации, входит в состав ряда аминокислот, витаминов, ферментов и гормонов (в том числе инсулина), играет важную роль в поддержании кислородного баланса, улучшает работу нервной системы, стабилизирует уровень сахара в крови, повышает иммунитет, оказывает противоаллергическое воздействие, обладают радиопротекторным эффектом.

Фосфор относится к структурным (тканеобразующим) макроэлементам; его содержание в организме взрослого человека составляет около 700 г.

Большая часть фосфора (85–90 %) находится в костях и зубах, остальное — в мягких тканях и жидкостях. Около 70 % общего фосфора в плазме крови входит в состав фосфолипидов, 30 % представлено неорганическими соединениями. Остатки фосфорной кислоты содержатся в нуклеиновых кислотах и нуклеотидах, а также входят в состав аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата — важнейших аккумуляторов и переносчиков энергии. Фосфаты являются компонентами буферных систем организма, поддерживая его кислотно-щелочной статус.

Углерод составляет 18 % от общей массы тела, то есть более 12 кг для взрослого человека. Атомы углерода являются структурной основой всех органических соединений, образуя бесконечное множество различных веществ.

Как и другие элементы-органогены, углерод в виде отдельного элемента не имеет биологического значения, но его соединения играют важнейшую биологическую роль во всех живых организмах.

Массовая доля **азота** в организме человека составляет около 2,5 %. Он является составной частью аминокислот, пептидов, белков, нуклеотидов, гемоглобина, а также некоторых гормонов и медиаторов. Молекулярный азот, объемная доля которого в атмосфере составляет около 78 %, не играет заметной биологической роли. Несмотря на доступность азота для живых существ, человеческий организм не способен усваивать азот в молекулярной форме. Биологическая роль азота обусловлена действием его многочисленных соединений. В организм человека данный элемент в основном поступает в составе белков, пептидов и аминокислот (растительных и животных), а также в составе других азотсодержащих соединений.

Изучение химии биогенных элементов является важным этапом в подготовке будущего врача.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Ю. А. Ершов [и др.]. — М.: Высш. шк., 2005. — 560 с.
2. Введение в химию биогенных элементов и химический анализ / Е. В. Барковский [и др.]; под общ. ред. Е. В. Барковского. — Минск: Выш. шк., 1997. — 176 с.
3. Пузаков, С. А. Химия / С. А. Пузаков. — М.: Медицина, 2006. — 624 с.
4. Зеленин, К. Н. Химия / К. Н. Зеленин. — СПб: Специальная литература, 1997. — 688 с.
5. Chang, R. Chemistry / R. Chang. — 4 th edn. University Science Books, USA, 2001. — 1065 p.
6. Shriver, D. F. Inorganic chemistry / D. F. Shriver, P. W. Atkins. — 3rd edn. // Oxford University Press, Oxford, UK, 1999. — 763 p.
7. Уильямс, Д. Металлы жизни / Д. Уильямс. — М.: Мир, 1975. — 236 с.
8. Микроэлементы человека / А. П. Авцы [и др.]. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

Поступила 25.06.2013

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.833.54:616.71-018.3-002]-009.7-073.756.8

КОРРЕЛЯЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

М. В. Олизарович

Гомельский государственный медицинский университет

Боль в нижней конечности является одним из ключевых симптомов поясничной радикулопатии. По ее характеру определяют уровень поражения и степень сдавления корешка.

Выраженность болевого синдрома учитывают при принятии решения о проведении хирургического вмешательства.

Проведено сопоставление выраженности корешковой боли при поясничной радикулопатии с данными томографического исследования позвоночника.

Ключевые слова: корешковая боль, компьютерная томография.

CORRELATION OF PAIN SYNDROME AND TOMOGRAPHIC DATA IN LUMBAR DEGENERATIVE DISC DISEASE

M. V. Olizarovich

Gomel State Medical University

Pain in lower extremities is one of the key symptoms of lumbar radiculopathy. The level of lesion and the severity of compression of the radix are determined by its nature.

The severity of pain syndrome is taken into account to make a decision on performance of surgery.

The severity of radix pain in radiculopathy was compared with the data of lumbar spine tomography.

Key words: radicular pain, computer tomography.

Введение

Остеохондроз позвоночника — хронический дистрофический процесс, проявляющийся снижением гидрофильности и деструкцией ткани межпозвоночного диска, ее грыжевидным выпячиванием в сторону позвоночного канала, реактивными изменениями в прилежащей костной ткани позвонков, а также сопровождающийся артрозом дугоотростчатых суставов [4].

Неврологические проявления остеохондроза позвоночника составляют до 80 % всех заболеваний периферической нервной системы. По частоте встречаемости среди дистрофической патологии позвоночника остеохондроз его поясничного отдела располагается на первом месте (60–80 %) [3].

Пик жалоб на боли в поясничной области приходится на зрелый, трудоспособный возраст — 30 до 45 лет [2]. Однако этот симптом не имеет возрастных границ и ему подвержены как дети, так и старики.

Диагностика поясничного остеохондроза основывается на клинической картине и данных дополнительных методов обследования, из которых наиболее информативными являются рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) [2, 6].

В ходе исследований некоторые авторы пришли к выводу, что патологические изменения позвоночника, диагностированные при помощи дополнительных методов исследования, во многих случаях остаются клинически незначимыми [3, 5]. И, напротив, при незначительных морфологических изменениях позвоночных и невралгических структур, выявленных в ходе рентгенографии, КТ и МРТ, может на-

блюдаться ярко выраженный болевой синдром [2, 6]. Данные факты указывают на актуальность разработки темы о вариантах сочетания болевого синдрома и данных томографии.

Цель работы

Анализ болевого синдрома при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза с учетом визуализации пояснично-крестцового отдела позвоночника при КТ и МРТ.

Материалы и методы исследования

Проведена оценка клинических данных и компьютерно-томографических заключений исследования пациентов.

Объектом исследования были случаи лечения пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза. Изучены карты стационарного пациента и протоколы томографических исследований 55 человек (чел.), лечившихся в нейрохирургическом отделении Гомельской областной клинической больницы и в неврологическом отделении Гомельского областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны в 2010 г.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, их социальный статус и тип физической нагрузки, давность заболевания, характер болевого синдрома и тип вертеброгенной радикулопатии, характер сочетанной патологии поясничного отдела позвоночника, а также КТ (МРТ) данные.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология болевого синдрома при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза

Полученные нами данные по поло-возрастному составу представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество пациентов, n = 55	%	Пол			
			женский	%	мужской	%
20–29	3	5,5	2	3,6	1	1,8
30–39	10	18,2	5	9,1	5	9,1
40–49	17	30,8	3	5,5	14	25,5
50–59	16	29,1	8	14,5	8	14,5
60 и старше	9	16,4	5	9,1	4	7,3
Всего	55	100,0	23	41,8	32	58,2

Как следует из данных таблицы 1, среди пациентов с болевым синдромом при поясничном остеохондрозе преобладали мужчины (32 чел. — 58,2 %), по возрасту — лица трудоспособного возраста от 40 до 59 лет (33 чел. — 60,0 %).

Семейное положение было следующим: женат (замужем) — 30 (54,5 %) чел., разведен (вдовец) — 21 (38,2 %), холост (не замужем) — 4 (7,3 %) чел.

У пациентов в анамнезе установлены следующие заболевания: органов дыхания — у 20 (36,4 %) чел., эндокринопатии — у 12 (21,8 %), поражение опорно-двигательного аппарата — 10 (18,2 %) случаев, аллергические заболевания — 7 (12,7 %), нервной системы (без учета невроло-

гических проявлений остеохондроза позвоночника) и органов чувств — у 3 (5,5 %) чел.

Городских пациентов было 46 (83,6 %) чел., сельских — 9 (16,4%) чел.

При анализе характера трудовой деятельности выявлено, что преимущественно интеллектуальная и сидячая работа была у 19 (34,5 %) чел., тяжелым физическим трудом в обследованной группе занимались 16 (29,1 %) чел., легким и умеренным физическим трудом — 11 (20,0 %), не работали (на пенсии или безработный) — 9 (16,4 %) чел.

Давность заболевания является важной характеристикой, позволяющей прогнозировать его течение. Полученные при исследовании данные представлены на рисунке 1.

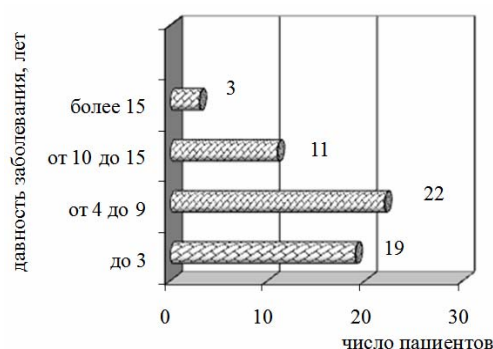


Рисунок 1 — Давность заболевания у обследованных пациентов

Согласно полученным данным, у одной трети пациентов длительность заболевания была до 3 лет, при этом у подавляющего большинства (41 чел. — 74,5 %) не превышала 9 лет.

Выраженность болевого синдрома при поясничной радикулопатии

При поступлении пациента в стационар проводилось классическое ортопедо-неврологическое обследование, уточнялся объем активных движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, наличие анталгического сколиоза.

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, с учетом статистической классификации МКБ 10-го пересмотра [1].

В исследованной группе диагностированы: дискогенная радикулопатия L₃ — 1 (1,8 %) случ., радикулопатия L₄ — 7 (12,7 %) случ., радикулопатия L₅ — 15 (27,3 %), радикулопатия S₁ — 20 (36,3 %) случ., хроническая радикулопатия L₄-L₅ — 3 (5,5 %), полирадикулопатия — 9 (16,4 %) случаев.

Для оценки выраженности болей использовали классификацию, предложенную И. П. Антоновым, в которой выделяют 4 степени выраженности болевого синдрома [1]:

- *резко выраженный* — интенсивные боли в покое, усиление их при малейшем движении;

пациенты не могут уснуть без снотворных и обезболивающих, принимают вынужденное коленолоктевое положение в постели;

- *выраженный* — боли в покое сохраняются, но острота их меньше; пациенты с трудом передвигаются, принимая анталгические позы, выражен сколиоз;

- *умеренный* — болей в покое нет, возникают они лишь во время движения, а также в положении сидя, при ходьбе, при наклоне вперед;

- *слабый болевой синдром* — боли ноющего характера, появляются в период физической нагрузки или при резких движениях и сопровождаются состоянием дискомфорта.

Патогномичным симптомом у пациентов, поступивших для лечения, была корешковая боль в нижней конечности. Степень ее выраженности представлена в таблице 2.

По данным таблицы 2, в группе пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника преобладали лица с выраженным болевым синдромом (30 чел. — 54,6 %).

При анализе особенностей болевого синдрома получены данные о частоте и выраженности боли в нижних конечностях при различных уровнях дискогенного поражения, что отражено в таблице 3.

Таблица 2 — Выраженность болевого синдрома в нижней конечности

Выраженность боли	Число случаев, n = 55	
	n	%
Слабый болевой синдром	2	3,6
Умеренный	21	38,2
Выраженный	30	54,6
Резко выраженный	2	3,6

Таблица 3 — Выраженность болей в нижних конечностях в зависимости от уровня поражения

Уровень	Боли в нижней конечности			
	выраженные и резко выраженные		слабые и умеренно выраженные	
	n	%	n	%
L _{II} –L _{III}	0	0	1	1,8
L _{IV} –L _V	14	25,5	6	10,9
L _V –S _I	17	30,9	13	23,7
L _V –L _{VI}	2	3,6	2	3,6
Всего	33	60,0	22	40,0

Установлено, что сильные боли характерны для дистрофической патологии на уровне L_{IV}–L_V (25,5 %) и L_V–S_I (30,9 %). Полученные данные указывают на выраженную полярность симптомов при выпячивании межпозвонкового диска на уровне L_V–S_I (слабые и умеренно выраженные боли в 23,7 % случаев).

Характеристика данных, полученных при КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника

Оценку уровня поражения поясничного отдела позвоночника проводили по данным томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника. Оценивали размер выпячивания

всех исследованных поясничных межпозвонковых дисков, при этом в работу были включены только те, размеры которых превышали физиологическую протрузию (2 мм). Данные представлены в таблице 4.

Таким образом, множественные грыжевые выпячивания установлены у 15 (27,3 %) пациентов.

КТ-изображения, полученные при обследовании пациента, у которого диагностированы три грыжи межпозвонковых дисков: боковая L_{III}–L_{IV} справа, срединная L_{IV}–L_V и срединно-боковая L_V–S_I справа с дискогенной полирадикулопатией L₄, L₅ и S₁ справа, представлены на рисунке 2.

Таблица 4 — Множественность грыжевых выпячиваний на поясничном уровне

Число грыж дисков у одного пациента	Группа обследованных	
	n	%
1	40	72,7
2	12	21,8
3	3	5,5
Всего	55	100,0



Рисунок 2 — Грыжи межпозвонковых дисков на уровне L_{III}–L_{IV}, L_{IV}–L_V и L_V–S_I (слева направо, отмечены стрелками)

Как известно, дистрофия межпозвонковых дисков как патологическое проявление развивается только у человека, который «платит» таким образом за прямохождение [5]. Анатомическое строение по-

звоночного столба человека, при котором вся тяжесть туловища при передаче усилия на ноги ложится на хрящевую ткань диска, приводит к развитию патологического комплекса в виде дистрофиче-

ского поражения позвоночника, в который включают: остеохондроз, спондилез и спондилоартроз.

При диагностике множественности патологического процесса на поясничном уровне

сопутствующая патология была диагностирована у 49 (89,1 %) чел. Данные о выявленных изменениях позвоночника на поясничном уровне представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Множественная патология поясничного отдела позвоночника

Вид патологического процесса	Число случаев	
	n	%
Спондилез	38	69,1
Спондилоартроз	33	60,0
Переходный позвонок	9	16,4
Артроз крестцово-подвздошных сочленений	9	16,4
Дистрофический стеноз позвоночного канала	4	7,3
Остеопороз	4	7,3
Спондилолистез	3	5,5
Остеофит в спинномозговом канале	5	9,1
Гипертрофия фасеточного сустава	3	5,5

Данные таблицы 5 свидетельствуют о том, что наиболее часто основной патологии сопутствовали спондилез (38 случаев — 69,1 %) и спондилоартроз (33 случая — 60,0 %). Большое число случаев спондилоартроза и спондилеза может, по нашему мнению, отражать перегрузку поясничного отдела позвоночника при формировании грыжи межпозвонкового диска.

Анализ максимального числа сочетаний вышеуказанной патологии выявил по 4 нозологические единицы у 5 (9,1 %) пациентов, по 3 — у 9 (16,4 %), по 2 нозологические единицы — у 35 (63,6 %). Изолированное выпадение грыжи межпозвонкового диска выявлено у 6 (10,9 %) пациентов.

Спондилолистез на уровне поясничного отдела позвоночника выявлен у 5,5 % обследованных.

Он вызывает перегрузку фиброзного кольца подлежащего межпозвонкового диска, что может приводить к протрузии пульпозного ядра и формированию грыжи диска. При этом имеет место комбинированная радикулопатия, клинически не отличимая от компрессии соответствующего корешка грыжей. Дифференциальный диагноз возможен только при визуализации методами томографии.

Характеристика уровня дискорадикалярного конфликта

При оценке данных томографии поясничного отдела позвоночника проведена математическая оценка уровня диско-радикулярного конфликта. При этом получены данные КТ и МРТ, свидетельствующие о величине грыжевого выпячивания (таблица 6).

Таблица 6 — Передне-задний размер грыжи межпозвонкового диска

Размер грыжи, мм	Число случаев	
	n	%
2–4	14	25,5
5–8	32	58,2
9 и более	9	16,3

Данные таблицы 6 свидетельствуют о том, что у большинства пациентов величина грыжевого выпячивания была в пределах 5–8 мм (58,2 %). Возможность оценить величину грыжи еще раз подчеркивает ценность КТ и МРТ в определении показаний для хирургического лечения пациента.

Формальный размер грыжи МПД не всегда является решающим в определении тактики терапии пациента и прогноза течения заболевания. Важное значение имеет величина и форма позвоночного канала.

Сведения о сагиттальном размере позвоночного канала на уровне грыжи диска представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Размеры позвоночного канала на уровне грыжи

Размер позвоночного канала, мм	Число случаев	
	n	%
До 12	4	7,3
13–15	21	38,2
16–20	27	49,0
21 и более	3	5,5

Согласно полученным данным, стеноз позвоночного канала выявлен у 4 (7,3 %) человек. Наиболее часто сагиттальный размер канала был от 16 до 20 мм (49,0 %).

Выводы:

1. При вертеброгенной поясничной радикулопатии преимущественно встречаются выраженные боли (54,6 % случаев).

2. Для поражения сегмента L_{IV}–L_V более характерны выраженные и резко выраженные боли (у 70,0 % пациентов с патологией на этом уровне). При действии компрессионных факторов на уровне L_V–S_I наблюдается равновесие между сильными и умеренными болями (соответственно, 56,6 и 43,4 %).

3. Множественная сопутствующая патология поясничного отдела позвоночника, влияющая на выраженность болевого синдрома, встречается у большинства пациентов (89,1 %). Многоуровневая протрузия межпозвоночных дисков установлена у 27,3 % пациентов.

4. Данные КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника позволяют комплексно выявить причину болевого синдрома с учетом многоуровневости заболевания, наличия сопутствующих форм дегенеративно-дистрофического поражения и врожденных особенностей анатомии изучаемой области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антонов, И. П. Классификация заболеваний периферической нервной системы / И. П. Антонов // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1985. — № 4. — С. 481–487.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / М. В. Вейн [и др.]; под общ. ред. М. В. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999. — С. 93–108.
3. Маркин, С. П. Современный взгляд на проблему боли в позвоночнике / С. П. Маркин // Рос. мед. журн. — 2009. — № 11. — С. 15–19.
4. Никифоров, А. С. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению / А. С. Никифоров, О. И. Мендель // Укр. мед. часопис. — 2009. — Т. 5–6, № 3 (71). — С. 29–35.
5. Попелянский, Я. Ю. Позвоночный остеохондроз — болезнь антигравитационного приспособления взрослого (постхордального) человека // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 2000. — № 7. — С. 65–66.
6. Шишов, А. В. Поясничный остеохондроз: клиника, диагностика, лечение / А. В. Шишов, М. А. Пирадов // Рос. мед. журн. — 2004. — № 4. — С. 212–213.

Поступила 25.06.2013

УДК 616.133 – 007.59 – 091

**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕФОРМАЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 50 ЛЕТ: КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Ю. И. Кузык

**Институт клинической патологии Львовского национального
медицинского университета имени Данилы Галицкого, Украина**

Цель: исследовать патологические деформации внутренних сонных артерий (ПД СА), определить: возрастное и половое распределения, основные патоморфологические и клинические изменения, сопутствующие заболевания и факторы риска.

Материалы и методы. Исследовано 175 наблюдений больных, прооперированных по поводу ПД СА. Проведен анализ историй болезни и патоморфологическое исследование биоптатов сонных артерий, полученных после проведенных хирургических вмешательств.

Результаты. ПД СА чаще встречается у женщин в возрасте от 50 до 60 лет. Клинически они проявляются транзиторными ишемическими атаками, дисциркуляторной энцефалопатией и ишемическими инфарктами. К развитию ПД СА приводят атеросклероз, фибро-мышечная дисплазия, влияние токсических веществ. Характерным типом ПД является кинкинг. Патоморфологические изменения сонных артерий включают гиперплазию интимы, необратимые изменения эластических волокон, фиброз и дистрофию коллагеновых волокон меди, склероз адвентиции.

Заключение. Для более точного определения этиологии и патогенеза ПД необходимы дальнейшие патоморфологические исследования с определением характерного для каждого типа ПД морфогенеза.

Ключевые слова: внутренние сонные артерии, патологические деформации, кинкинг, патологические изгибы, коулинг, сосудисто-мозговая недостаточность.

**PATHOLOGICAL DEFORMATION OF CAROTID ARTERY IN PATIENTS OVER 50:
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS**

Yu. I. Kuzyk

Institute of Clinical Pathology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim was to study cases of pathological deformation of the carotid artery (PD CA) and to determine the age and sex distribution, basic pathomorphological and clinical changes, related diseases and risk factors.

Material and methods. The medical records of 175 patients having operated on PD CA were analyzed. The pathomorphological study of carotid artery biopsies received from surgery intervention was analyzed.

Results. Women from 50 to 60 more often detected PD CA. Transit ischemic attacks, discirculator encephalopathy and ischemic infarctions were its clinical manifestations. Atherosclerosis, fibromuscular dysplasia and toxic influence were the major causes of PD CA. Kinking is the basic type of PD CA. The pathomorphological changes of PD CA include intimal hyperplasia, unreverse changes of elastic fibers, fibrosis and dystrophy of media's collagen fibers, adventitial sclerosis.

Conclusion. Further pathomorphological studies aimed at the definition of distinctive morphogenesis characteristic for each type of PD CA are needed for more accurate definition of its etiology and pathogenesis.

Key words: internal carotid artery, pathological deformation of carotid artery, kinking, pathological curves, coiling, cerebrovascular insufficiency.

Введение

Проблема сосудисто-мозговой недостаточности остается одной из важных проблем клинической медицины. Несмотря на значительное число исследований, посвященных вопросам этиологии, патогенеза, клинико-патоморфологическим проявлениям, методам лечения и профилактики, инсульт остается главной причиной летальности и стойкой инвалидизации во всем мире. Частота ишемических инсультов в разных странах мира, по данным ВОЗ, составляет около 30–35 % [1, 2]. Доказано, что больше 70 % инсультов и ишемических нарушений мозгового кровообращения связаны с экстракраниальной патологией. Патологические деформации сонных артерий (ПД СА) занимают второе место среди экстракраниальной патологии, уступая лишь атеросклерозу. По данным разных авторов, частота их колеблется от 10 до 40 % [1, 3, 4]. ПД СА проявляются нарушениями мозгового кровообращения — от незначительной неврологической симптоматики до ишемического инсульта [5]. Оперативное вмешательство на сегодняшний день является одним из эффективных методов лечения ПД [1, 3]. Несмотря на большое количество операций и методов ангиовизуализации, вопросы выбора методов проведения операции, показаний, лечебной тактики остаются открытыми [1, 2, 3]. Вероятно, это связано с тем, что этиология и патогенез ПД СА также остаются до конца неизученными.

Причинами ПД СА, возникающих у лиц старшего возраста, являются ослабление эластичного каркаса стенки артерии, атеросклероз СА, возрастные анатомические изменения шейного отдела позвоночника [1, 4–7]. Так, З. К. Мацкевичус и соавт. (1985, 1987) [8] выделяют отдельную группу причин возникновения ПД СА: возрастные изменения артериальной стенки, подразделяя их на две подгруппы: первая — перегиб сонной артерии в месте окончания атеросклеротической бляшки, вторая — перегибы и деформации на основе возрастных деструктивных изменений мышечно-эластического каркаса артериальной стенки. Появляющаяся с возрастом гипертонзия способствует усугублению ПД, поскольку деформации сосудов становятся функциональным приспособлением для уменьшения пульсовой волны и обеспечения равномерности кровотока при артериальной гипер-

тензии [6, 8]. Некоторые авторы считают, что эмбриологическое происхождение имеет петлеобразные девиации (коулинг), а удлинения и перегибы возникают в результате атеросклероза и возрастных изменений сосудов [1, 4, 5, 7].

Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПД СА. Возможно, это связано с недостаточным изучением патоморфологических изменений при разных видах ПД, а также морфологических исследований в различных возрастных группах.

Цель

Исследовать патологические деформации внутренних сонных артерий у пациентов старше 50 лет, определить: возрастное и половое распределение, встречаемость определенных видов ПД, основные патоморфологические изменения при ПД, выявить сопутствующие заболевания и факторы риска.

Материалы и методы

Исследован операционный материал 175 больных старше 50 лет, прооперированных по поводу каротидного стеноза в отделении сосудистой хирургии Львовской областной клинической больницы за десять лет (2002–2012 гг.). Этап обследования все пациенты проходили по стандартизированной схеме. Проводилось клинико-лабораторное и инструментальное исследование. До и после операции больных осматривал невропатолог, также при необходимости кардиолог, окулист, отоларинголог. ПД СА диагностировали при дуплексном ультразвуковом сканировании СА (ультрасонографический аппарат «Ultramark-9» фирмы ATL). Ангиографическое исследование проводили только в сомнительных случаях (6 больных). Магнитно-резонансную томографию выполняли на аппарате «Magnaview» МНО FH (Финляндия). Для оценки состояния сосудов Виллизиева круга использовали программу с визуализацией интракраниальных мозговых сосудов путем внутривенного введения контрастного вещества. Показаниями к хирургическому лечению пациентов с ПД СА были: повышение максимальной линейной скорости кровотока в зоне деформации ≥ 120 см/с и (или) повышение линейной скорости кровотока в зоне деформации более чем в два раза по сравнению с проксимальным (интактным) отделом внутренней СА; регистрация турбулентного кровотока в

просвете сосудов. Также определяли исходную степень сосудисто-мозговой недостаточности. Пациентов с I степенью не оперировали. У больных со II и IV степенью показанием к операции было доказанное наличие ПД, у пациентов с III степенью — доказанное наличие и гемодинамически значимая ПД.

Основным методом хирургического вмешательства была операция резекции с редрессацией и реимплантацией внутренней СА. При наличии атеросклеротического поражения дополнительно выполнялась каротидная эндатерэктомия.

Во всех случаях проводилось патоморфологическое исследование операционного материала. Резецированные фрагменты СА фиксировали в растворе формалина, разрезали на несколько блоков. Блоки заливали в парафин, срезы толщиной 5-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, фукселином по Вейгерту, резорцин-фуксином по Харту.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ «Statistica» 7,0.

Результаты исследования и обсуждение

Среди 600 прооперированных по поводу каротидного стеноза ПД были выявлены у 254 (42,3 %) больных. ПД СА у лиц старше 50 лет наблюдались в 175 случаях. Наблюдалось сочетание ПД СА с другими заболеваниями: больше, чем в половине случаев (66,8 %) — с атеросклерозом; в трети (29,7 %) — с атеросклерозом и фибро-мышечной дисплазией; в 3,4 % — с фибро-мышечной дисплазией. ПД «в чистом виде» без сочетанной патологии не встречались (таблица 1). Среди больных преобладали женщины — 103 (58,9 %), мужчин было 72 (41,1 %) (таблицы 1, 2). Возраст больных — от 50 до 79 лет (таблицы 1, 3). В целом по возрасту в группе больных преобладали женщины от 50 до 60 лет. По сравнению с мужчинами в этой же возрастной группе их количество было в 2 раза больше. После 61 года количество женщин и мужчин — равное (таблица 1). При анализе возрастного и полового распределения нами выявлены интересные закономерности (таблицы 2, 3).

Таблица 1 — Патологические деформации сонных артерий: распределение по нозологии, возрасту и полу

№ п/п	Нозология	Возрастные группы, лет						Всего
		50–60		61–70		71–80		
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	
1.	Патологические деформации + атеросклероз	24	38	26	18	6	5	117
2.	Патологические деформации + атеросклероз + фибро-мышечная дисплазия	4	21	9	16	1	1	52
3.	Патологические деформации + фибро-мышечная дисплазия	2	4					6
4.	Всего	30	63	35	34	7	6	175

При сочетании ПД с атеросклерозом наблюдается небольшое преобладание женщин. При сочетании ПД, атеросклероза и фибро-мышечной дисплазии количество женщин возрастает в 2,7 раза. В последней нозологической группе — ПД в сочетании с фибро-мышечной дисплазией количество женщин выше, чем мужчин, хотя из-за небольшого числа пациентов результаты недостоверны. Возраст-

тающее число женщин в последних двух группах, вероятно, связано с фибро-мышечной дисплазией. Это заболевание чаще возникает у женщин, что связывают с влиянием эстрогенов на сосудистую стенку. Согласно существующей гормональной теории развития фибро-мышечной дисплазии, прием контрацептивов, беременность являются главными факторами риска [9].

Таблица 2 — Патологические деформации сонных артерий: распределение по полу в разных нозологических группах

№ п/п	Нозологическая группа	Мужчины	Женщины	Всего
1.	Патологические деформации + атеросклероз	56	61	117
2.	Патологические деформации + атеросклероз + фибро-мышечная дисплазия	14	38	52
3.	Патологические деформации + фибро мышечная дисплазия	2	4	6
4.	Всего	72	103	175

Анализ распределения больных по возрасту показал явный пик болезни в возрасте 50–60 лет —

93 (53,1 %) случая, после 61 года (61–70 лет) количество больных уменьшается в 1,3 раза, а

после 70 лет (71–80 лет) — в 7,2 раза по сравнению с первой группой (таблица 3). Вышеописанное можно связать с развитием атеросклеротического процесса в СА. В то же время остается непонятным, почему количество больных уменьшается после 61 года, хотя в этом возрасте атеросклероз активно прогрессирует, возможно, это связано с другими патологическими факторами. В этих же возрастных группах выявлены и другие факторы риска. Среди них — артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и профессиональные вредности. Артериальная гипертензия наблюдалась у 152 из 175 больных (86,8 %), сахарный диабет встречался реже — у 30 пациентов

(17,1 %), ишемическая болезнь сердца — у 22 (12,5 %). Согласно теории Д. Д. Зербино [10] о воздействии ксенобиотиков на сосудистую стенку, тяжелые металлы повреждают мышечно-эластический каркас артерии и приводят к сосудистым заболеваниям, таким как артериосклероз, гипертензии, медианекроз. При анализе профессиональных и других вредностей, проведенном у 65 больных, было выявлено влияние токсических веществ почти во всех случаях: многолетнее курение — 52 (80 %) больных, профессиональные и парaproфессиональные вредности (разные виды сварки, токсические красители, проживание возле вредных производств) — 49 (75,3 %).

Таблица 3 — Патологические деформации сонных артерий: распределение по возрасту в разных нозологических группах

№ п/п	Нозологическая группа	50–60 лет	61–70 лет	71–80 лет	Всего
1.	Патологические деформации + атеросклероз	62	44	11	117
2.	Патологические деформации + атеросклероз + фибро-мышечная дисплазия	25	25	2	52
3.	Патологические деформации + фибро-мышечная дисплазия	6	0	0	6
4.	Всего	93	69	13	175

Патологические деформации внутренней сонной артерии в наших наблюдениях выявлены в 171 случае, общих сонных артерий — лишь у 4 больных. У 22 пациентов наблюдалось двустороннее поражение внутренних сонных артерий. Диагноз ПД устанавливался с помощью дуплексного ультразвукового сканирования.

Преобладали следующие клинические симптомы: головокружение, атаксия, зрительные расстройства, кохлеарные нарушения, головная боль, артериальная гипертензия, нарушения устойчивости и двигательной активности, когнитивные расстройства. У большинства прооперированных наблюдали транзиторные ишемические атаки с неврологическими симптомами разной степени тяжести длительностью от нескольких секунд до суток. 5 больных перенесли ишемический инсульт. Такая клиническая картина имела следующее распределение, согласно классификации нарушений сосудисто-мозговой недостаточности кровообращения по А. В. Покровскому [2]. Чаще всего определялась II степень — 142 (81,1 %) больных; III степень диагностирована у 18 (10,2 %) пациентов, IV степень — у 5 (2,8 %).

При ультразвуковом исследовании СА определялись гемодинамически значимые стенозы — от 50 до 70 % с повышением максимальной линейной скорости кровотока в зоне деформации ≥ 120 см/с, повышение линейной скорости кровотока в зоне деформации более

чем в 2 раза по сравнению с проксимальным (интактным) отделом сосуда, а также отмечалось наличие турбулентного кровотока в просвете внутренней СА. Данные ультразвуковые изменения в сочетании со степенью сосудисто-мозговой недостаточности являлись показаниями к оперативному вмешательству.

Среди оперативных вмешательств использовались: резекция с редрессацией и реимплантацией внутренней СА, а при сочетании ПД с тяжелым атеросклерозом дополнительно выполнялась каротидная эндартерэктомия. Ранний послеоперационный период во всех случаях протекал удовлетворительно.

По классификации Weibel J. и Fields W.S. (1965) [11], дополненной Покровским А.В. (1992) [2], выделяют три типа патологической извитости сонных артерий:

I. Извитость — изгибы артерий C- и S-образной формы без образования острых углов и достоверных нарушений кровотока.

II. Кинкинг (септальная извитость) — перегибы удлиненных артерий под острым углом (ангуляция) и вследствие этого образование перегородок (септ) в просвете с нарушением кровотока по измененному сосуду.

III. Коулинг — удлинение артерий в виде петель и спиралей.

Среди наших наблюдений самым частым типом ПД был кинкинг — 81 (46,2 %) случаев,

на 2-м месте — С- и S-образные изгибы — 62 (35,4 %) случая, на 3-м — удлинения — 30 (17,1 %), редко встречался коулинг — 2 случая.

При анализе распределения разных типов ПД СА в каждой нозологической группе наблюдается следующая картина (таблица 4). При комбинации ПД с атеросклерозом преобладающими типами были кинкинг и С- и S-образные изгибы, реже — удлинения и крайне редко — коулинг.

Характерным для нозологической группы ПД, атеросклероз и фибро-мышечная дисплазия наиболее частыми были кинкинг и С- и S-образные изгибы, реже встречались удлинения, крайне редко — коулинг. В случаях сочетания ПД с фибро-мышечной дисплазией были выявлены кинкинг и удлинения. Данная ситуация демонстрирует явную связь кинкинга с прогрессирующим атеросклерозом.

Таблица 4 — Распределение типов патологических деформаций по нозологическим группам

№ п/п	Нозологическая группа	Типы патологических деформаций				Всего
		кинкинг	С- и S-образные изгибы	удлинения	коулинг	
1.	Патологические деформации + атеросклероз	52	44	20	1	117
2.	Патологические деформации + атеросклероз + фибромышечная дисплазия	25	18	8	1	52
3.	Патологические деформации + фибромышечная дисплазия	4	0	2	0	6
4.	Всего	81	62	30	2	175

При патоморфологическом исследовании ПД наблюдали разную морфологическую картину, зависящую от комбинации заболеваний. При сочетании ПД с атеросклерозом во всех случаях выявлены атеросклеротические бляшки в разных стадиях процесса. В основном это были фибрино-липидные бляшки с выраженным склерозом, очаговым гиалинозом, скоплениями ксантомных клеток, кристаллов холестерина. В трети случаев наблюдалась очаговая петрификация, внутривенные кровоизлияния, очаговый гемосидероз, множественные сосуды замыкающего типа. При наличии в нозологических группах фибромышечной дисплазии превалировал медиальный тип — медиальная фиброплазия. Для нее были характерны разрастания фибротизированной ткани с частичным или тотальным поражением меди, полной или частичной утратой эластических волокон, что приводило к формированию множественных аневризм.

Вне участков атеросклеротического процесса наблюдалась очагово-сегментарная гиперплазия интимы (до 1/3 толщины меди) за счет пролиферации гладкомышечных клеток и очагов их вакуольной дистрофии. Внутренняя эластическая мембрана в трети случаев была распрямлена, утолщена, с множественными фрагментациями. В 45 случаях в меди на границе с интимой и в средней ее части были выявлены мелкоочаговые полоскообразные безъядерные участки с дистрофически измененными эластическими волокнами. Последние с признаками гиперхромии и гиперэластоза, фрагментации тяжелой степени, очаговыми участками эластолизиса, очаговой мультипликацией. Характерным для изменений меди был

фиброз в виде компактных тяжелей соединительной ткани. В половине наблюдений выявлены дистрофические изменения гладкомышечных клеток и коллагеновых волокон — выраженный отек и набухание, дистрофические изменения. В 15 случаях в меди на границе с адвентицией выявлены единичные *vasa vasorum*. При этом в адвентиции наблюдался выраженный периваскулярный склероз без клеточной инфильтрации. Фиброз адвентиции был более выражен по малой кривизне сосуда, что удерживало артерию в стойком изогнутом положении.

Заключение

Патологические деформации сонных артерий встречаются в основном у женщин от 50 до 60 лет. Клинически они проявляются транзиторными ишемическими атаками, дисциркуляторной энцефалопатией и ишемическими инфарктами. Главные причины развития патологических деформаций в возрасте старше 50 лет — атеросклероз, фибро-мышечная дисплазия, влияние токсических веществ. Преобладающим типом патологических деформаций является кинкинг. Основные морфологические изменения вне участков атеросклероза — гиперплазия интимы с пролиферацией гладкомышечных клеток; необратимые изменения эластических волокон, фиброз и дистрофия коллагеновых волокон в меди; периваскулярный склероз адвентиции. Для более точного определения этиологии и патогенеза патологических деформаций сонных артерий необходимы дальнейшие углубленные клинкопатоморфологические исследования с определением характерного для каждого типа патологической деформации морфогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий / П. О. Казанчян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2001. — Vol. 7, № 2. — С. 91–103.
2. Покровский, А. В. Патологическое удлинение и извитость брахиоцефальных артерий / А. В. Покровский; под ред. Е. И. Чазова. — *Болезни сердца и сосудов: рук-во для врачей*. — М.: Медицина, 1992. — С. 299–327.
3. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study / E. Ballotta [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 42. — P. 838–846.
4. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? / L. Del Corso [et al.] // *Angiology*. — 1998. — Vol. 49. — P. 361–371.
5. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? / C. Togay-Isikay [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* — 2005. — Vol. 105, № 2. — P. 68–72.
6. Верещагин, Н. В. К морфологии и патогенезу патологической извитости и перегибов внутренних сонных артерий / Н. В. Верещагин, А. Н. Колтовер // *Архив патологии*. — 1996. — Vol. 28, № 12. — P. 11–16.
7. Han, H. C. Twisted Blood Vessels: Symptoms, Etiology and Biomechanical Mechanisms / H. C. Han // *J. Vasc. Res.* — 2012. — Vol. 49. — P. 185–197.
8. Мацкевичус, З. К. Морфологические изменения стенки сонных и позвоночных артерий при их патологических перегибах и петлях / З. К. Мацкевичус, П. А. Паулюкас // *Архив патологии*. — 1990. — Т. 52, № 10. — С. 53–58.
9. Slovut, D. P. Fibromuscular dysplasia / D. P. Slovut // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1862–1871.
10. Зербино, Д. Д. «Атеросклероз» — конкретная патология артерий или «унифицированное» групповое определение? Поиск причин артериосклероза: экологическая концепция / Д. Д. Зербино, Т. Н. Соломенчук // *Архив патологии*. — 2006. — Т. 68, № 4. — С. 49–54.
11. Weibel, J. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. I Etiology and radiographic anatomy / J. Weibel, W. S. Fields // *Neurology. Minneap.* — 1965. — № 15. — P. 7–18.

Поступила 02.10.2013

УДК 616.146 – 007.17 – 06:616.381 – 005.5

КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК В ЗАБРЮШИННОМ ПРОСТРАНСТВЕ ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

¹Е. А. Клюй, ²С. Н. Тихон, ¹В. М. Дечко, ¹Е. В. Крыжова,
¹В. Ф. Вартамян, ¹К. М. Ковалевич, ²Я. О. Кузнецов¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
²5-я городская клиническая поликлиника, г. Минск

Цель: изучить топографию перераспределения кровотока при дисплазиях нижней полой вены и выявить зависимость степени развития коллатералей от уровня и протяженности окклюзии.

Материал. В основу работы положены результаты обследования 24 пациентов с нарушением оттока крови по нижней полой вене. Анализировалась топография перераспределения кровотока при дисплазиях нижней полой вены и зависимость степени развития коллатералей от уровня и протяженности окклюзии.

Заключение. Выделено 2 варианта основных коллатеральных путей забрюшинного пространства: 1 — с главенствующей ролью восходящих поясничных вен у пациентов с окклюзией супраренального отдела, тотальной и субтотальной аплазией нижней полой вены, 2 — при окклюзии инфраренального отдела нижней полой вены, когда основными путями коллатерального оттока являются левая гонадно-почечная венозная система наряду с восходящими поясничными венами.

Ключевые слова: гипоплазия, аплазия, нижняя полая вена, коллатеральные пути.

COLLATERAL BLOOD FLOW IN THE RETROPERITONEUM IN DYSPLASIA OF THE INFERIOR VENA CAVA

¹E. A. Kliuy, ²S. N. Tikhon, ¹V. M. Dechko, ¹E. V. Kryzhova,
¹V. F. Vartanian, ¹K. M. Kovalevich, ²Ya. O. Kuznetsov¹Belarusian State Medical University, Minsk²Municipal Clinical Polyclinic No.5, Minsk

Objective: to study the topography of blood flow redistribution in dysplasias of the inferior vena cava (aplasia and hypoplasia) and to determine the dependence of the collateral development stage on a level and duration of occlusion.

Material and methods: 24 patients with congenital pathology of the inferior vena cava (aplasia and hypoplasia) were enrolled in the study. The contrast enhanced computer tomography was analyzed in dysplasias of the inferior vena cava and the dependence of the collateral development on the level and duration of occlusion was studied.

Conclusion. Two variants of the main collateral pathways of the retroperitoneum were singled out: the former with prior role of the ascending lumbar veins in patients with occlusion of the suprarenal section, total and subtotal aplasia of the postcava, the latter in the occlusion of the infrarenal section of the postcava, when the main ways of collateral outflow are left gonand-renal venous system with ascending lumbar veins.

Key words: aplasia, hypoplasia, inferior vena cava, collateral blood flow.

Введение

Дисплазия нижней полой вены, достаточно редко встречающаяся сосудистая аномалия.

Под этим термином подразумевают отсутствие ствола данной венозной магистрали (аплазия) либо его недоразвитие (гипоплазия). По мне-

нию ряда авторов, предпосылкой для возникновения пороков развития нижней полой вены (НПВ) является наличие нескольких источников её внутриутробного формирования [1, 6]. Согласно исследованиям некоторых авторов [5], около 5 % всех случаев тромбоза глубоких вен у пациентов моложе 30 лет связаны с аномалией развития НПВ. Эти данные согласуются с результатами, полученными нами при анализе клинических проявлений врожденных аномалий НПВ [1]. Также установлено, что эта патология встречается преимущественно у лиц мужского пола, длительно протекает латентно и, как правило, впервые проявляется в молодом возрасте симптоматикой илиофemorального тромбоза [1, 5].

Наличие хронической окклюзии НПВ запускает механизм окольного кровотока по основным и дополнительным путям. Коллатерали снижают степень выраженности хронической венозной недостаточности. Для разделения коллатералей на группы существует несколько классификаций. В классификации Sonin et al., коллатерали разделяются на глубокую, промежуточную, поверхностную и портальную системы [8]. Sangita Karur et al. делят все обходные пути на 2 группы — основные и дополнительные, где к основным относятся система непарной и полунепарной вен, поверхностный и глубокий грудные пути, латеральный грудной и позвоночный

пути [10]. Ранее нами были опубликованы данные, характеризующие рентгенанатомию системы непарной-полунепарной вен при отсутствии окклюзии НПВ [2].

Степень включения в коллатеральный кровоток различных путей, прогноз течения заболевания у пациентов с окклюзией НПВ обусловлен функциональными возможностями непарно-полунепарной системы и может колебаться в широких пределах. Углубленное изучение вариантной анатомии основных путей коллатерального оттока важно в понимании течения и прогнозирования клинических проявлений окклюзии НПВ. Применение специальных методов обследования (СКТ, МРТ, флебографии) позволяет установить точный диагноз и описать детально все разнообразие встречающихся вариантов топографии коллатеральных сосудов.

Цель

Изучить топографию перераспределения кровотока при дисплазиях НПВ и выявить зависимость степени развития коллатералей от уровня и протяженности окклюзии.

Материал и методы

В основу работы положены результаты обследования 24 пациентов с нарушением оттока крови по НПВ, которое произошло вследствие гипо- или аплазий НПВ. Распределение локализации аномалии представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Структура аномалий развития нижней полой вены

Вид и протяженность окклюзии НПВ	Число пациентов (%)
Инфраренальный отдел	7 (29,2)
Супраренальный отдел	5 (29,8)
Ретропеченочный отдел	4 (16,7)
Субтотальная и тотальная дисплазия НПВ	8 (33,3)
Всего	24 (100)

Все пациенты мужского пола в возрасте от 15 до 55 лет (средний — $25,9 \pm 2,6$ года). Непроходимость НПВ манифестировала клиникой илиофemorального тромбоза либо отеком обеих ног. Сканирование проводили на спиральном компьютерном томографе «HiSpeedCT/I» фирмы «GeneralElectric» (США). Диапазон сканирования начинался с уровня С7 и заканчивался границей лонного сочленения. Протокол включал получение топограммы в аксиальной проекции и исследование с болюсным усилением. КТ-ангиография выполнялась после болюсного введения 100 мл Ultravist, Schering AG с использованием автоматического инжектора. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета статистических программ «Statistica», 10. С учетом результатов проверки на нормальность распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

Основной магистралью, соединяющей верхнюю и нижнюю полые вены, является система непарной-полунепарной вен, истоками которой ниже уровня диафрагмы в забрюшинном пространстве являются восходящие поясничные вены (ВсПВ). Последние широко анастомозируют с общими подвздошными, поясничными венами, а также с венами крестцового сплетения, боковыми крестцовыми и подвздошно-поясничными венами. Согласно результатам, полученным нами при анализе КТ-сканов, у всех пациентов с нарушением проходимости НПВ регистрировалось увеличение диаметра непарной и полунепарной вены, ВсПВ по сравнению с показателями нормы из литературных данных и результатами, полученными нами ранее. Визуализировались также дилатированные вены позвоночного венозного сплетения, почечные и гонадные вены. Увеличение размеров ВсПВ различалось в зависимости от уровня окклюзии, данные, полученные при измерениях, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Среднестатистические показатели диаметра НВ, ПНВ и ВсПВ в зависимости от уровня окклюзии НПВ

Вены	Диаметр, мм			
	инфраренальный (n = 10)	супраренальный (n = 5)	ретропеченочный (n = 4)	тотальная, субтотальная аплазия (n = 8)
Правая ВсПВ	8,1 ± 0,6**	12,8 ± 1,4*	5,5 ± 0,4*	13,1 ± 1,6**
Левая ВсПВ	6,2 ± 0,4**	8,9 ± 0,7*	5,2 ± 0,3*	9,4 ± 0,8**

Результаты достоверно различимы по сравнению с показателями нормы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Минимальное увеличение диаметра ВсхПВ регистрировалось при нарушении проходимости ретропеченочного отдела НПВ: анализируемый показатель варьировал от 2,1 до 8,2 мм, составив в среднем $5,5 \pm 0,4$ мм справа и $5,2 \pm 0,3$ мм слева. Полученные нами данные согласуются с литературными [5, 7]. При такой локализации обструкции коллатеральный ток крови осуществлялся по анастомозам, сформировавшимся между главными и добавочными печеночными венами, дренирующимися в ретропеченочный отдел НПВ проксимальнее и дистальнее места окклюзии.

При непроходимости инфраренального отдела НПВ в сравнении с окклюзией ретропеченочного отдела этой магистрали регистрировалось более выраженное расширение ВсПВ. Так, диаметр правой варьировал от 4,9 до 20,0 мм (ср. $8,1 \pm 0,5$ мм), левой — от 7,1 до 11,0 мм (ср. $6,2 \pm 0,4$ мм). Кроме того регистрировалась также дилатация левой яичковой и левой почечной вен, размеры которых составили для левой яичковой вены в среднем $16,2 \pm 0,4$ мм (в пределах от 7,7 до 23 мм), для левой почечной вены в среднем $16,3 \pm 0,3$ мм (от 11,9 до 21 мм). Такое значительное увеличение размеров левой почечной вены при инфраренальной окклюзии обусловлено тем, что она принимала в себя левую яичковую вену, а также периуретральные, капсулярные, поясничные и нижнюю надпочечниковую вены. Перечисленные коллатерали в области ворот почки образовывали многочисленные венозные анастомозы. Таким образом, связь левой почечной вены и поясничных вен посредством коммуникантных вен с системой непарной-полунепарной вен (дуга Лежара) [10] является

весомым вкладом в отток крови по левой стороне забрюшинного пространства.

Обструкция супраренального отдела НПВ также сопровождалась расширением ВсПВ, выраженным в большей степени, чем при окклюзии в ретропеченочном и инфраренальном отделах. При этом отчетливо прослеживалась достоверная разница в измерениях ВсПВ с разных сторон: справа эта вена имела больший диаметр, чем слева (ср. $12,8 \pm 1,4$ мм и $8,9 \pm 0,7$ мм соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с окклюзией на этом уровне регистрировалось увеличение вен позвоночного сплетения, подвздошно-поясничных вен, вен переднебоковой стенки живота (до 5–9 мм в диаметре), которые служили дополнительными путями коллатерального оттока.

При тотальной и субтотальной аплазии НПВ (последняя при СКТ-ангиографии выглядит в виде фиброзного тяжа, диаметром 0,5–1 см) регистрировалось наиболее значительное увеличение размеров ВсПВ. При этом диаметр этой вены справа достигал 10,4–17,6 мм (ср. $3,1 \pm 1,6$), слева — 4,8–15,0 мм (ср. $9,4 \pm 0,8$). Разница в диаметрах ВсПВ справа и слева была достоверной ($p < 0,05$). ВсПВ принимали в себя правую и левую почечные вены, при этом последняя, иногда предварительно сливалась с левой яичковой веной с образованием общего ствола.

Полученные нами данные показали, что при тотальной и субтотальной окклюзии НПВ, равно как и супраренального ее отдела, регистрировалось достоверное различие ($p < 0,05$) диаметра ВсПВ в зависимости от стороны: справа эта магистраль была расширена в большей степени (рисунок 1).

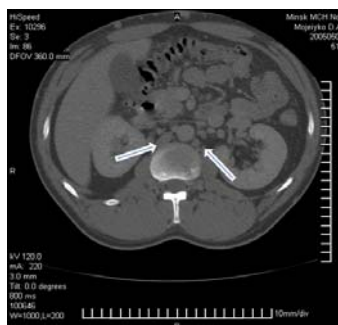


Рисунок 1 — Субтотальная аплазия НПВ (уровень L2), стрелками указаны правая и левая ВсПВ

Выявленную особенность можно объяснить тем, что справа ВсПВ продолжается в непарную вену — основную магистраль коллатерального оттока по правой стороне забрюшинного пространства, а слева кроме ВсПВ дополнительно имеется возможность перераспределения крови по левой гонадно-почечной венозной системе.

Таким образом, при анализе путей коллатерального оттока забрюшинного пространства нами, в зависимости от уровня и распространенности окклюзии НПВ, были выделены два основных варианта оттока крови: первый — с преобладанием роли ВсПВ, второй — с вовлечением левой яичковой и левой почечной вен наряду с ВсПВ.

Первый вариант встречался у пациентов с окклюзией супраренального отдела и тотальной и субтотальной аплазией НПВ, диаметры ВсПВ внутри этой группы достоверно не различались ($p > 0,05$). Вторым вариантом — с вовлечением левой яичковой и левой почечной вен как основных путей оттока вместе с ВсПВ встречался у пациентов при окклюзии инфраренального отдела НПВ. Отмечалось достоверное различие между диаметрами ВсПВ у пациентов с коллатеральным оттоком по первому и второму вариантам ($p < 0,05$). Наличие двух основных путей коллатерального оттока при инфраренальной окклюзии, обеспечивающих более состоятельный компенсаторный кровоток, обуславливает клинически компенсированную форму течения дисплазии НПВ. Аналогичную точку зрения высказывает VinciS. Jones [8], анализируя случаи перевязки или резекции НПВ у больных с онкологической патологией. По его данным, при лигировании инфраренального отдела НПВ у пациентов наблюдались менее значительные нарушения гемодинамики по сравнению с аналогичным вмешательством на супраренальном сегменте.

Кроме дилатации системы непарной-полу-непарной вен и их истоков ВсПВ во всех случаях окклюзии НПВ у пациентов наблюдалось контрастирование расширенных вен наружного позвоночного венозного сплетения, которое визуализировалось в виде 3–8 венозных стволов, лежащих на телах позвонков. Диаметр их колебался от 0,5 до 1,6 мм, в среднем составив 1,1 мм.

Другими, менее значимыми, но возможными дополнительными путями оттока крови при агенезиях НПВ в забрюшинном пространстве могут служить связи между надпочечниковыми и нижними диафрагмальными венами. Также окольный кровоток может осуществ-

ляться посредством порто-кавальной системы [9, 11]. Такая схема возможна путем вовлечения анастомозов между внутренней подвздошной и нижней брыжеечной венами в области геморроидального сплетения, поясничными и нижней брыжеечной венами в области восходящей и нисходящей подвздошной кишки, а также венами капсулы почки и селезенки.

Выводы

1. Дисплазии НПВ приводят к формированию коллатерального кровотока по системам вен в забрюшинном пространстве, обуславливающего клинически компенсированную либо декомпенсированную формы течения данной патологии.

2. В забрюшинном пространстве в зависимости от локализации окклюзии НПВ, можно выделить 2 варианта, основных коллатеральных путей: 1 — с главенствующей ролью ВсПВ у пациентов с окклюзией супраренального отдела, тотальной и субтотальной аплазией НПВ, 2 — когда основными путями коллатерального оттока являются левая гонадно-почечная венозная система наряду с ВсПВ при окклюзии инфраренального отдела НПВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Симптоматика и диагностика дисплазии нижней полой вены / А. А. Баешко [и др.]. — Ангиология и сосудистая хирургия. — 2013. — № 3. — С. 84–91.
2. Рентгенанатомия системы непарной вены / Е. А. Ключ [и др.] // Актуальные вопросы оперативной хирургии и клинической анатомии: материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГрГМУ. — 2011. — С. 110–112.
3. Bronshtein, M. Prenatal diagnosis and outcome of isolated interrupted inferior vena cava / M. Bronshtein, N. Khatib, Z. Blumenfeld // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 202. — P. 398.
4. Cavoportal collateral pathways in vena cava obstruction: imaging features / Herve Dahan [et al.] // American Roentgen Ray Society AJR. — 1998. — Vol. 171. — P. 1405–1410.
5. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep vein thrombosis / M. Ruggeri [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1711.
6. Le, Blanche. Congenital anomaly of the inferior vena cava with hemiazygos continuation. Ultrasonic diagnosis / Le Blanche, P. Bouillet, S. Gaillard // Service de Radiologie, Ann Radiol (Paris). — 1990. — Vol. 33(6). — P. 339–346.
7. Is the inferior vena cava dispensable? / V. S. Jones [et al.] // Pediatr Surg Int. — 2007. — Vol. 23. — P. 885–888.
8. Obstruction of the inferior vena cava: a multiple — modality demonstration of causes, manifestations, and collateral pathways / A. H. Sonin [et al.] // RadioGraphics. — 1992. — Vol. 12. — P. 309–322.
9. The lumbar vein at L2 and the reno — azygo — lumbar arch: anatomic and radiologic studies / Plaisant O [et al.] // Morphologie. — 1999. — Vol. 83(260). — P. 75–81.
10. Where there is blood, there is a way: unusual collateral vessels in superior and inferior vena cava obstruction / S. Kapur [et al.] // RadioGraphics. — 2010. — Vol. 30. — P. 67–78.

Поступила 01.11.2013

УДК [616.12-008.331.1+616.248]:612.127.2 СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А. И. Матвейчик

Гродненский государственный медицинский университет

Целью исследования являлось определение состояния кислородтранспортной функции крови у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. Обследован 91 пациент и 30 практи-

чески здоровых лиц. Определение кислородтранспортной функции крови выполнялось на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Laboratory USA). У пациентов с АГ в сочетании с БА выявлено увеличение сродства гемоглобина к кислороду, смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево, увеличение степени оксигенации гемоглобина и содержания кислорода в венозной крови. Определены корреляции между показателями суточного мониторинга АД и кислородтранспортной функцией крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, кислородтранспортная функция крови.

THE STATE OF BLOOD OXYGEN-TRANSPORT FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND BRONCHIAL ASTHMA

A. I. Matveichyk

Grodno State Medical University

The aim of the study was to determine the condition of the blood oxygen-transport function in patients with arterial hypertension combined with bronchial asthma. 91 patients and 30 healthy individuals were examined. The blood oxygen-transport function was determined on the microaerotonometer «Syntesis-15» (Laboratory USA). The patients with arterial hypertension combined with asthma revealed an increase in oxygen affinity to hemoglobin, oxyhemoglobin dissociation curve shift to the left, an increasing degree of oxygenation of hemoglobin and the oxygen content in the venous blood. We identified the correlations between the parameters of the day monitoring of ambulatory blood pressure and blood oxygen.

Key words: arterial hypertension, asthma, blood oxygen.

Введение

В настоящее время имеются данные, указывающие на рост количества больных с сочетанной кардиальной и бронхолегочной патологией [11]. Есть мнение, согласно которому артериальная гипертензия у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями является результатом гипоксии и гиперкапнии [8]. По мнению других авторов, значительная роль в механизмах повышения АД принадлежит нарушению обмена адреналина, дофамина, серотонина, кинина и др. [2].

Как известно, при бронхиальной астме ухудшается состояние основных звеньев функциональной системы дыхания, кислородного режима организма, уменьшается скорость транспорта кислорода артериальной кровью и его потребление, что приводит к наличию тканевой гипоксии при бронхиальной астме средней степени тяжести [1]. В настоящее время признается значимая (ведущая) роль эндотелия и оксида азота (NO) в патогенезе артериальной гипертензии. Функция эндотелия тесно связана с процессами транспорта кислорода в тканях. Кислород является одним из важных факторов, которые стимулируют активность NO-синтазы. NO, являясь вазодилататором, усиливает кровоток и обеспечивает поддержку поступления кислорода в ткани. Нарушение NO-синтазной функции эндотелия обуславливает в значительной степени потерю контроля за сосудистым тонусом, приводя к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде. Дисфункция эндотелия у больных АГ может влиять на сродство гемоглобина к кислороду и на снабжение тканей кислородом. Нарушение кислородтранспортной функции (КТФ) крови в свою очередь может играть

роль в патогенезе АГ [12]. Специфический дефект эндотелиальной NO-продуцирующей системы, проатерогенный и вазоспастический эффекты эндотелиальной дисфункции, нарушения КТФ крови, возможно, приводят к развитию кардиоваскулярных осложнений, связанных с повышенным артериальным давлением [9]. В системных механизмах адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды важная роль принадлежит механизмам транспорта O₂ кровью, и в частности, сродству гемоглобина к кислороду (СГК) [3]. КТФ крови обеспечивает адаптивные процессы к гипоксии через долгосрочные и краткосрочные механизмы [18]. Процессы транспорта кислорода кровью играют ключевую роль в поддержании прооксидантно-антиоксидантного баланса, что обеспечивает развитие адекватных системных физиологических реакций в изменяющихся условиях внешней среды [4].

Работы, посвященные изучению бронхиальной астмы, обычно ограничиваются описанием бронхиальной проходимости, артериальной гипоксемией и гиперкапнией. Меньшее внимание уделяется исследованию основных звеньев функциональной системы дыхания, кислородного режима организма. В доступных нам работах определялись лишь единичные показатели КТФ крови: сатурация при помощи пульсоксиметра [7], парциальное напряжение кислорода в артериальной крови [6].

Цель исследования

Выявление особенностей кислородтранспортной функции крови и ее взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания, суточного профиля АД у пациентов с АГ в сочетании с БА.

Материалы и методы

Обследован 91 пациент, из которых у 30 имела место АГ в сочетании с БА (основная группа), у 33 — БА (1-я группа сравнения), у 28 — АГ I–II степени (2-я группа сравнения), и 30 практически здоровых людей (группа контроля). Средний возраст пациентов основной группы составил 43 (38; 51) года, мужчин было 8 (26,67 %), женщин — 22 (73,33 %). Средняя продолжительность АГ составила 6 лет, а БА — 4. В соответствии с классификацией ВОЗ (1999) и рекомендациями ESH и ESC(2007), АГ I степени диагностирована у 16 (53,3 %) пациентов, II степени — у 14 (46,7 %). В соответствии с рекомендациями GINA (2011), у 5 (16,7 %) пациентов основной группы имела место легкая интермиттирующая, у 9 (30 %) — легкая персистирующая и у 16 (53,3 %) — средней степени тяжести БА. По результатам теста АСТ (2002) контролируемая БА имела место у 17 (56,7 %), а неконтролируемая БА — у 13 (43,3 %) пациентов основной группы. Пациенты с контролируемой БА постоянно находились на базисной терапии серетидом 25/125 мкг, а по требованию принимали сальбутамол либо беротек. Среди пациентов с неконтролируемой БА диагноз впервые был установлен у 7 (23,3 %), а 6 — принимали серетид нерегулярно и для купирования приступа БА использовали сальбутамол или беротек. Лишь 8 пациентов (26,7 %) основной группы регулярно принимали гипотензивные препараты, а 22 — эпизодически при резком повышении АД.

Средний возраст пациентов группы сравнения 1 составил 36 (25; 48) лет, мужчин было 16 (48,49 %), женщин — 17 (51,51 %); легкая интермиттирующая БА имела место у 6 (18,18 %), легкая персистирующая — у 12 (36,36 %), среднетяжелая — у 15 (45,45 %) человек.

Средний возраст пациентов группы сравнения 2 составил 41 (36; 52) год, мужчин было 13 (46,43 %), женщин — 15 (53,57 %); АГ I степени выявлена у 15 (53,57 %) пациентов, II степени — у 13 (46,43 %).

Средний возраст группы практически здоровых лиц составил 34,5 (22; 40) года, мужчин было 8 (36,36 %), женщин — 22 (73,33 %).

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу и антропометриче-

ским признакам. Все они получали стандартную терапию соответственно тяжести заболевания, никто из них не получал системные ГКС.

Определение КТФ крови выполнялось на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Laboratory USA) в газотранспортной лаборатории ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Определялись следующие показатели кислородтранспортной функции крови: напряжение кислорода в венозной крови (pO_2), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода (CvO_2), кислородная емкость (KE), количество гемоглобина (Hb), а также показатели кислотно-основного состояния: напряжение углекислого газа в венозной крови (pCO_2), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2). Величины pO_2 , pCO_2 выражали в мм рт. ст., а SO_2 , MetHb — %, pH — ед., CvO_2 — мл O_2 в 1 литре крови, Hb — г/л; значения SBC, SBE, ABE, TCO_2 и HCO_3^- были представлены в ммоль/л. [5]. Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателю $p50_{станд}$ и $p50_{реал}$. Данные параметры определяли по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50 % насыщении ее кислородом) путем «смешивания» равных объемов оксигенированной и деоксигенированной крови для получения крови 50 % степени насыщения при температуре 37 °C, pH 7,4, pCO_2 40 мм рт. ст. ($p50_{станд}$), а затем рассчитывали $p50$ при реальных условиях этих показателей ($p50_{реал}$) по формуле J.W. Severinghaus (1966). После определения $p50$ по уравнению Хилла осуществляли расчет степени насыщения гемоглобина кислородом и построение КДО.

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ «Statistica», 6.0. Применялись непараметрические методы статистики: для анализа количественных данных — U-критерий Манна-Уитни, для определения корреляционных связей — коэффициент корреляции Спирмена. Данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me (25 %; 75 %)).

Результаты и обсуждение.

Параметры КТФ в обследуемых группах пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметров кислородтранспортной функции крови

Параметры	Контроль	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2
n	30	30	33	28
$p50_{реал}$, мм рт.ст.	29,4 (27,2; 31,1)	26,7 (25,2; 29,2)* \square	26,9 (25; 28,5)*	28,1 (25,8; 28,9)
$p50_{станд}$, мм рт.ст.	29,2 (27; 30,8)	25,6 (25,4; 28,2)* \square	26,9 (24,7; 28)*	27,9 (25,3; 28,6)
Гемоглобин, г/л	137 (117; 146)	139 (122,5; 145)	130 (123; 138)	137 (120; 136)
KE,	19,2 (19,2; 20,3)	19 (16,9; 20)	17,9 (16,9; 19,1)	19,5 (17,1; 22,4)
CvO_2 , мл на л крови	13,5 (10,4; 15,3)	14,1 (13; 15,8)	12,6 (10,3; 14)	12,8 (11,3; 14,1)
SO_2 , %	72,7 (64,3; 81,6)	77,4 (6,7; 79,8)# \square	70,8 (59,8; 78)	71,8 (62,2; 78,3)

Окончание таблицы 1

Параметры	Контроль	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2
pO ₂ , мм рт.ст.	44 (36; 50)	43 (38,5; 46)	39 (33; 44)*	39,6 (34; 42,2)*
pH, ед.	7,371 (7,349; 7,398)	7,393 (7,366; 7,421)*□	7,397 (7,378; 7,422)*□	7,342 (7,322; 7,402)
pCO ₂ , мм рт.ст.	45,4 (42,1; 53,6)	46,5 (42,9; 51,1)	44,6 (42,3; 47,7)	46,7 (42,4; 54,6)
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	28,8 (27; 30,1)	28,8 (27,1; 30,3)	28,5 (27,2; 29,9)	26,5 (25,2; 30,6)
TCO ₂ , ммоль/л	30,2 (27,8; 32,3)	30,4 (28,6; 33,1)	29,9 (28,7; 31,6)	31,5 (28,2; 32,2)
ABE, ммоль/л	3,2 (1,5; 4,5)	2,9 (1,9; 6,6)#□	3,41 (2,3; 5,2)	3,35 (2,4; 5,1)
SBE, ммоль/л	2,8 (1,3; 4,7)	3,1 (1,6; 4,2)	3 (2,1; 5,2)	3,2 (2; 5,5)
SBC, ммоль/л	26,8 (25; 27,7)	26,5 (25,9; 27,5)	26,6 (26; 28)	25,2 (24,8; 27,1)

Примечания: *статистически достоверные отличия по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$); #статистически достоверные отличия по сравнению с группой сравнения 1 ($p \leq 0,05$); □ статистически достоверные отличия по сравнению с группой сравнения 2 ($p \leq 0,05$).

Как видно из данных таблицы 1, у всех исследуемых пациентов уровень гемоглобина находился в пределах референтных величин, достоверных различий между группами не выявлено, что позволяет без статистических погрешностей анализировать показатели КТФ, оценивать сродство СГК и сравнивать данные показатели между группами исследуемых пациентов. Содержание кислорода в венозной крови (CvO₂) у пациентов основной группы было выше на 4,3 % по сравнению со здоровыми лицами, на 10,6 % — по сравнению с пациентами с БА ($p < 0,05$) и на 9,2 % — по сравнению с пациентами с АГ ($p < 0,05$). Степень оксигенации гемоглобина (SO₂) у данной категории пациентов была выше на 6,1 %, 8,5 % ($p < 0,05$) и 7,2 % ($p < 0,05$) соответственно. У пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией установлено достоверное увеличение степени оксигенации крови (SO₂), которая составила 77,4 (6,7; 79,8) мм рт. ст., что на 7,9 % выше по сравнению с пациентами с АГ ($p < 0,05$), на 9,3 % — по сравнению с пациентами с БА ($p < 0,05$). Одним из проявлений гипоксии у пациентов основной группы было снижение показателя ABE на 9,4 % по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). У пациентов основной группы и группы сравнения 1 отмечено смещение pH в щелочную сторону, что может быть проявлением компенсаторного увеличения частоты дыхания.

При оценке сродства гемоглобина к кислороду (СГК) получены данные, свидетельствующие об увеличении данного параметра у пациентов с АГ в сочетании с БА. Так, p50реал у пациентов основной группы был ниже по сравнению с группой контроля на 9,2 % ($p < 0,05$), p50станд — ниже на 12,3 % ($p < 0,05$). Кроме того, выявили увеличение СГК у пациентов группы сравнения 1 и группы сравнения 2. У пациентов с БА p50реал был ниже по сравнению со здоровыми лицами на 8,5 % ($p < 0,05$), а p50реал — на 7,9 % ($p < 0,05$). У пациентов с АГ данные показатели были ниже на 4,4 и 4,5 % соответственно.

У пациентов с АГ в сочетании с БА выявлено увеличение СГК, то есть сдвиг КДО влево. Известно, что сдвиг КДО вправо усиливает дезоксигенацию оксигемоглобина в тканях, что повышает отдачу кислорода тканям [10]. Наоборот, сдвиг КДО влево приводит к усилению связывания кислорода с гемоглобином в легких и способствует лучшей оксигенации крови. Но повышение СГК нарушает дезоксигенацию оксигемоглобина в тканях, что может вызывать тканевую гипоксию. Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с БА нами выявлено значительное повышение СГК, что, с одной стороны, является положительной компенсаторной реакцией на нарушение функции внешнего дыхания и позволяет обеспечить концентрацию оксигемоглобина на высоком уровне. В то же время, негативным эффектом является затруднение десатурации в тканях, что приводит к развитию тканевой гипоксии и ухудшению функции различных органов и тканей.

При оценке корреляционных взаимосвязей выявлена обратная зависимость между p50реал, p50станд и скоростью утреннего подъема систолического артериального давления ($r_1 = -0,75$, $r_2 = -0,62$ соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная зависимость установлена между скоростью утреннего подъема АД и p50реал ($r = -0,75$, $p < 0,05$), p50станд ($r = -0,62$, $p < 0,05$) и положительная со степенью оксигенации ($r = 0,61$, $p < 0,05$), количеством оксигемоглобина ($r = 0,6$, $p < 0,05$). Прямая корреляционная зависимость установлена между содержанием кислорода в венозной крови (CvO₂) и среднесуточной ЧСС ($r = 0,59$, $p < 0,05$), скоростью подъема систолического АД в утренние часы ($r = 0,59$, $p < 0,05$). Статистически достоверных взаимосвязей между показателями функции внешнего дыхания и КТФ в нашем исследовании не выявлено.

Выводы

1. У пациентов с АГ в сочетании с БА характерно увеличение СГК по сравнению со здоровыми лицами на 9,2 % при оценке p50реал и на 12,3 % при оценке p50станд, по сравнению с

пациентами с БА — на 8,5 и 7,9 % соответственно, по сравнению с пациентами с АГ — на 4,4 и 4,5 % соответственно.

2. У пациентов основной группы отмечено смещение КДО влево, что приводит к усилению связывания кислорода с гемоглобином в легких и способствует улучшению оксигенации крови.

3. У пациентов с АГ в сочетании с БА отмечается увеличение содержания кислорода в венозной крови на 10,6 % по сравнению с пациентами с БА и на 9,2 % — с пациентами с АГ, степень оксигенации была выше на 8,5 и 7,2 % соответственно.

4. У пациентов основной группы выявлено наличие корреляционных зависимостей между показателями КТФ и показателями СМАД. Характерно увеличение СГК при увеличении скорости утреннего подъема АД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борукаева, И. Х. Особенности респираторной гипоксии у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Х. Борукаева // Успехи современного естествознания. Материалы конференций. — 2007. — № 1. — С. 54–56.
2. Волкова, Л. И. Легочная гипертензия при хроническом бронхите / Л. И. Волкова, Ю. Н. Штейнгардт. — Томск, 1992.
3. Гацура, С. В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии / С. В. Гацура, В. В. Гацура // М.: Компания Спутник+, 2005. — С. 144.

4. Зинчук, В. В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк // Успехи физиологических наук. — 1999. — Т. 30, № 3. — С. 38–48.

5. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Минск: Беларусь, 2002. — Т. 1. — С. 465.

6. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Ф. Киняйкин [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 6–8.

7. Ковалевская, Л. А. Особенности гипоксических нарушений у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и сопутствующей патологией / Л. А. Ковалевская, Т. М. Горбеенко // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2013. — № 1(31). — С. 107–112.

8. Преображенский, Д. В. Клиническое применение антагонистов кальция / Д. В. Преображенский. — М., 1993.

9. Пронько, Т. П. Влияние различной гипотензивной терапии на функцию эндотелия и кислородтранспортную функцию крови у больных артериальной гипертензией / Т. П. Пронько, М. А. Лис // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 8, № 1(29). — С. 36–41.

10. Рябов, Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. — М.: Медицина, 1988. — С. 288

11. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом / Г. Б. Федосеев [и др.] // Новые Санкт-Петербургские ведомости. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 35–37.

12. Zinchuk, V. V. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension / V. V. Zinchuk, T. P. Pronko, M. A. Lis // Clin. Physiol. Funct. Imaging. — 2004. — № 24. — P. 205–211.

Поступила 25.09.2013

УДК 616 - 092:615.835.3

НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

П. Н. Ковальчук, Л. С. Ковальчук

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена клиническая эффективность применения интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями. Обследовано в санатории 143 пациента, которым проведены курсы нормобарической гипокситерапии, осуществляемых с помощью аппарата «Гипоксикатор ММ», производитель ТОО «Космос», г. Москва. Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности применяемой гипокситерапии вследствие активации механизмов саногенеза. Данная методика расширяет возможность лечения пациентов с различными хроническими заболеваниями с симптомами компенсации.

Ключевые слова: интервальная нормобарическая гипокситерапия, хронические заболевания, гипоксическая газовая смесь, артериальное давление, саногенез.

NORMOBARIC HYPOXITHERAPY IN CHRONIC DISEASES

P. N. Kovalchuk, L. S. Kovalchuk

Gomel State Medical University

We have studied the efficacy of the application of interval normobaric hypoxithrapy in patients with certain chronic diseases. We examined 143 patients in a health home who had underwent the courses of normobaric hypoxithrapy using the device «Hypoxicator MM» produced by Kosmos, Moscow. The results of the study are indicative of high clinical effectiveness of the applied hypoxithrapy due to activation of sanogenesis mechanisms. The present method broadens the treatment means for patients suffering from different chronic diseases with compensation symptom.

Key words: interval normobaric hypoxithrapy, chronic diseases, hypoxic gas mixture, arterial pressure, sanogenesis.

Введение

При лечении любого заболевания весьма важно активизировать внутренние механизмы,

направленные на восстановление нарушенных функций организма (механизмы саногенеза). Эти механизмы выработаны в процессе дли-

тельной эволюции, их можно проследить как по отношению к отдельной клетке, так и по отношению к ткани и организму в целом [1, 2].

Активное развитие фармакологической промышленности привело к тому, что приоритетным направлением лечения стало медикаментозное, и внутренние механизмы самовосстановления остались не востребуемыми. Статистика ВОЗ свидетельствует, что от 20 до 30 % всех заболеваний вызваны применением фармакологических средств, чрезмерное употребление которых нередко приводит к осложнениям (лекарственная болезнь) и подавлению защитных сил организма, в том числе механизмов самовосстановления [1, 3].

В настоящее время в различных областях медицины применяются методы лечения, основанные на ингаляциях газовых смесей с пониженным содержанием в них кислорода в условиях нормального барометрического давления [4, 5]. Достижение положительного эффекта гипоксического воздействия связывают с повышением неспецифической резистентности организма к широкому спектру неблагоприятных факторов внешней среды [6, 7].

Теоретические и практические аспекты метода детально отражены в обстоятельных работах Р. Б. Стрелкова (1998), В. М. Боголюбова и Г. Н. Пономаренко (1999) [8, 9].

В медицинской практике метод нормобарической гипокситерапии (НГТ) приобрел известность под названием «горный воздух». Действительно, гипоксическая газовая смесь (ГГС), которую вдыхают пациенты, по составу соответствует воздуху в горах на высоте около 5000 м над уровнем моря.

При вдыхании ГГС активизируются следующие механизмы:

1) улучшается микроциркуляция, проявляющаяся увеличением количества капилляров в единице объема ткани и повышением кислород-транспортной функции крови с увеличением способности гемоглобина связывать кислород в легких и отдавать его периферическим тканям [1, 4];

2) интервальная нормобарическая гипоксия оказывает иммуномодулирующее действие, которое проявляется подавлением патологически активизированных звеньев иммунитета и активизацией подавленных. Отмечается повышение количества антителпродуцирующих клеток и синтеза иммуноглобулинов. Активизируются фагоцитарная активность лейкоцитов, синтез лизоцима и других неспецифических факторов защиты. В то же время наблюдается снижение встречаемости аллергических реакций [5, 10];

3) отмечается повышение эффективности работы кардиореспираторной системы, проявляющейся увеличением минутного объема сердца, перераспределением кровотока с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов [7, 8, 10];

4) наблюдается повышение активности антиоксидантной системы, на фоне которой снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток, что предупреждает патологическое повышение проницаемости мембран и нарушение работы ферментных систем в клетках [7, 11];

5) активизируются эндокринные механизмы, в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что повышает уровень сопротивляемости организма патогенным факторам (общий адаптационный синдром по Г. Селье) [10];

6) осуществляется снижение нейрогуморального ответа на психотравмирующие воздействия, повышение устойчивости к интоксикации и другим повреждающим факторам [9, 10];

7) происходит активное участие пациента в лечебном процессе.

Цель

Оценить эффективность применения интервальной НГТ у пациентов с хроническими заболеваниями.

Материалы и методы

В санаторно-курортной организации РУП «Гомельское отделение Белорусской железной дороги» процедуры интервальной НГТ осуществлялись с помощью аппарата «Гипоксикатор ММ», производитель ТОО «Космос», г. Москва. В газоразделительной установке аппарата происходит разделение воздуха на полых полимерных волокнах, который «фильтруется» через специальную мембрану, по одну сторону которой образуется газовая смесь, обогащенная кислородом, по другую — азотом.

Сущность метода заключается в следующем. Человек в обычных условиях вдыхает воздух, содержащий примерно 21 об. % кислорода и 79 об. % азота. Если периодически вдыхать газовую смесь, содержащую 10–12 об. % кислорода и 88–90 об. % азота — ГГС, то активизируются механизмы саногенеза.

Противопоказанием к НГТ являлись острые соматические и инфекционные заболевания, индивидуальная непереносимость кислородной недостаточности, а также любые хронические заболевания с симптомами декомпенсации или резкого обострения процесса.

В санатории метод НГТ используется с 1992 г. Отпуск этих процедур осуществлялся ежедневно, на курс лечения — 15 процедур. Проведены курсы интервальной НГТ у пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями (таблица 1). Курсовое лечение методом НГТ получили 143 пациента. Женщин было 57,2 %, мужчин — 42,8 %. Возраст пациентов колебался от 18 до 75 лет. Как правило, пациенты начинали курс гипоксической стимуляции на фоне привычной поддерживающей терапии.

У 85 пациентов проводилось обследование на мониторном пульсоксиметре NoNiN, USA, с

определением сатурации кислородом гемоглобина крови (SaO_2) и частоты пульса до лечения, в середине и после курса лечения.

Курсы интервальной НГТ проводили по утвержденной в установленном порядке методике при содержании кислорода в гипоксической газовой смеси (ГГС), равном $10,5 \pm 0,5$ % (ГГС-10).

Пациенты во время сеанса НГТ находились в положении сидя в комфортных микроклиматических условиях при температуре воздуха $20-22$ °C и относительной влажности $60-70$ %.

Распределение пациентов, проходивших лечение с применением интервальной НГТ, по группам в зависимости от пола, возраста и заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов, проходивших лечение с применением интервальной НГТ, по группам в зависимости от пола, возраста и заболевания

Заболевания	Пациенты				всего
	мужчины		женщины		
	до 18 лет	старше 18 лет	до 18 лет	старше 18 лет	
БА	3	12	2	15	32
ХОБЛ	—	8	1	6	15
Поллиноз	4	—	3	5	12
Ишемическая болезнь сердца	—	7	—	5	12
Артериальная гипертензия	—	14	—	19	33
Нейродермит	—	3	—	4	7
Хронический конъюнктивит	—	2	—	3	5
Сахарный диабет	—	8	1	7	16
Заболевания щитовидной железы *	—	2	1	5	8
Хронический алкоголизм	—	1	—	2	3
Итого	7	57	8	71	143

Примечание. В таблицах 1 и 2: * аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, узловой зоб

Методика НГТ. В течение 2–3 мин пациент вдыхает ГГС через маску, затем в течение 2–3 мин дышит атмосферным воздухом (отдых), и цикл повторяется. Начинают с 2–3 циклов; через 3–5 дней количество их доводят до 5–6, а время

дыхания гипоксической смесью — до 5 мин (таблица 2). Таким образом, суммарная продолжительность вдыхания составляет примерно 30 мин.

Методика предложена проф. Р. Б. Стрелковым (г. Москва) [4].

Таблица 2 — Схема ведения курса интервальной НГТ

№ сеанса	Продолжительность дыхания ГГС за 1 цикл, мин	Продолжительность отдыха между циклами, мин	Количество циклов на 1 сеанс
1	1	1	6
2	2	2	6
3	3	3	6
4	4	4	6
5–15	5	5	6

Примечание. Цикл ИНТ — период времени ингаляции ГГС и последующего отдыха; на 1 сеанс назначается 6 циклов дыхания

Динамику функционального состояния пациентов на различных этапах курса интервальной НГТ оценивали по данным регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей артериального давления (АД): систолического артериального давления (САД) и диастолического — (ДАД), а также SaO_2 .

Полученные результаты обработаны по критерию Стьюдента с расчетом средней величины исследованного показателя и стандартной ошибки средней арифметической. Различия между показателями считали статистически значимым при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

В таблице 3 приведена общая характеристика результатов, полученных при проведении курса интервальной НГТ.

Как следует из представленных данных, при прохождении курса интервальной НГТ пациентам с бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в том числе с астматическим компонентом, поллинозом и другими аллергическими заболеваниями, нейродермитом, ишемической болезнью сердца (ИБС) был получен положительный терапевтический эффект, составивший в зависимости от вида заболевания от 70 до 80 %. В некоторых случаях частота регистрации положительного терапевтического эффекта составила 100 %, это, вероятно, связано с небольшим количеством наблюдений по данной группе заболеваний.

По субъективным ощущениям пациентов наблюдалось улучшение общего состояния и самочувствия, повышение умственной и физической работоспособности, снижение утом-

ляемости, улучшение сна, а также купирование или значительное снижение выраженности симптоматики основного заболевания.

Отмечено урежение приступов кашля и удушья при БА, улучшение отхождения мокроты, повышение сатурации кислородом гемоглобина крови. Так, зарегистрировано повышение оксигенации крови с 83 % на момент начала курса НГТ до 95–96 % к последнему сеансу.

У пациентов с артериальной гипертензией II степени после курса НГТ констатировано снижение АД: систолического — на 18 %, диастолического — в среднем на 13 %. Проведение

данного курса способствовало также купированию болевого синдрома в области сердца, снижению интенсивности головной боли.

У пациентов с заболеваниями кожи снижалась интенсивность зуда кожных покровов при аллергических заболеваниях, повышалась эластичность кожных покровов. При проведении интервальной НГТ пациентам с хроническим конъюнктивитом у них исчезало ощущение «наличие песка» в глазах, слезотечение.

Динамика показателей АД и ЧСС с последующей стабилизацией САД, ДАД, ЧСС на сниженных значениях, а также SaO_2 отражена в таблице 4.

Таблица 3 — Различие величин исследованных показателей в сравнении с их фоновыми

Заболевания	Пациенты							
	мужчины				женщины			
	улучшение		без динамики		улучшение		без динамики	
	до 18 лет	старше 18 лет	до 18 лет	старше 18 лет	до 18 лет	старше 18 лет	до 18 лет	старше 18 лет
БА	100,0	66,6	—	33,4	100,0	73,3	—	26,7
ХОБЛ	—	75,0	—	25,0	100,0	66,6	—	33,4
Поллиноз	100,0	—	—	—	100,0	80,0	—	20,0
ИБС	—	71,4	—	28,6	—	80,0	—	20,0
Артериальная гипертензия	—	71,4	—	28,6	—	79,0	—	21,0
Нейродермиты	—	100,0	—	—	—	100,0	—	—
Хронический конъюнктивит	—	100,0	—	—	—	100,0	—	—
Заболевания щитовидной железы*	—	100,0	—	—	100,0	80,0	—	20,0
Сахарный диабет	—	50,0	—	50,0	100,0	71,4	—	28,6
Хронический алкоголизм	—	100,0	—	—	—	100,0	—	—

Таблица 4 — Динамика ЧСС, ДАД, САД и SaO_2 на разных этапах курса интервальной НГТ ($M \pm m$)

Показатель	До курса ИНГ	Середина курса ИНГ	Завершение курса ИНГ
ЧСС в 1 мин	$92 \pm 0,62$	$84 \pm 0,22^*$	$78 \pm 0,38^*$
САД, мм рт. ст.	$166 \pm 0,54$	$146 \pm 0,62^*$	$118 \pm 0,42^*$
ДАД, мм рт. ст.	$95 \pm 0,25$	$83 \pm 0,20^*$	$70 \pm 0,10^*$
SaO_2 %	$83 \pm 0,26$	$92 \pm 0,24^*$	$96 \pm 0,20^*$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей в процессе лечения: * $p < 0,05$.

Как следует из данных таблицы 4, все изучаемые показатели к середине и к концу курса прерывистой НГТ имели статистически значимую положительную динамику по сравнению с началом лечения. По завершению курса лечения нормализовались ЧСС, САД, ДАД, а также увеличилось SaO_2 у 89 % пациентов. По мере регрессии симптоматики заболевания и улучшения общего самочувствия становилось возможным снизить дозу или отменить медикаменты. Положительный эффект НГТ сохранялся в течение 6–10 месяцев, после чего этим пациентам рекомендовался повторный курс прерывистой НГТ.

Следует отметить, что симптомы «горной болезни» (чувство недостатка воздуха, головокружение или эйфория, учащение сердцебиения и повышение АД), которые появлялись у некоторых пациентов в начале первого сеанса НГТ, легко предотвращались после снятия маски.

Чаще всего эти проявления носили эмоциональный характер. Такого рода реакции не являлись противопоказанием для использования данного метода, напротив — служили ориентиром в выборе нужной экспозиции или концентрации кислорода в газовой смеси. Тем не менее является обязательным наличие в кабинете аптечки, содержащей аналептики, сердечно-сосудистые и другие необходимые средства неотложной помощи.

Интервальная НГТ, как стимулятор неспецифической резистентности организма, показана также широкому кругу практически здоровых людей для повышения физической и интеллектуальной работоспособности, для профилактики острых респираторных заболеваний и устойчивости к эмоциональным нагрузкам в связи с активацией вышеуказанных механизмов саногенеза.

Заключение

Полученные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности метода НГТ при различных хронических заболеваниях с симптомами компенсации. Это подтверждено применением данного метода при лечении пациентов, страдающих БА в различных формах ее проявления, ХОБЛ, ИБС, артериальной гипертензией, различными аллергическими заболеваниями.

Адаптивная возможность организма также возрастает под воздействием НГТ у большинства пациентов, что является важным резервом в повышении эффективности реабилитации. Комплексное клинико-инструментальное обследование подтвердило, что применение НГТ у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями повышает эффективность общепринятого санаторно-курортного лечения за счет активации механизмов саногенеза, повышения эффективности работы кардиореспираторной системы и стимуляции адаптивных систем.

Выводы

1. Включение НГТ в лечение пациентов с различными хроническими заболеваниями на санаторно-курортном этапе положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает показатели гемодинамики и сатурации кислородом гемоглобина крови.

2. НГТ является высокоэффективным перспективным немедикаментозным методом санаторно-курортного лечения пациентов с хроническими заболеваниями в стадии компенсации, эффективность которой составляет 75–80 %. Регистрация положительного терапевтического результата в 100 % наблюдений, вероятнее всего, объясняется небольшим количеством пациентов с данной группой заболеваний.

3. После проведения интервальной НГТ наряду с купированием симптомов основного заболевания у пациентов отмечено снижение потребности в приеме фармакологических препаратов.

4. Метод интервальной НГТ, применяемый в лечебном процессе, является мощным оздоровительным тренирующим фактором для по-

вышения защитных сил организма и раскрытия резервных возможностей адаптации.

5. С экономической точки зрения использование данного немедикаментозного метода лечения приведет к снижению временной нетрудоспособности, и в целом будет способствовать общему оздоровлению населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2003. — № 6. — С. 9–12.
2. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипокситерапия / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов. — М.: Медицина, 1988. — 352 с.
3. Макарьчик, А. В. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНГ) как метод адаптационной терапии. Возможности его применения в регионах экологического неблагополучия / А. В. Макарьчик, П. Н. Ковальчук, Б. Э. Абрамов // Фундаментальные и клинические аспекты медицины: сб. науч. ст. Гомел. гос. мед. ин-та. — Мозырь, 2000. — С. 3–4.
4. Стрелков, Р. Б. Нормобарическая гипокситерапия (гипоксическая стимуляция неспецифической резистентности организма) и гипоксидиотерапия / Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов // Методическое пособие для студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей широкого профиля. — М.: ПАИМС, 1998. — 24 с.
5. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в клинической практике / А. В. Соколов [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. — 2001. — № 3–4. — С. 166–172.
6. Сухинина, Е. М. Эффективность метода интервальной гипоксической тренировки в условиях курорта / Е. М. Сухинина, Т. Н. Цыганова, О. Г. Сафоничева // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18, № 3. — С. 236–238.
7. Шилова, О. В. Гипокситерапия в реабилитации / О. В. Шилова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2005. — № 6. — С. 35–39.
8. Борукаева, И. Х. Интервальная гипоксическая тренировка в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на санаторном этапе / И. Х. Борукаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2007. — № 5. — С. 21–24.
9. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различным уровнем вариабельности артериального давления / В. Б. Симоненко [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 11. — С. 46–49.
10. Powell, F. L. Physiological effects of intermittent normobaric hypoxia / F. L. Powell, N. Garcia // High Alt Med Biol., Summer. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 125–136.
11. Nitric oxide activates the sarcolemmal K_{ATP} channel in normoxic and chronically hypoxic hearts by a cyclic GMP-dependent mechanism / J. E. Baker [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. — 2001. — Vol. 33. — P. 331–341.
12. Justice, J. M. Endothelial cell regulation of nitric oxide production during hypoxia in coronary microvessels and epicardial arteries / J. M. Justice, M. A. Tanner, P. R. Myers // J. Cell. Physiol. — 2000. — Vol. 182, № 3. — P. 359–365.

Поступила 11.09.2013

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 615.065

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕСВЕРАТРОЛА И КАНДЕСАРТАНА *IN VIVO* И *IN VITRO*

А. В. Беляева, И. С. Дорофеенко, М. В. Анисович, А. К. Власенко, В. Б. Сазанов, В. Ю. Афонин, В. В. Шилов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Цель исследования: провести анализ цитогенетических показателей *in vivo* и *in vitro* при использовании ресвератрола и кандесартана цилексетила в различных дозировках и комбинациях.

Материалы и методы. Исследования проводились на мышцах линии C57Bl/6 (самцы). Анализировали молекулярно-биологические параметры *in vivo* и *in vitro*, а также число клеток с фенотипом CD117 (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ «Excel» и «Statistica».

Результаты. Кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях оказывают влияние на молекулярно-биологические параметры *in vivo* и *in vitro*. Кандесартан в дозе 3 мг/кг и его комплекс с ресвератролом стимулируют образование клеток с CD117.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, цитогенетические параметры, стволовые клетки с CD117.

CYTOGENETIC EFFECTS OF RESVERATROL AND CANDESARTAN *IN VIVO* AND *IN VITRO*

A. V. Beliayeva, I. S. Dorofeyenko, M. V. Anisovich, A. K. Vlasenko,
V. B. Sazanov, V. Yu. Afonin, V. V. Shilov

Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, Minsk

Objectives: to analyze the cytogenetic parameters *in vivo* and *in vitro* in the administration of Resveratrol and Candesartan Cilixetil in different dosages and combinations.

Material and methods. Male C57Bl/6 mice were used for the research. We investigated the molecular-biological parameters *in vivo* and *in vitro* and also the number of stem cells with CD117 phenotype (flow cytometry). The statistical analysis of the data was performed using Excel and Statistica.

Results. Candesartan and Resveratrol in different dosages and combinations influence the molecular-biological parameters *in vivo* and *in vitro*. Candesartan at a dose of 3 mg/kg and its complex application with Resveratrol stimulate the formation of CD117 cells.

Key words: cardiovascular diseases, Candesartan Cilixetil, Resveratrol, cytogenetic parameters, CD117 stem cells.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространенных болезней в экономически развитых странах. В настоящее время большая часть населения во всем мире страдает от данных патологий, причем постоянно увеличивается частота встречаемости ССЗ среди людей молодого возраста. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. около 23,6 млн человек умрут от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые по прогнозам останутся единственными основными причинами смерти [1].

В Республике Беларусь в течение последних 15 лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения ССЗ. Так, с 2000 по 2011 гг. частота данных заболеваний возросла почти в два раза, причем лидирующими являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни. Растет также смертность и инвалидность жителей республики от болезней системы кровообращения [2], поэтому создание новых эффективных и безопасных методов лечения, профилактики и диагностики ССЗ является актуальным.

В настоящее время для лечения различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, используются клеточные технологии. В случае ССЗ показано, что мобилизованные стволовые клетки и клетки-предшественники эндотелия способны мигрировать в сердечную мышцу и эндотелий с последующим положительным терапевтическим эффектом [3].

В ходе проведения данной работы были изучены цитогенетические эффекты ресвератрола (экстракт горца японского) и кандесартана цилексетила.

Ресвератрол является эффективным природным антиоксидантом. Известны его противоопухолевые, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови, кардиопротекторные и другие положительные свойства. Применение данного антиоксиданта снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также приводит к уменьшению общего уровня холестерина [4–7].

Кандесартан цилексетил является антагонистом рецепторов ангиотензина II и используется в медицинской практике в качестве эффективного антигипертензивного средства длительного действия, которое способствует улучшению работы сердечной мышцы. Известно, что кандесартан повышает выносливость при физических нагрузках у людей, страдающих гипертензией [8]. Однако средства на основе кандесартана обладают рядом побочных эффектов и другими свойствами, включая противоопухолевые. Так, со стороны центральной нервной системы отмечается головокружение, слабость, головная боль. Также показано, что высокие дозы кандесартана угнетают процессы формирования отдельных субпопуляций клеток в костном мозге [9].

В работе приведены данные о возможности использования кандесартана по-новому назначению, а именно способности мобилизовать эндотелиальные предшественники в периферическую кровь. С целью минимизировать побочные цитотоксические эффекты кандесартана была предложена его комбинация с ресвератролом.

Материалы и методы

Для проведения экспериментов были взяты инбредные мыши линии C57Bl/6 весом 20–

25 г (самцы), которых разделили на шесть групп. Лабораторные животные содержались в следующих условиях: древесная подстилка, температура в помещении 22–24 °С и 12-часовой режим смены освещения. Животные получали в качестве пищи стандартный брикетированный корм, а также питьевую воду.

Мышам пяти групп с помощью металлического зонда вводили интрагастрально ресвератрол и кандесартан в различных дозировках и комбинациях ежедневно в течение 7 недель. Исследуемые субстанции растворяли в 1 %-м растворе крахмала. Группе 1 и 2 вводили кандесартан в дозах 3 и 1,5 мг/кг соответственно, животным группы 3 давали кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол — в дозе 1 мг/кг, мышам группы 4 — кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 10 мг/кг, животные группы 5 получали кандесартан в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол — в дозе 50 мг/кг. Контрольным мышам ежедневно давали 1 %-й раствор крахмала.

Для изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на основные цитогенетические показатели *in vitro* был взят костный мозг мышей линии C57Bl/6. В дальнейшем клетки высевали в ростовой среде (90 % среды DMEM (Sigma), 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («HyClone») с добавлением 0,1 % антибиотиков (Antibiotic-antimycotic solution, Sigma) при плотности клеток 104/см² в 6-луночные планшеты. Культуру инкубировали в CO₂-инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂). Смена среды проводилась каждые 3–4 дня. Перед анализом на проточном цитофлуориметре клетки снимали 0,25 % раствором трипсин/ЭДТА, промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), содержащем 0,1 % FBS.

С помощью метода проточной цитофлуориметрии изучали следующие цитогенетические показатели *in vivo* и *in vitro*: количество клеток с признаками апоптоза, число микроядер, распределение клеток по фазам клеточного цикла (G1, S, G2/M). Также был проведен анализ количества клеток с фенотипом CD117 в костном мозге и в периферической крови экспериментальных животных.

Анализ содержания ДНК проводили в клетках, предварительно фиксированных в этаноле. Образцы клеток отмывали дважды фосфатно-солевым буфером, фиксировали в охлажденном этаноле (70 %) и хранили при 20 °С до проведения эксперимента. Фиксированные в этаноле клетки отмывали ФСБ, обрабатывали раствором РНК-азы (150 Ед/мл) и окрашивали раствором PI (пропидиум иодид, 50 мкг/мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем образцы анализировались с помощью цитометрического анализа (использовали проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США).

Количество апоптотических клеток рассчитывали на основании измерения гиподип-

лоидной ДНК, окрашенной иодистым пропицием (50 мкг/мл). Регистрировали апоптотические клетки с содержанием ДНК менее 2n.

Для анализа числа стволовых клеток CD117 в костном мозге и периферической крови экспериментальных животных при введении изучаемых субстанций использовали проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США. Выделение «гейтов» клеток для анализа осуществляли по параметрам прямого и углового светорассеяния (FSC vs SSC), в смешанных линейно-логарифмических режимах (SSC vs FL1, FL2, FL3) или только с применением параметров флуоресценции с логарифмическим усилением сигнала (log/log). В каждом образце проводили сбор не менее 10 тыс. событий. Применяли коммерческие моноклональные антитела («Beckman Coulter», США). Исследования проводились с одноцветными метками.

Полученные результаты анализировались с помощью программ «Excel» и «Statistica».

Результаты

В последнее время ученые во всём мире ставят задачи по разработке новых подходов лечения различных заболеваний, в том числе патологий сердечно-сосудистой системы. Изучаются различные комбинации веществ с целью создания лекарств, обладающих большей безопасностью и эффективностью, а также проводятся исследования по поиску новых качеств и свойств известных препаратов.

Так, сейчас в Российской Федерации широко изучаются фармацевтические композиции с ресвератролом. Была исследована комбинация ресвератрола и симвастатина (фармакологическая группа — статины) для создания препарата с гипохолестеринемическим действием, комбинация ресвератрола с эналаприлом (фармакологическая группа — ингибиторы АПФ) для разработки препарата, обладающего остеопротективным действием. Проводятся исследования эндотелио- и кардиопротективной активности комплекса ресвератрола с лозартаном (фармакологическая группа — антагонисты рецепторов ангиотензина II), а также с эналаприлом [10–12].

В данной работе было изучено действие субстанций кандесартана и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на мобилизацию клеток CD117. Результаты влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на изменение числа стволовых клеток в костном мозге и периферической крови мышей линии C57Bl/6 представлены в таблице 1.

Показано, что введение мышам кандесартана в дозе 3 мг/кг привело к значительному увеличению количества стволовых клеток в костном мозге (200,25 %) и в периферической крови (234,36 %) экспериментальных животных по сравнению с контрольными показателями (100 %).

Таблица 1 — Количество стволовых клеток CD117 в костном мозге и периферической крови мышей линии C57Bl/6

№	Группа	Количество стволовых клеток в костном мозге, %	Количество стволовых клеток в крови, %
1	Контроль	100	100
2	Гр. 1 (кандесартан 3 мг/кг)	200,25	234,36
3	Гр. 4 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 10 мг/кг)	208,78	245,64
4	Гр. 5 (кандесартан 1,5 мг/кг и ресвератрол 50 мг/кг)	219,77	287,79
		P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 4 < 0,05

В ходе исследования также было установлено, что совместное введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 10 мг/кг приводит к значительному увеличению числа стволовых клеток по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Так, количество клеток CD117 в костном мозге у группы 4 было 208,78 %, в то время как в контроле оно составило 100 %. Введение комплекса кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 50 мг/кг привело к мобилизации стволовых клеток как в костном мозге (219,77 %), так и в периферической крови (287,79 %) мышей ($P < 0,05$).

Таким образом, при совместном введении опытным животным кандесартана в дозе 1,5 мг/кг

и ресвератрола в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг происходит значительное увеличение количества стволовых клеток в костном мозге и в крови мышей линии C57Bl/6. Изучаемые показатели соответствуют таковым группы 1, которая получала кандесартан в дозе 3 мг/кг.

Далее были изучены цитогенетические эффекты ресвератрола и кандесартана циклосетила, применяемых в различных дозировках и комбинациях.

Исследование основных молекулярно-биологических параметров костного мозга мышей линии C57Bl/6 показало, что выбранные нами субстанции приводят к значительным изменениям изучаемых показателей (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты подсчета молекулярно-биологических параметров костного мозга мышей линии C57Bl/6 при введении кандесартана и ресвератрола

№	Группа	% апоптоза	G0/G1	S	G2/M	микроядра
1	Контроль	2,16 ± 0,39	52,23 ± 5,0	40,83 ± 4,19	6,94 ± 2,48	0,74 ± 0,12
2	Гр. 1 (канд. 3 мг/кг)	6,09 ± 1,56	57,14 ± 4,35	34,65 ± 3,43	8,22 ± 2,74	7,47 ± 3,15
3	Гр. 2 (канд. 1,5 мг/кг)	5,33 ± 1,81	56,04 ± 2,32	34,63 ± 3,70	9,33 ± 3,17	5,37 ± 2,81
4	Гр. 3 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 1 мг/кг)	1,68 ± 0,38	39,09 ± 3,94	50,08 ± 10,08	10,84 ± 6,20	0,84 ± 0,23
5	Гр. 4 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг)	3,09 ± 1,68	41,82 ± 0,53	44,86 ± 5,78	13,33 ± 5,25	1,21 ± 0,41
6	Гр. 5 (канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг)	4,57 ± 1,63	57,76 ± 3,79	35,69 ± 2,76	6,55 ± 1,97	3,53 ± 1,79
		P1 – 2 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P2 – 4 < 0,05 P2 – 5 < 0,05 P3 – 4 < 0,05 P3 – 5 < 0,05 P4 – 6 < 0,05 P5 – 6 < 0,05			P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P2 – 4 < 0,05

Установлено, что у группы мышей, получавшей кандесартан в дозе 3 мг/кг, уровень апоптоза и микроядер в костном мозге, был значительно выше по сравнению с контролем. Так, число апоптотических клеток в группе 1 и контроле составило 6,09 ± 1,56 и 2,16 ± 0,39 % соответственно. Количество микроядер в опытной группе 1 было 7,47 ± 3,15, в

то время как в контроле оно составило 0,74 ± 0,12. Таким образом, нами впервые установлено, что кандесартан циклосетил приводит к значительному увеличению числа апоптотических клеток и клеток с микроядрами в костном мозге мышей.

Введение комбинации кандесартана с ресвератролом в низкой дозе привело к снижению

процента апоптоза и микроядер. Так, количество апоптотических клеток в группе 3 составило $1,68 \pm 0,38$ %, а число микроядер — $0,84 \pm 0,23$ (таблица 2). Полученные результаты исследования влияния кандесартана и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на основные молекулярно-биологические па-

раметры костного мозга мышей линии C57Bl/6 позволяют говорить о протекторных свойствах выбранного нами антиоксиданта.

В ходе дальнейшего проведения исследований были изучены цитогенетические эффекты кандесартана цилексетила и ресвератрола *in vitro*. Полученные результаты экспериментов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты подсчёта молекулярно-биологических параметров клеток *in vitro* при введении кандесартана и ресвератрола

№	Группа	% апоптоза	G1	S	G2/M	Микроядра
1	Контроль	$7,56 \pm 0,26$	$72,34 \pm 2,42$	$20,29 \pm 1,93$	$7,36 \pm 1,06$	$4,43 \pm 0,48$
2	Гр. 1 (канд. 3 мг/л)	$8,76 \pm 0,83$	$65,75 \pm 2,58$	$31,76 \pm 2,37$	$2,49 \pm 0,82$	$3,66 \pm 0,17$
3	Гр. 2 (канд. 1,5 мг/л и ресв. 10 мг/л)	$5,31 \pm 0,62$	$57,23 \pm 3,84$	$39,73 \pm 2,69$	$3,04 \pm 1,31$	$4,66 \pm 0,32$
4	Гр. 3 (канд. 1,5 мг/л и ресв. 50 мг/л)	$5,35 \pm 0,42$	$61,59 \pm 6,19$	$34,12 \pm 6,12$	$4,29 \pm 1,52$	$3,56 \pm 0,20$
		P1 – 3 < 0,05 P1 – 4 < 0,05 P2 – 3 < 0,05 P2 – 4 < 0,05	P1 – 3 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05 P2 – 3 < 0,05	P1 – 2 < 0,05 P1 – 3 < 0,05	P2 – 3 < 0,05 P3 – 4 < 0,05

Было показано, что процент апоптоза значительно снижался по сравнению с контролем и группой 1 при введении комбинаций кандесартана и ресвератрола. Так, при использовании комплекса кандесартана в дозе 1,5 мг/л с ресвератролом в дозе 10 мг/л количество клеток с признаками апоптоза составило $5,31 \pm 0,62$ %. При введении кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 50 мг/л число апоптотических клеток было $5,35 \pm 0,42$ %, в то время как в контроле оно составило $7,56 \pm 0,26$ %, а в группе 1 — $8,76 \pm 0,83$ %.

При изучении распределения клеток по стадиям клеточного цикла было показано, что кандесартан в дозе 3 мг/л приводит к увеличению количества клеток в S фазе клеточного цикла ($31,76 \pm 2,37$). Введение комбинации кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 10 мг/кг приводило к усилению пролиферативной способности клеток, что проявлялось накоплением последних в S фазе и снижением их числа в G1 фазе клеточного цикла (таблица 3). Отсутствие явного увеличения числа клеток с повреждениями ДНК *in vitro* при действии кандесартана, вероятно, связано с его различными механизмами действия *in vivo*.

Заключение

Исследование количества стволовых клеток в костном мозге и в периферической крови мышей линии C57Bl/6 показало, что кандесартан в высокой дозе стимулирует образование клеток с CD117. Впервые установлено, что введение кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 и 50 мг/кг приводит к значительному увеличению количества стволовых клеток как в костном мозге, так и в периферической крови мышей линии C57Bl/6.

В ходе проведения данной работы нами впервые было показано, что кандесартан цилексе-

тил приводит к увеличению числа апоптотических клеток и микроядер в костном мозге мышей линии C57Bl/6. Природный антиоксидант ресвератрол в низкой дозе проявляет защитные свойства в отношении кроветворной ткани, что проявляется снижением количества клеток с признаками повреждения ДНК. Таким образом, ресвератрол нивелирует побочное действие кандесартана на костный мозг экспериментальных мышей.

Проведенные эксперименты по изучению цитогенетических эффектов выбранных субстанций *in vitro* позволили сделать следующие выводы. Было установлено, что кандесартан не приводит к изменению числа микроядер и клеток с признаками апоптоза. Комбинация кандесартана в дозе 1,5 мг/л и ресвератрола в дозе 10 и 50 мг/л эффективна в отношении снижения количества апоптотических клеток. Комплекс кандесартана и ресвератрола также оказывал влияние на пролиферативные процессы, протекающие в культуре клеток.

Таким образом, новая комбинация препаратов, в которой снижена доза кандесартана цилексетила за счет добавления антиоксиданта ресвератрола, является эффективной и в то же время более безопасной по сравнению с кандесартаном.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index/html>. — Дата доступа: 26.01.2013.
- 19 апреля — День профилактики болезней сердца [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: www.28gp.by/index.php?page=edz12_hd. — Дата доступа: 26.01.2013.
- Stem Cells for Myocardial Regeneration / D. Orlic [et al.] // American Heart Association. — 2002. — Vol. 91. — P. 1092–1102.
- Ресвератрол — ресвератрол для сердца [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol_dlja_serdca/0-17. — Дата доступа: 16.10.2012.
- Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jang [et al.] // Science. — 1997. — Vol. 275, № 5297. — P. 218–220.

6. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease / S. Karuppagounder [et al.] // *Neurochem. Int.* — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 111–118.

7. *Wu, J. M.* Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues / J. M. Wu, Tze-chen Hsiesh, Z. Wang // *Am J Cardiovasc Dis.* — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 38–47.

8. *De Rosa, M. L.* Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial / M. L. De Rosa, M. Chiariello // *J Clin Hypertens.* — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 192–200.

9. Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats / I. Naeshiro [et al.] // *Eur J Pharmacol.* — 1998. — Vol. 354, № 2/3. — P. 179–187.

10. *Тимошенко, Е. Ю.* Разработка состава модельной смеси для получения препарата с гипохолестеринемическим действием / Е. Ю. Тимошенко, Д. И. Писарев, О. В. Воронкова // *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.* — 2010. — № 22 (93). — С. 32–36.

11. *Файтельсон, А. В.* Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза комбинацией резвератрола с эналаприлом / А. В. Файтельсон // *Научные ведомости. Серия медицина. Фармация.* — 2012. — № 4 (123). — С. 239–244.

12. К вопросу фармакологической коррекции гипозстрогениндуцированной эндотелиальной дисфункции / М. В. Корокин [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* — 2008. — № 1. — С. 31–35.

Поступила 16.09.2013

УДК 612.822.54:546.817:618.3-06-092.9

УРОВНИ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ДИНИЛА, АЦЕТАТА СВИНЦА И ТАУЦИНКА

¹И. В. Лях, ¹В. М. Шейбак, ¹Е. М. Дорошенко, ²О. Е. Кремлева, ¹Д. А. Горшкова

¹Гродненский государственный медицинский университет
²Гродненский государственный университет им. Я. Купалы

Цель: коррекция тауцинком уровней биогенных аминов в головном мозге крыс, получавших ацетат свинца и динил.

Материал и методы. Методом ВЭЖХ исследовалось содержание биогенных аминов в головном мозге крыс, получавших динил (5 мг/кг) и свинец (30 мг/кг) отдельно и совместно с тауцинком.

Результаты. Хроническое введение динила и свинца приводит к изменениям концентраций биогенных аминов в среднем мозге и гипоталамусе. Применение тауцинка нормализовало содержание серотонина в среднем мозге, а также его оборот в среднем мозге и гипоталамусе.

Ключевые слова: биогенные амины, мозг, динил, ацетат свинца, тауцинк.

THE LEVELS OF BIOGENIC AMINES IN THE BRAIN STRUCTURE OF RATS AFTER LONG-TERM ADMINISTRATION OF DINIL, LEAD ACETATE AND TAUZINC

¹I. V. Liakh, ¹V. M. Sheibak, ¹E. M. Doroshenko, ²O. E. Kremleva, ¹D. A. Harshkova

¹Grodno State Medical University
²Yanka Kupala State University of Grodno

Objective: to correct the levels of biogenic amines in the brain of rats having received lead acetate and dinil by Tazinc.

Material and methods. The content of biogenic amines in the brain of rats having received dinil (5 mg/kg) and lead acetate (30 mg/kg) separately and together with Tazinc was studied by HPLC.

Results. Chronic administration of lead and dinil leads to changes in the concentrations of biogenic amines in the midbrain and hypothalamus. The application of Tazinc led to normalization of the serotonin concentration in the midbrain, as well as the turnover of serotonin in midbrain and the hypothalamus.

Key words: biogenic amines, brain, lead acetate, dinil, Tazinc.

Введение

Хроническое поступление в организм малых доз свинца приводит к снижению уровней катехоламинов и серотонина в головном мозге, включая гипоталамус и прилежащее ядро (nucleus accumbens) [13], что сопровождается нарушением поведения животных, увеличивая уровень тревожности [12]. Под влиянием катионов свинца изменяются не только концентрация дофамина в клетках, но и скорость его оборота [10]. Снижение концентрации серотонина также, вероятно, обусловлено ускорением его метаболизма, поскольку накопление его конечного метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты ре-

гистрируется при фармакологической блокаде моноаминоксидазы [9].

Динил (смесь дифенила и дифенилоксида, используемая при производстве химических волокон) по сравнению со свинцом является менее распространенным токсикантом, однако широкое использование его в химической промышленности повышает вероятность его токсического воздействия на организм человека. Показано, что как острое, так и хроническое введение динила животным вызывает дисбаланс биогенных аминов в отделах головного мозга [3, 4].

Ранее нами обнаружено, что при одновременном поступлении динила и свинца в орга-

низме животных в гипоталамусе развивается нейромедиаторный дисбаланс. При этом колебания аминокислотного фонда при хронической нагрузке животных ацетатом свинца больше, чем при аналогичном по времени воздействию динила. Одновременное поступление в организм животных ацетата свинца и динила характеризуется наиболее выраженными изменениями со стороны нейромедиаторных систем [5].

Известно, что при назначении таурина при хронической свинцовой интоксикации нормализуется содержание восстановленного глутатиона в крови, и повышается активность супероксиддисмутазы в крови и мозге животных [8]. Введение таурина животным, подвергшимся воздействию свинца в пренатальном, перинатальном и раннем постнатальном периодах, уменьшает накопление свинца в гиппокампе, увеличивает амплитуду долговременной потенциации и может предотвращать развитие дефицита синаптической пластичности у взрослых особей [14], а также способствует улучшению их когнитивного развития [15].

Ранее нами была предложена композиция, состоящая из аминокислоты таурин и органической соли цинка — тауцинк, протективная эффективность которой была показана в ситуации одновременного введения крысам ацетата свинца и динила. Тауцинк способствовал нормализации метаболизма катехоламинов и серотонина в отделах головного мозга [2, 6].

Цель

Определение возможности коррекции тауцинком показателей метаболизма биогенных аминов в отделах головного мозга крыс, получавших ацетат свинца и динил.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 24 самцах крыс весом 110–130 г. Нагрузка динилом и свинцом в течение 30 суток ($n = 9$) осуществлялась путем внутрижелудочного введения раствора динила в дозе 5 мг/кг массы в сутки, свинец крысы получали в дозе 30 мг/кг, в виде раствора ацетата свинца. Тауцинк в дозе 100 мг/кг массы вводили на протяжении всего периода эксперимента ($n = 9$). Контрольным животным ($n = 10$) вводили дистиллированную воду. Из эксперимента животных выводили путем декапитации. Для исследований были взяты гипоталамус, стриатум, кора больших полушарий и средний мозг. Пробы фиксировали в жидком азоте, где хранили до исследования.

Определение концентраций биогенных аминов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Прием и обработку данных проводили с помощью программы «Agilent ChemStation A10.01» [1]. Для статистической обработки полученного материала использовали пакет прикладных программ «Statistica», 7.0. с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Для этого полученные данные проверяли на нормальность распределения и равенство дисперсий. Для проверки гипотезы о нормальном распределении применяли критерий Шапиро-Уилка (нулевая гипотеза о нормальном распределении не отклонялась при уровне значимости $p < 0,05$). При выполнении работы соблюдались нормы биоэтического обращения с подопытными животными (приказ Минздрава РБ № 274 от 17.04.2006 г.).

Результаты и обсуждение

При совместном введении свинца и динила в **гипоталамусе** наблюдались изменения в серотонинэргической системе, которые выражались в повышении концентраций 5-гидроксииндолацетата и серотонина. При этом повышение уровня серотонина было более выраженным, в результате чего, индекс серотонин/5-гидроксииндолацетат повышался, что вместе с одновременным снижением содержания предшественника серотонина — 5-гидроксиทริปтофана указывает на торможение катаболизма серотонина на стадии его превращения в 5-гидроксииндолацетат. Введение тауцинка приводило к нормализации соотношения серотонин/5-гидроксииндолацетат (таблица 1), по-видимому, за счет ускоренного оборота самого серотонина, поскольку на фоне снижения уровней его предшественников — триптофана и 5-гидроксиทริปтофана содержание серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолацетата оставались высокими [7].

Несмотря на то, что уровень дофамина при совместном введении токсикантов не изменялся, повышалось содержание его метаболитов — норадреналина и гомованилиновой кислоты. Применение тауцинка на этом фоне приводило к нормализации обоих показателей, возможно, за счет снижения доступности предшественника дофамина — тирозина [11], понижение содержания которого наблюдалось у этих животных как относительно контрольной группы, так и по отношению к животным, получавшим динил и свинец (таблица 1).

Таблица 1 — Содержание биогенных аминов (нмоль/г) в гипоталамусе при хронической интоксикации динилом и свинцом и коррекции тауцинком ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Диоксифенилаланин	0,56 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,79 ± 0,14
Тирозин	113 ± 3,0	114 ± 4,0	10 0± 3,0 ⁺

Окончание таблицы 1

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Норадреналин	13,0 ± 1,0	16,0 ± 1,0*	15,0 ± 1,0
Фенилгликоль	19,7 ± 0,4	18,3 ± 0,6	16,7 ± 0,5*
Адреналин	0,18 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,19 ± 0,03
5-гидрокситриптофан	0,18 ± 0,01	0,15 ± 0,006*	0,15 ± 0,013
Норметанефрин	0,33 ± 0,04	0,3 ± 0,02	0,29 ± 0,02
Диоксифенилацетат	1,31 ± 0,14	1,16 ± 0,10	1,09 ± 0,09
Дофамин	2,4 ± 0,2	2,6 ± 0,1	3,3 ± 0,4
5-гидроксииндолацетат	6,0 ± 0,2	7,0 ± 0,2*	7,2 ± 0,3*
Триптофан	34,0 ± 1,0	34,0 ± 1,0	31,0 ± 1,0*
Гомованилиновая кислота	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	0,9 ± 0,1
Серотонин	2,8 ± 0,2	3,8 ± 0,11*	3,8 ± 0,14*
Дофамин/гомованилиновая кислота	3,0 ± 0,2	2,5 ± 0,2	4,3 ± 1,1
Серотонин/5-гидроксииндолацетат	0,47 ± 0,03	0,54 ± 0,01*	0,53 ± 0,03

Примечание. В этой и других таблицах * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; + $p < 0,05$ по сравнению с группой животных, получавшей динил и свинец

В **среднем мозге**, как и в гипоталамусе, наблюдались существенные сдвиги концентраций нейромедиаторов и их метаболитов: повышение уровня норадреналина, серотонина и индекса серотонин/5-гидроксииндолацетат, а также снижение содержания фенилгликоля и диоксифенилацетата. Введение этим живот-

ным тауцинком приводило к нормализации всех показателей, кроме содержания фенилгликоля (таблица 2). Кроме того, при сравнении животных, получавших только динил и свинец, с животными, получавшими токсиканты и тауцинк, наблюдали снижение уровней тирозина, триптофана и 5-гидроксииндолацетата.

Таблица 2 — Содержание биогенных аминов (нмоль/г) в среднем мозге крыс при хронической интоксикации динилом и свинцом и коррекции тауцинком ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Диоксифенилаланин	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,2
Тирозин	98,0 ± 9,0	92,0 ± 3,0	81,0 ± 4,0 ⁺
Норадреналин	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,1*	2,3 ± 0,1 ⁺
Фенилгликоль	9,4 ± 1,3	5,7 ± 0,5*	5,0 ± 0,6*
5-гидрокситриптофан	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,004	0,08 ± 0,004
Норметанефрин	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,12 ± 0,03
Диоксифенилацетат	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1*	0,7 ± 0,1
Дофамин	1,01 ± 0,12	0,98 ± 0,05	0,95 ± 0,1
5-гидроксииндолацетат	6,6 ± 0,4	7,2 ± 0,1	6,4 ± 0,3 ⁺
Триптофан	31,0 ± 3,0	30,0 ± 1,0	27,0 ± 1,0 ⁺
Гомованилиновая кислота	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1
Серотонин	2,4 ± 0,2	3,0 ± 0,1*	2,5 ± 0,1 ⁺
Дофамин/гомованилиновая кислота	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,4
Серотонин/5-гидроксииндолацетат	0,36 ± 0,02	0,42 ± 0,01*	0,39 ± 0,02

В **коре больших полушарий** крыс при введении динила и свинца наблюдался рост

концентрации адреналина, который продолжался при введении тауцинком (таблица 3).

Таблица 3 — Содержание биогенных аминов (нмоль/г) в коре больших полушарий крыс при хронической интоксикации динилом и свинцом и коррекции тауцинком ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Диоксифенилаланин	0,84 ± 0,08	0,86 ± 0,03	0,81 ± 0,06
Тирозин	100 ± 4,0	98,0 ± 4,0	96,0 ± 6,0

Окончание таблицы 3

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Норадреналин	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1
Фенилгликоль	8,9 ± 1,1	9,6 ± 0,5	10,0 ± 0,7
Адреналин	0,03 ± 0,007	0,07 ± 0,005*	0,11 ± 0,013* ⁺
5-гидрокситриптофан	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Диоксифенилацетат	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,1
Дофамин	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2
5-гидроксииндолацетат	3,6 ± 0,2	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2
Триптофан	31,0 ± 2,0	30,0 ± 1,0	30,0 ± 2,0
Гомованилиновая кислота	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,5 ± 0,1
Серотонин	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1
Дофамин/гомованилиновая кислота	3,1 ± 0,8	1,8 ± 0,4	2,1 ± 0,4
Серотонин/5-гидроксииндолацетат	0,19 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,03

Введение препаратов не привело к изменениям содержания биогенных аминов в **стриатуме**, но при совместном введении токсикантов и тауцинка наблюдали рост концентрации норадреналина, также в этой группе животных наблюдалось снижение уровня триптофана и гомованилиновой кислоты при сравнении с животными, получавшими динил и свинец (таблица 4). Отсутствие заметных колебаний в стриатуме при длительном сроке интоксикации может объясняться способностью живот-

ных к выработке адаптационных механизмов в этом отделе мозга в ответ на хроническое поступление динила и свинца. Данное утверждение подтверждается полученными нами ранее результатами, показавшими, что острое введение свинца и динила в аналогичных концентрациях приводило к изменениям содержания биогенных аминов во всех исследуемых отделах мозга. Причем при острой интоксикации динилом именно в стриатуме наблюдались наибольшие изменения [5, 6].

Таблица 4 — Содержание биогенных аминов (нмоль/г) в стриатуме крыс при хронической интоксикации динилом и свинцом и коррекции тауцинком ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Животные, получавшие:	
		динил + свинец	динил + свинец + тауцинк
Диоксифенилаланин	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Тирозин	94,0 ± 6,0	103 ± 4,0	92,0 ± 4,0
Норадреналин	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,2* ⁺
Фенилгликоль	5,9 ± 0,4	6,9 ± 0,4	6,6 ± 0,4
5-гидрокситриптофан	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Диоксифенилацетат	12,0 ± 2,0	15,0 ± 1,0	12,0 ± 1,0
Дофамин	71,0 ± 7,0	82,0 ± 6,0	71,0 ± 8,0
5-гидроксииндолацетат	4,2 ± 0,2	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,4
Триптофан	29,0 ± 2,0	33,0 ± 1,0	29,0 ± 1,0 ⁺
Гомованилиновая кислота	3,7 ± 0,5	4,2 ± 0,3	2,9 ± 0,3 ⁺
3-метокситирамин	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,2
Серотонин	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2
Дофамин/гомованилиновая кислота	21,0 ± 2,0	19,0 ± 1,0	25,0 ± 4,0
Серотонин/5-гидроксииндолацетат	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,4 ± 0,02

Заключение

Таким образом, хроническое воздействие динилом и свинцом приводит к изменению уровней биогенных аминов в отделах мозга, и отличается от острого воздействия этих веществ как по силе, так и по структуре наблюдаемых изменений. При этом средний мозг и гипоталамус оказались более чувствительны к данному виду воздействия, чем стриатум и кора больших по-

лушарий. Возможно, за длительный срок введения препаратов в коре головного мозга и стриатуме животных вырабатываются адаптационные механизмы со стороны обмена биогенных аминов к хроническому поступлению токсикантов. Применение тауцинка на фоне хронической интоксикации динилом и свинцом приводило к нормализации многих показателей в исследуемых отделах мозга крыс.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2010». — Минск, 2010. — С. 126.
2. Лях, И. В. Влияние совместного и раздельного хронического введения свинца и динила на уровень катехоламинов в мозге крыс: возможность коррекции нарушений препаратом «таудинк» / И. В. Лях // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича 15–16 апреля 2010 г. / ГрГМУ; редкол.: П. В. Гарелик [и др.]. — Гродно, 2010. — С. 264.
3. Лях, И. В. Влияние хронического и острого воздействия динилом на уровень биогенных аминов в мозге крыс / И. В. Лях // Наука - 2010: сб. науч. ст. В 2 ч. Ч. 2 / ГрГУ им. Я. Купалы; редкол.: А. Ф. Проневич [и др.]. — Гродно, 2010. — Ч. 2. — С. 17–19.
4. Лях, И. В. Влияние внутрижелудочного поступления динила и свинца на концентрации свободных аминокислот в гипоталамусе крысят / И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 3(29). — С. 127–132.
5. Лях, И. В. Изменение уровней биогенных аминов в среднем мозге и стриатуме крыс при острой интоксикации динилом / И. В. Лях // НИРС - 2010: сб. науч. раб. студ. Респ. Беларусь / БГУ; редкол.: С. В. Абламейко [и др.]. — Минск, 2011. — С. 69.
6. Лях, И. В. Изменение уровней индоламинов в мозге крыс при совместном и раздельном введении свинца и динила: возможность коррекции нарушений препаратом «таудинк» / И. В. Лях // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича 15–16 апреля 2010 г. / ГрГМУ; редкол.: П. В. Гарелик [и др.]. — Гродно, 2010. — С. 265.
7. Acute reduction of brain serotonin and 5-HIAA following food consumption: correlation with the ratio of serum tryptophan to the sum of competing neutral amino acids / D. Fernstromj [et al.] // J. Neural. Transm. — 1975. — Vol. 36, № 113. — P. 121.
8. Flora, S. J. Combined administration of taurine and meso 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of chronic lead intoxication in rats / S. J. Flora, M. Pande, S. Bhadauria // Hum. Exp. Toxicol. — 2004. — Vol. 23, № 4. — P. 157–166.
9. Fortune, T. Chronic low-level lead exposure affects the monoaminergic system in the mouse superior olivary complex / T. Fortune, D. I. Lurie // J. Comp. Neurol. — 2009. — Vol. 513, № 5. — P. 542–558.
10. Gedeon, Y. Changes in mesocorticolimbic DOPamine and D1/D2 receptor levels after low level lead exposure: a time course study / Y. Gedeon, G. T. Ramesh, P. J. Wellman // Toxicol. Lett. — 2001. — Vol. 15, № 123(2–3). — P. 217–226.
11. Montgomery, A. J. Reduction of brain dopamine concentration with dietary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [11C] raclopride PET study / A. J. Montgomery, S. F. Mc Tavish, P. J. Cowen // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160, № 10. — P. 1887–1889.
12. Sansar, W. Effects of chronic lead intoxication on rat serotonergic system and anxiety behavior / W. Sansar, M. M. Bouyatas, S. Ahboucha // Acta Histochem. — 2012. — Vol. 114, № 1. — P. 41–45.
13. Saxena, G. Changes in brain biogenic amines and haem biosynthesis and their response to combined administration of succimers and Centella asiatica in lead poisoned rats / G. Saxena, S. J. Flora // J. Pharm. Pharmacol. — 2006. — Vol. 58, № 4. — P. 547–559.
14. Shan-Shan, Yu. Influences of different developmental periods of taurine supplements on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area of rats following prenatal and perinatal lead exposure / Yu Shan-Shan // BMC Developmental Biology. — 2007. — Vol. 7. — P. 51.
15. Zhu, D. M. Protection by a taurinesupplemented diet from lead-induced deficits of long-term potentiation/depotentiation in dentate gyrus of rats in vivo / D. M. Zhu, M. Wang, J. Q. She // Neuroscience. — 2005. — Vol. 134, № 1. — P. 215–224.

Поступила 15.07.2013

УДК 616-006.446-053.8:[575.224.22+575.224.23]-036

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНОВ СЕВРА, NPM1, FLT3 И P53 В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСТРЫМ НЕЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Д. К. Новик, Ж. М. Козич, И. В. Тропашко,
В. К. Шпудейко, А. А. Силина, А. В. Воропаева, С. М. Мартыненко

Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

В группе, состоящей из 23 пациентов с миелодиспластическим синдромом МДС (вариант — рефрактерная анемия с избытком бластов, РАИБ) и 97 пациентов с острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ) проведен молекулярно-генетический анализ распространенности соматических мутаций генов FLT3, NPM1, СЕВРА и p53.

Установлено, что мутации FLT3-ITD в группе пациентов с МДС РАИБ встречаются с частотой 8,7 ± 5,9 %, а в группе с ОНЛЛ — 22,7 ± 4,3 %. Мутация FLT3 D835 выявлена только в группе ОНЛЛ с частотой 7,2 ± 2,6 %.

Мутации гена NPM1 выявлены в 8,7 ± 5,9 % случаев МДС РАИБ и 21,6 ± 4,2 % случаев ОНЛЛ.

Соматические мутации СЕВРА обнаружены в 11,3 ± 3,2 % случаев ОНЛЛ, а в группе МДС РАИБ отсутствовали. Мутации гена p53 выявлены в 17,4 ± 7,9 % случаев МДС РАИБ и 10,3 ± 0,3 % случаев ОНЛЛ.

Посредством прямого секвенирования дана характеристика всем выявленным мутациям генов СЕВРА и p53.

В результате проведенного анализа установлено, что использование молекулярно-генетических маркеров совместно с цитогенетическими позволяет расширить группу с прогностическими маркерами на 41,3 % по сравнению с использованием только цитогенетических данных.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, острый нелимфобластный лейкоз, мутации генов, FLT3, NPM1, СЕВРА, p53.

THE ANALYSIS OF СЕВРА, NPM1, FLT3 AND P53 GENE MUTATIONS IN GROUPS OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND ACUTE NONLYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

А. Е. Silin, V. N. Martinkov, D. K. Novik, Zh. M. Kozich, I. B. Tropashko,
V. K. Shpudeyko, A. A. Silina, A. V. Voropayeva, S. M. Martynenko

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article presents the molecular genetic analysis of the prevalence of somatic mutations in FLT3, NPM1, СЕВРА, and p53 genes in a group consisting of 23 patients with myelodysplastic syndrome MDS (option — refractory anemia with excess blasts, RAEB) and 97 patients with acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL).

It was ascertained that FLT3-ITD mutations in the group of patients with MDS RAEB occur with the prevalence of $8,7 \pm 5,9$ %, while in the group with ANLL they are observed in $22,7 \pm 4,3$ % cases. FLT3 D835 mutations were detected only in the ANLL group with the prevalence of $7,2 \pm 2,6$ %. NPM1 gene mutations were detected in $8,7 \pm 5,9$ % of MDS RAEB cases and in $21,6 \pm 4,2$ % of ANLL cases.

CEBPA somatic mutations were found in $11,3 \pm 3,2$ % of ANLL cases, while the group of MDS RAEB was free of them. Mutations in the p53 gene were detected in $17,4 \pm 7,9$ % of MDS RAEB cases and in $10,3 \pm 0,3$ % of ANLL cases.

All the detected CEBPA and p53 gene mutations were described by means of direct sequencing.

The analysis results show that the use of molecular genetic markers in combination with cytogenetic ones makes it possible to expand the group with prognostic markers by 41,3 % in comparison with the use of only cytogenetic data.

Key words: myelodysplastic syndrome, acute nonlymphoblastic leukemia, gene mutation, FLT3, NPM1, CEBPA, p53.

Введение

Важной составляющей лечения острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ) является своевременный прогноз заболевания и оценка на каждом из этапов лечения эффективности проводимой терапии. Для этих целей в качестве маркеров используются различные хромосомные aberrации. В то же время более половины случаев ОНЛЛ составляют больные с нормальным кариотипом, которые относятся к подгруппе с промежуточным прогнозом. Проведенные исследования показывают, что фенотипически данная группа является гетерогенной и может быть разделена на прогностически различные подгруппы. Таким образом, расширение спектра прогностических маркеров и маркеров, которые позволили бы оценивать эффективность лечения, является актуальным, особенно в группе пациентов без видимых хромосомных aberrаций.

В настоящее время особое внимание уделяется поиску молекулярно-генетических маркеров при ОНЛЛ. По данным различных исследований, ОНЛЛ часто сопровождается соматическими мутациями ряда генов. К их числу относятся ген FLT3, мутации которого (FLT3-ITD и FLT3 D835), по литературным данным, определяют неблагоприятный прогноз [1-5], ген NPM1 (мутации определяют благоприятный прогноз, кроме случаев сочетания с мутациями FLT3) [5-7], ген CEBPA (благоприятный прогноз) [8-10] и ген p53 (неблагоприятный прогноз) [11-12].

Цель

Анализ вклада мутаций генов FLT3, NPM1, CEBPA и p53 в формирование оценки прогноза заболевания у пациентов с миелодиспластическим синдромом МДС (вариант — рефрактерная анемия с избытком бластов, РАИБ) и ОНЛЛ.

Материалы и методы

Материал для проведения молекулярно-генетического анализа был собран в виде образцов цельной венозной крови и костного мозга у 120 пациентов, проходивших лечение в период 2009–2013 гг. в гематологическом отделении для взрослых ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». В зависимости от диагноза данные пациенты разделены на 2 группы — группа с МДС РАИБ и группа с ОНЛЛ. Диагноз выставлялся по

клинической информации при первичном поступлении пациента вне зависимости от возможного последующего трансформирования МДС в ОНЛЛ. Группа пациентов с МДС насчитывала 23 человека: 14 мужчин и 9 женщин. Средний возраст в данной группе составил 58,0 года. Группа с ОНЛЛ сформирована из 97 пациентов, из них 38 мужчин и 59 женщин. Средний возраст — 54,0 года.

По классификации FAB, группа исследования из числа пациентов с ОНЛЛ подразделялась на 5 подгрупп (M0-M4). В подгруппу с M0 (острый ранний миелобластный лейкоз) входили 7 пациентов: 3 мужчин и 4 женщины, средний возраст — 50,7 года. Подгруппа с M1 (острый миелобластный лейкоз) состояла из 29 пациентов: 17 мужчин и 12 женщин, средний возраст — 58,6 года. Подгруппа с M2 (острый миелобластный лейкоз с частичным созреванием) насчитывает 25 пациентов: 4 мужчин и 21 женщину, средний возраст — 55,6 года. Подгруппа M3 (острый промиелоцитарный лейкоз) состояла из 23 пациентов, из них 9 мужчин и 14 женщин, средний возраст — 46,0 года. Подгруппа с M4 (острый миеломонобластный лейкоз) насчитывала 13 пациентов: 5 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 56,5 года.

Образцы ДНК из крови и костного мозга выделялись стандартным SDS-методом.

Мутации FLT-ITD и NPM1, представляющие собой крупные дупликации, анализировали методом ПЦР со специфическими праймерами, фланкирующими 14–15 экзоны гена FLT3 и 11 интрон-12 экзон гена NPM1 с последующей электрофоретической детекцией в 2,7 % агарозном геле с окраской бромистым этидием. Мутацию FLT3 D835 анализировали посредством метода RFLP-PCR с рестриктазой EcoRV. Мутации гена CEBPA выявляли методом SSCP-PCR в пределах всей кодирующей последовательности гена посредством 12 % неденатурирующего полиакриламидного гелеэлектрофореза с окраской серебром. Таким же методом анализировали мутации гена p53 в пределах 5–9 экзонов. Для идентификации мутаций генов CEBPA и p53 проводили секвенирование с прямым и обратным праймерами посредством генетического анализатора AB3500.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетический анализ мутаций генов FLT3 и NPM1 проводили с использованием ДНК, выделенной как из цельной венозной крови, так и из костного мозга. В результате проведенного молекулярно-генетического анализа 14-15-го и 20-го экзонов гена FLT3 и 12-го экзона гена NPM1 в группе пациентов с МДС РАИБ было выявлено 2 случая присутствия как в костном мозге, так и в образцах крови соматической мутации FLT3-ITD. Частота данной мутации в группе составила $8,7 \pm 5,9 \%$.

Как было сказано выше, постановка диагноза пациентам и, как следствие, распределение их по группам исследования осуществлялись на основании клинической информации, полученной при первичном поступлении. В этой связи следует отметить, что у пациентов с выявленными случаями мутации FLT3-ITD, которых при первичном диагнозе включены в группу МДС РАИБ, че-

рез короткий промежуток времени произошла трансформация в ОНЛЛ М4.

Также в группе МДС РАИБ были выявлены 2 случая мутации NPM1 ($8,7 \pm 5,9 \%$). Примечательно, что в 1 случае мутация выявлена только в образце крови.

В группе пациентов с ОНЛЛ было выявлено 50 случаев наличия в крови и (или) в костном мозге различных мутаций из числа анализируемых: в 22 случаях ($22,7 \pm 4,3 \%$) — мутация FLT-ITD, у 21 пациента ($21,6 \pm 4,2 \%$) — мутация гена NPM1, в клиническом материале 7 пациентов ($7,2 \pm 2,6 \%$) — мутация D835 гена FLT3.

Наблюдались различия в составе и частоте встречаемости анализируемых мутаций в различных подгруппах пациентов с ОНЛЛ. Наглядное изображение распространенности анализируемых мутаций в группах и подгруппах исследований представлено на рисунке 1.

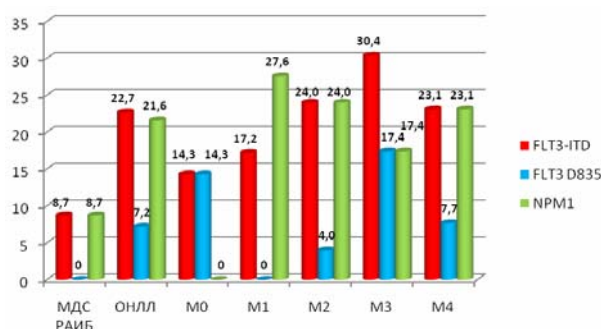


Рисунок 1 — Распространенность мутаций генов FLT3-ITD и NPM1 в исследуемых группах и подгруппах пациентов с МДС РАИБ и ОНЛЛ

В подгруппе пациентов с M0 по FAB классификации выявлены по 1 случаю присутствия мутаций FLT-ITD ($14,3 \pm 13,2 \%$) и D835 гена FLT3 ($14,3 \pm 13,2 \%$). При этом данные мутации выявлены совместно у 1 пациента. Однако следует учитывать немногочисленность данной подгруппы, что может повлиять на точность оценки распространенности как выявленных мутаций, так и отсутствующих на данном этапе исследования.

Среди 29 пациентов, входящих в подгруппу M1, было выявлено 13 различных мутаций. У 5 пациентов ($17,2 \pm 7,0 \%$) определена мутация FLT3-ITD, а в 8 случаях ($27,6 \pm 8,3 \%$) — NPM1. Следует отметить, что данная подгруппа оказалась наиболее насыщенной мутациями гена NPM1. При этом в большинстве случаев мутация FLT3-ITD сочеталась с мутациями NPM1. Мутация FLT3 D835 у пациентов из данной подгруппы отсутствовала.

В пределах подгруппы M2, насчитывающей 25 пациентов, выявлены 13 случаев мутаций. В 6 случаях ($24,0 \pm 8,5 \%$) присутствовала мутация FLT3-ITD, еще в 6 случаях ($24,0 \pm 8,5 \%$) —

мутация гена NPM1. При этом в 3 случаях эта мутация сочеталась с FLT3-ITD. Мутация FLT3 D835 в данной подгруппе выявлена у 1 пациента ($4,0 \pm 3,9 \%$) и присутствовала только в образце крови.

Среди 23 случаев острого промиелоцитарного лейкоза (M3) выявлены все типы анализируемых мутаций. Эта подгруппа оказалась одной из наиболее насыщенной мутациями FLT3-ITD, которые присутствовали в $30,4 \pm 9,6 \%$ случаев данного типа лейкоза. У 4 пациентов ($17,4 \pm 7,9 \%$) выявлена мутация гена NPM1, которая в 1 случае сочеталась с FLT3-ITD. В 4 случаях ($17,4 \pm 7,9 \%$) присутствовала мутация FLT3 D835, которая в 2 случаях сочеталась с мутацией FLT3-ITD, а в 1 — с NPM1.

В подгруппе пациентов с M4, состоящей из 13 пациентов, как и в предыдущей подгруппе, выявлены все три типа анализируемых мутаций. У 3 пациентов ($23,1 \pm 11,7 \%$) была выявлена мутация FLT3-ITD. В 3 случаях выявлена мутация NPM1 ($23,1 \pm 11,7 \%$), которая в 1 случае сочеталась с мутацией FLT3-ITD. В 1 случае ($7,7 \pm 7,4 \%$) была выявлена мутация FLT3 D835.

Таким образом, в результате проведенного молекулярно-генетического анализа была описана частота встречаемости трех типов мутаций генов FLT3 и NPM1 в исследуемых группах сравнения. В качестве особенностей распространенности анализируемых мутаций в группе пациентов с ОНЛЛ следует отметить совместное проявление мутаций FLT3-ITD и NPM1, которое наблюдалось у более половины мутантных случаев. Часть мутаций выявлялась только в каком-либо одном образце клинического материала, что требует при проведении анализа использовать в качестве источника ДНК как костный мозг, так и кровь.

Молекулярно-генетический анализ мутаций гена СЕВРА проводили с использованием образцов ДНК, выделенных из костного мозга. В ходе проведенного SSCP-анализа в целом были выявлены 18 случаев отличающихся электрофоретических паттернов. Однако прямое секвенирование фрагментов ДНК подтвердило только 14 случаев присутствия в образцах соматических мутаций гена СЕВРА. Характеристика выявленных мутаций представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, у 3 пациентов были выявлены по 2 мутации, локализованные в различных анализируемых фрагментах. Во всех этих случаях одна из мутаций была локализована в 4-м фрагменте, а вторая мутация выявлена либо в 1-м (AML21 и AML75), либо во 2-м фрагменте (AML51). Двойные му-

тации являются известной особенностью гена СЕВРА при ОНЛЛ и ранее описаны в литературных источниках [9, 10].

В подавляющем большинстве случаев у пациентов выявлены мутации в виде инсерций или делеций, при этом изменения отмечались относительно крупные — от 3-х до 18-ти пар нуклеотидов (таблца 1). Также выявлены четыре случая однонуклеотидных замен. При этом в 3 случаях мутация представляла собой синонимическую замену g.5512G>A, что предположительно не может привести к клинически значимому эффекту. В 1 случае присутствовала несинонимическая замена g.6027G > C, приводящая к изменению кодирующей последовательности p.Arg306Pro.

Распределение выявленных мутаций по группам и подгруппам исследования было неравномерным. На рисунке 2 в процентном соотношении представлена встречаемость мутаций СЕВРА в различных подгруппах исследования. Расчеты произведены по количеству пациентов с мутациями (11 случаев) без учета случаев двойных мутаций.

Интересно отметить, что в относительно большой группе пациентов с МДС РАИБ не было выявлено ни одного случая мутаций СЕВРА. Также мутации отсутствовали в подгруппе ОНЛЛ М0. Однако это может быть связано с небольшим количеством пациентов, входящих в данную подгруппу.

Таблица 1 — Характеристика мутаций, выявленных в результате молекулярно-генетического анализа гена СЕВРА

№	Образец	FAB	Фрагмент	Тип изменения	Genomic description NG 012022.1:	Coding description NM 004364.3:	AA change
1	AML009	M4	3	In-frame coding	g.5696-5697insCGCACC	c.586-587insCGCACC	p.Pro196_Pro197insProHis
2	AML021	M2	1	Frameshift coding	g.5287-5288insG	c.177-178insG	p.Thr60Aspfs47
3	AML021	M2	4	In-frame coding	g.6038-6039ins18	c.928-929ins18	p.Thr310LisGlnArgAsnValGluThr
4	AML051	M1	2	Frameshift coding	g.5374-5381del8	c.264-271del8	p.Gln88HisfsX16
5	AML051	M1	4	Non-synonymous coding	g.6027G>C	c.917G>C	p.Arg306Pro
6	AML052	M1	2	Synonymous coding	g.5512G>A	c.402G>A	p.Ala134=
7	AML058	M4	2	Synonymous coding	g.5512G>A	c.402G>A	p.Ala134=
8	AML062	M1	2	Synonymous coding	g.5512G>A	c.402G>A	p.Ala134=
9	AML068	M2	2	Frameshift coding	g.5479-5479insG	c.368-369insG	p.Gly123GlyfsX46
10	AML073	M3	3	In-frame coding	g.5696-5697insCGCACC	c.586-587insCGCACC	p.Pro196_Pro197insProHis
11	AML075	M2	1	Frameshift coding	g.5213delC	c.103delC	p.Arg35GlyfsX123
12	AML075	M2	4	In-frame coding	g.6049-6050insAAG	c.939-940insAAG	p.Lys313_Val314insLys
13	AML091	M2	3	In-frame coding	g.5696-5697insCGCACC	c.586-587insCGCACC	p.Pro196_Pro197insProHis
14	AML095	M2	4	In-frame coding	g.6049-6050insAAG	c.939-940insAAG	p.Lys313_Val314insLys

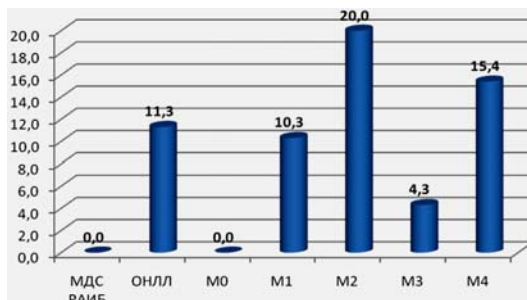


Рисунок 2 — Распределение мутаций гена СЕВРА по группам и подгруппам исследования

В целом в группе пациентов с ОНЛЛ мутации СЕВРА присутствовали в $11,3 \pm 3,2$ % случаев (11 пациентов из 97 обследованных). В относительно многочисленной подгруппе М1 (29 пациентов) было выявлено 3 пациента с мутациями СЕВРА ($10,3 \pm 5,6$ %). В подгруппе ОНЛЛ вариант М2 (25 пациентов) было выявлено 5 случаев различных мутаций ($20,0 \pm 8,0$ %). При этом у 2 пациентов из этой подгруппы были выявлены по 2 мутации. В подгруппе М3, насчитывающей 23 пациента, выявлена только 1 мутация ($4,3 \pm 4,2$ %), в то время как в относительно небольшой подгруппе М4, насчитывающей 13 пациентов, было выявлено 2 случая мутаций СЕВРА ($15,4 \pm 1,1$ %).

В ходе проведенного анализа ДНК, выделенной из костного мозга 120 пациентов из

различных подгрупп исследования, по результатам предварительного SSCP-PCR анализа с последующим секвенированием выявлены 17 случаев наличия соматических мутаций гена p53, локализованных в пределах 5–9 экзонов. При этом у 3 пациентов были выявлены одновременно по две различные мутации. Таким образом, среди 120 исследованных пациентов у 14 присутствовали в костном мозге различные соматические мутации p53. Характеристика выявленных мутаций представлена в таблице 2.

Из 14 пациентов с мутациями 4 человека были с диагнозом МДС РАИБ ($17,4 \pm 7,9$ % в группе с МДС). Однако следует отметить, что одна из выявленных мутаций была локализована в 8-м интроне (таблица 2) и, по всей видимости, не имеет клинического эффекта.

Таблица 2 — Характеристика выявленных соматических мутаций гена p53 в костном мозге пациентов из исследуемых групп

№	Образец	FAB	Экзон	Тип изменения	Genomic description NG_017013.2	Coding description CCDS11118.1 NM_000546.5	AA change
1	AML06	M1	intron 9	Intronic	g.14028T>C	c.993+12T>C	—
2	AML17	МДС	exon 7	Frameshift coding	g.13274-13275delGT	c.686-687delGT c.686-687del2b	p.Cys229TyrfsX9
3	AML19	МДС	intron 8	Essential splice site	g.13851G>A	c.919+1G>A	—
4	AML27	M4	exon 7	Non-synonymous coding	g.13303A>G	c.715A>G	p.Asn239Asp
5			exon 8	Frameshift coding	g.13718- 13723AATCTA>G	c.787-792AATCTA>G c.787-792delAATCTAinsG	p.Asn263-Leu264AlafsX6
6	AML28	МДС	exon 7	In-frame coding	g.13304-13324del21	c.716-736del21	p.Asn239-Gly245del
7	AML32	M0	exon 6	Non-synonymous coding	g.12597C>T	c.577C>T	p.His193Tyr
8	AML35	M2	exon 8	Non-synonymous coding	g.13749G>A	c.818G>A	p.Arg273His
9	AML48	МДС	exon 5	Non-synonymous coding	g.12394C>T	c.455C>T	p.Pro152Leu
10	AML55	M1	exon 6	Non-synonymous coding	g.12679A>G	c.659A>G	p.Tyr220Cys
11			exon 6	Synonymous coding	g.12692G>A	c.672G>A	p.Glu224Glu
12	AML57	M1	exon 6	Frameshift coding	g.12634insA	c.614insT	p.Tyr205LeufsX3
13	AML63	M4	exon 7	Non-synonymous coding	g.13331G>A	c.743G>A	p.Arg248Gln
14	AML71	M1	exon 7	Non-synonymous coding	g.13289A>G	c.701A>G	p.Tyr234Cys
15			exon 7	Non-synonymous coding	g.13319G>A	c.731G>A	p.Gly244Asp
16	AML86	M1	exon 5	Non-synonymous coding	g.12334A>G	c.395A>G	p.Lys132Arg
17	AML101	M0	exon 5	Stop gained	g.12369C>T	c.430C>T	p.Gln144Stop

Несмотря на немногочисленность подгруппы пациентов с ОНЛЛ, вариант М0, в пределах данной подгруппы выявлены 2 случая мутации в экзоне 5 и экзоне 6 (таблица 2), что составляет $28,6 \pm 17,1$ %.

В группе ОНЛЛ вариант М1 среди 29 пациентов были выявлены 5 случаев с мутациями ($17,2 \pm 7,0$ %). У пациентов AML55 и AML71 были одновременно выявлены 2 различные мутации в пределах 6-го и 7-го экзонов соответственно. При этом следует отметить, что у пациента AML55 одна из мутаций является синонимической и не приводит к изменению первичной структуры белка p.Glu224Glu. Кроме этого, в 1 случае в данной подгруппе мутация была локализована в пределах 9-го интрона (AML06).

1 случай мутации был выявлен в подгруппе ОНЛЛ М2, насчитывающей 25 пациентов, что составляет $4,0 \pm 3,9$ %. В подгруппе острого про-

миелоцитарного лейкоза мутации p53 отсутствовали. В относительно немногочисленной подгруппе ОНЛЛ вариант М4 выявлены 2 мутантных случая ($15,4 \pm 10,0$ %). У 1 пациента (AML27) выявлены одновременно две различные мутации, локализованные в 7 и 8 экзонах.

Распространенность мутаций гена p53 по подгруппам исследования наглядно представлена на рисунке 3.

Подавляющее большинство выявленных мутаций p53 представляли собой однонуклеотидные замены, что является одним из известных свойств данного гена. Реже выявлены делеции (3 случая). При этом следует обратить внимание, что в 1 случае была идентифицирована крупная делеция, приводящая к потере 21 нуклеотида. Инсерции были выявлены в 2 случаях. При этом у пациента AML27 данный тип мутации сочетался с делецией (таблица 2).

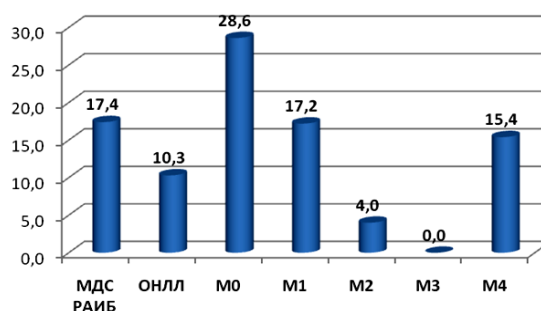


Рисунок 3 — Распространенность мутаций генов p53 в исследуемых группах и подгруппах пациентов с МДС РАИБ и ОНЛЛ

Одной из основных задач данного исследования является расширение спектра прогностических маркеров и маркеров оценки эффективности лечения ОНЛЛ. Для того, чтобы оценить, какой вклад могут внести исследуемые нами мутации в оценку прогноза и эффективности лечения и насколько они расширят традиционный спектр цитогенетических маркеров, был проведен анализ сопряженности выявленных мутаций и хромосомных aberrаций в исследуемых группах и подгруппах пациентов с МДС РАИБ и ОНЛЛ.

В соответствии с имеющимися протоколами диагностики ОНЛЛ в пределах исследуемой группы был проведен цитогенетический анализ хромосомных aberrаций. В результате этого анализа только у 25 пациентов выявлена какая-либо хромосомная aberrация, что составляет $20,8 \pm 3,7 \%$.

Если анализировать группу, включающую всех исследованных пациентов (120 человек), то при использовании в качестве маркеров только мутации FLT3 и NPM1 охватывается группа из 39 пациентов ($32,5 \pm 4,3 \%$). Добавление в тестирование мутаций SEVPA и p53 без хромосомных aberrаций увеличивает группу с прогностическими маркерами до 60 пациентов ($50,0 \pm 0,6 \%$).

Совместное использование при тестировании всех анализируемых мутаций и хромосомных aberrаций позволяет охватить прогностическими маркерами группу из 72 пациентов, что составляет $60,0 \pm 0,7 \%$. Таким образом, в общей группе пациентов использование молекулярно-генетических маркеров позволяет расширить группу с какими-либо прогностическими характеристиками почти на 40 %.

В группе ОНЛЛ выявлен 21 случай хромосомных aberrаций среди 97 обследованных пациентов ($21,6 \pm 0,5 \%$).

При совместном использовании всех анализируемых соматических мутаций (без хромосомных aberrаций) группу с маркерами прогноза составляет 51 пациент из 97 обследованных ($52,6 \pm 0,7 \%$).

Совместное использование всех анализируемых маркеров, включая хромосомные aberrации, позволяет охватить прогностическими маркерами

группу из 61 пациента ($62,9 \pm 0,8 \%$). Иными словами, использование молекулярно-генетических маркеров совместно с цитогенетическими позволяет расширить группу с прогностическими маркерами на 41,3 % по сравнению с использованием только цитогенетических данных.

Заключение

В группе, состоящей из 23 пациентов с МДС РАИБ и 97 пациентов с ОНЛЛ, проведен молекулярно-генетический анализ распространенности соматических мутаций генов FLT3, NPM1, SEVPA и p53.

Установлено, что мутации FLT3-ITD в группе пациентов с МДС РАИБ встречаются с частотой $8,7 \pm 5,9 \%$, а в группе с ОНЛЛ — $22,7 \pm 4,3 \%$. Мутация FLT3 D835 выявлена только в группе ОНЛЛ с частотой $7,2 \pm 2,6 \%$.

Мутации гена NPM1 выявлены в $8,7 \pm 5,9 \%$ случаев МДС РАИБ и $21,6 \pm 4,2 \%$ случаев ОНЛЛ.

Соматические мутации SEVPA обнаружены в $11,3 \pm 3,2 \%$ случаев ОНЛЛ, а в группе МДС РАИБ отсутствовали. Мутации гена p53 выявлены в $17,4 \pm 7,9 \%$ случаев МДС РАИБ и $10,3 \pm 0,3 \%$ случаев ОНЛЛ.

Посредством прямого секвенирования данная характеристика всем выявленным мутациям генов SEVPA и p53.

В результате проведенного анализа установлено, что использование молекулярно-генетических маркеров совместно с цитогенетическими позволяет расширить группу с прогностическими маркерами на 41,3 % по сравнению с использованием только цитогенетических данных.

Данная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина», раздел 2 «Изучение патогенетических основ социально-значимых заболеваний человека для разработки методов их диагностики, лечения и профилактики» (договор № 1.2.26 от 28.02.2011 г.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Prognostic significance of FLT3 ITD and D835 mutations in AML patients / M. H. Sheikhha [et al.] // The Hematology Journal. — 2003. — № 4. — P. 41–46.

2. FLT3 and NPM1 Mutations in Myelodysplastic Syndromes: Frequency and Potential Value for Predicting Progression to Acute Myeloid Leukemia / A. Bains [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. — 2011. — Vol. 135, № 1. — P. 62–69.

3. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease : Presented in part at the 42nd annual meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 3569) / S. Schnittger [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100, № 1. — P. 59–66.

4. Бавыкин, А. С. FLT3-тирозинкиназа при острых нелимфоцитарных лейкозах / А. С. Бавыкин, М. А. Волкова // Онкогематология. — 2006. — № 1–2. — С. 15–24.

5. Fms Like Tyrosine Kinase (FLT3) and Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutations in De Novo Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia (AML) / N. R. Dunna [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. — 2010. — Vol. 11. — P. 1811–1816.

6. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) / C. Thiede [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 107, № 10. — P. 4011–4020.

7. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previ-

ously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance / R. G. W. Verhaak [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3747–3754.

8. Mutations in the gene encoding the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein a in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias / Gombart [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 99, № 4. — P. 1332–1340.

9. Characterization of CEBPA Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Most Patients with CEBPA Mutations Have Biallelic Mutations and Show a Distinct Immunophenotype of the Leukemic Cells / Lin [et al.] // Clinical Cancer Research. — 2005. — Vol. 11. — P. 1372–1379.

10. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML / Doorn-Khosrovani [et al.] // The Hematology Journal. — 2004. — № 4. — P. 31–41.

11. The prognostic impact of 17p (p53) deletion in 2272 adults with acute myeloid leukaemia / Seifert [et al.] // Leukemia advance online publication, 8 January 2009. — doi:10.1038/leu.2008.375. PMID: 19151774.

12. Prognostic value of p53 gene mutations and the product expression in de novo acute myeloid leukemia / Nakano [et al.] // Eur J. Haematol. — 2000. — Vol. 65. — P. 23–31.

Поступила 19.08.2013

УДК 616.36: 611.08

ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ

А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить теоретические основы и провести экспериментальное обоснование эффективности выделения изолированных гепатоцитов методом ферментативной перфузии печени.

Материалы и методы. Крысы линии Вистар массой 200 г, выделение гепатоцитов методом ферментативной перфузии печени, световая микроскопия, оценка функциональной способности клеток синтезировать и накапливать гликоген.

Результаты. Показана высокая эффективность метода адаптированной 2-стадийной ферментативной перфузии печени для выделения изолированных гепатоцитов. Получена культура жизнеспособных гепатоцитов с сохраненными морфологическими и функциональными свойствами.

Ключевые слова: ферментативная перфузия печени, изолированные гепатоциты.

ISOLATION OF HEPATOCYTES

A. G. Skuratov, D. R. Petreniov

Gomel State Medical University

Objective: to study the theoretical basis and give the experimental validation of the efficiency of hepatocyte isolation by the method of enzymatic perfusion of the liver.

Material and methods. Wistar rats at a mass of 200 g, isolation of hepatocytes by enzymatic perfusion of the liver, light microscopy, assessment of functional cell capacity to synthesize and accumulate glycogen.

Results. The article shows the high efficiency of the method of the 2-step adapted enzymatic perfusion of the liver to isolate hepatocytes. The culture of viable hepatocytes with preserved morphological and functional properties was obtained.

Key words: enzymatic perfusion of the liver, isolated hepatocytes.

Введение

Использование изолированных гепатоцитов является прогрессивной технологией, используемой в современной биохимии, клеточной биологии, фармакологии и токсикологии для изучения особенностей протекания метаболических процессов, жизнедеятельности и функциональной активности клеток, а также оценки фармакологического (токсического)

действия различных факторов химической и физической природы и экспериментального (доклинического) изучения эффективности гепатопротективных препаратов [1].

Первичные гепатоциты стали одними из первых типов клеток, использованных для клинических целей — клеточной терапии больных с врожденными и приобретенными повреждениями печени [2, 3, 4]. Однако по

сравнению с клетками-предшественниками и стволовыми клетками культуры первичных гепатоцитов обладают очень ограниченной способностью к делению, что является серьезным лимитирующим фактором для их практического использования [5–8]. Хотя гепатоциты в норме не делятся, в стрессовых условиях (острые поражения печени) развивается их гиперплазия [9, 10]. Данное свойство гепатоцитов легло в основу их использования для восстановительной клеточной терапии печени. Кроме того, изолированные гепатоциты могут быть использованы для совместного культивирования со стволовыми клетками при их дифференцировке *in vitro* в гепатоцитарном направлении [11, 12].

Еще в 1925 г. Харрисоном впервые был выделен изолированный гепатоцит, который стал объектом морфологического, функционального и биохимического исследований. В 1943 г. Шнейдер и Поттер вновь сообщили о возможности разделения органа на изолированные клетки, которые способны осуществлять органоспецифические функции. В 1956 г. Соррентино применил гомогенат печени в биоискусственной поддерживающей системе с хорошим результатом, воспроизведенным в 1957 г. Кимото в экспериментах на гепатэктомированных животных. Систематические исследования в этом направлении начались с 1969 г., когда были разработаны методы получения изолированных клеток печени. Первые попытки выделить зрелые гепатоциты из лабораторных животных предприняты Берри и Фрэндром [13] в 1969 г. и в дальнейшем продолжены Сегленом [14] в 1976 г.

В первых исследованиях по получению изолированных гепатоцитов применялся в основном механический способ диспергирования печени. Различные приемы, используемые при этом, сводились к механическому измельчению ткани с последующими инкубацией кусочков в буферной среде, фильтрацией тканевой суспензии и осаждением клеток. Несовершенство этих способов обнаружилось уже при простой микроскопии: клетки были неправильной формы, имели частично разрушенную плазматическую мембрану и сильно поврежденные микроворсинки. Выход клеток был небольшим (5–10 % от исходного веса печени), а в полученной суспензии имелось много разрушенных клеток, осколков, цитоплазматических частиц. Метаболическая активность этих клеток была нарушена.

Второй этап в истории получения изолированных гепатоцитов (химическое диспергирование печени) связывают с установлением роли ионов кальция в функционировании межклеточных контактов. В связи с этим появились попытки удалить растворимые соли кальция из межклеточного цемента различными хелаторами

(ЭДТА, цитрат, оксалат). Андерсон впервые применил их при перфузии печени, и выход клеток удалось увеличить. С тех пор перфузия печени бескальциевыми и хелатсодержащими растворами или инкубация срезов в них становятся обязательным этапом выделения гепатоцитов.

Однако качество клеток существенным образом не улучшилось. К механическим повреждениям добавились декальцинация и химическое воздействие хелаторов, что приводило к изменениям свойств плазматической мембраны. Клетки, получаемые с помощью химико-механических способов, по-прежнему имели серьезные морфологические нарушения субклеточных структур.

Значительное улучшение структуры и метаболических свойств гепатоцитов было получено лишь после попытки совместить механический, химический и ферментативный способы обработки перфузируемой печени. Переломным моментом в истории выделения гепатоцитов являются работы Говарда с соавторами. Эти исследователи применили для облегчения процесса диспергирования печени коллагеназу и гиалуронидазу. Полученные таким образом клетки обладали сравнительно высоким исходным эндогенным дыханием. До 75 % клеток были жизнеспособны. Однако общее количество клеток в суспензии продолжало оставаться небольшим и составляло около 10 % от всей популяции клеток печени.

Завершающим этапом в истории развития выделения гепатоцитов стали работы Сеглена [14], которому удалось свести до минимума механическое воздействие на ткань печени. В первом варианте способ Сеглена состоял из трех этапов:

1) нерезикулярной перфузии печени с использованием бескальциевой сбалансированной среды или среды, содержащей хелатор кальция — ЭДТА, целью которой является удаление Ca_2^+ -зависимого фактора, влияющего на адгезионные свойства клеток печени;

2) рецикулярной перфузии печени бескальциевым раствором, содержащим коллагеназу (и гиалуронидазу) с целью ферментативного разрушения межклеточных контактов;

3) введения кальция в ферментсодержащий перфузионный раствор с целью активации коллагеназы.

В своих последних работах Сеглен применял уже только 2 этапа — 1-й и 3-й.

Гепатоциты, получаемые ферментативным способом, сохраняют интактность плазматической мембраны: количество окрашенных трипановым синим клеток (нежизнеспособных) составляет, по данным разных авторов, 5–20 %. Ультратонкая структура клеток не нарушается, эндоплазматический ретикулум и митохондрии сохраняют интактность. Метаболические свойства таких клеток мало отличаются от нативной печени.

Таким образом, была завершена длительная методическая работа, позволившая экспериментаторам получить модель для изучения самых различных метаболических процессов в условиях *in vitro*.

Цель

Провести экспериментальное исследование эффективности выделения изолированных гепатоцитов крысы по способу Сеглена, адаптированному в нашей лаборатории.

Выделение гепатоцитов

Для эксперимента использовали крысы линии Вистар массой 200 г. Гепатоциты были изолированы с помощью 2-стадийной ферментативной перфузии печени. Для этого брюшную полость наркотизированного животного вскрывали, канюлировали портальную вену, в которую вводили 1 мл изотонического раствора с 500 ед гепарином. Затем вскрывали нижнюю полую вену и проводили перфузию безкальциевым буферным раствором (9 г/л NaCl, 10 mM HEPES, pH = 7.4) в течение 7 минут при температуре 37,0 °C со скоростью потока не более 30 мл в минуту. Скорость потока создавали перистальтическим насосом. Далее продолжали перфузию в течение 5 минут раствором, содержащим 0,07 % коллагеназу II (Sigma, США) при тех же условиях. После чего печень экстирпировали и переносили в стерильную чашку Петри с холодным раствором Хенкса. С помощью скальпеля и пинцета разрушали капсулу и диспергировали паренхиму. Клеточную суспензию и фрагменты ткани печени пропускали через фильтр (200 μ m) и дважды отмывали холодным раствором Хенкса (300 г, 5 мин.). Клеточную суспензию центрифугировали на градиенте плотности Percoll (Sigma, США) для отделения гепатоцитов от примеси эритроцитов и дебриса. Для этого смешивали равные объемы суспензии клеток и 90 % перколла, забуференного 20 mM HEPES, центрифугировали при 400 g в течение 15 мин. Концентрацию клеток подсчитывали в камере Горяева и ресуспендировали в полной среде для достижения концентрации 4×10^5 кл/мл. Жизнеспособность клеток оценивали путем нативного окрашивания трипановым синим. Проводили световую микроскопию клеточной суспензии. Оценивали способность клеток синтезировать гликоген путем проведения ШИК-реакции.

Результаты и обсуждение

Перфузия печени. Выбор адекватных режимов и продолжительности перфузии являются одними из определяющих факторов для получения качественных гепатоцитов. Целью первого этапа являются отмывка печени от крови и частичное ослабление межклеточных контактов путем удаления кальция при перфузии бескальциевого раствора.

Скорость потока не должна быть слишком высокой, иначе наступает патологическое набухание печени и разрушение клеток, особенно в бескальциевой среде. Стабильность скорости потока перфузата имеет большое значение для обеспечения равномерного снабжения всех участков печени коллагеназой. Использование нами перистальтического насоса способствовало поддержанию стабильной скорости потока раствора во время перфузии.

При проведении перфузии на первом этапе мы наблюдали быстрое, равномерное по всей поверхности осветление печени, что свидетельствовало о правильном ходе отмывки. В редких случаях появлялись мозаичные пятна бурого-коричневого цвета, из которых не была удалена кровь при потоке перфузата, что является предпосылками для неадекватного их снабжения энзимом на втором этапе перфузии. При этой ситуации проводили мягкий массаж этих зон. Объем перфузата, используемый на первом этапе, составил 250 мл.

На втором этапе перфузию печени проводили раствором, содержащим 0,07 % коллагеназу II с целью окончательного разрушения межклеточного цемента. Имело место небольшое набухание печени при оптимальном режиме перфузии (при скорости 25–35 мл/мин и давлении 10–20 мм водного столба). Продолжительность второго этапа перфузии определяется активностью коллагеназы. Через 3–5 мин. после перфузии печени раствором коллагеназы поверхность печени приобретала специфический вид: становилась заметна сетчатая микроструктура ткани (рисунок 1). При мягком надавливании кончиком пинцета на поверхность печени появлялся медленно исчезающий след. Еще через 4–5 мин. подобная манипуляция приводила к появлению рваного отверстия, из которого происходило вытекание перфузата. Также истончались острые края отдельных долек, появлялась их прозрачность. Это являлось признаком завершения диспергирования ткани печени и ее готовности к механическому разделению клеток.

Затем печень экстирпировали и осторожно переносили в чашку Петри для механического диспергирования и отделения гепатоцитов от посторонних примесей (рисунок 2). В результате очистки суспензии происходило отделение паренхиматозных клеток от других типов клеток, клеточных агрегатов, кусочков соединительной ткани и сосудов, а также субклеточных осколков.

При проведении световой микроскопии взвеси клеток гепатоциты в первичной суспензии имели неправильную полигональную форму, что отражает их истинную геометрию. Значительная часть гепатоцитов была представлена диплоидными и даже полиплоидными клетками, они имели глубокую разделительную борозду на поверхности (рисунок 3).

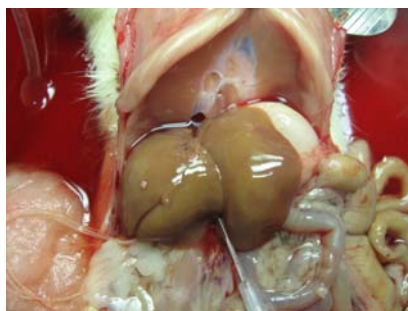
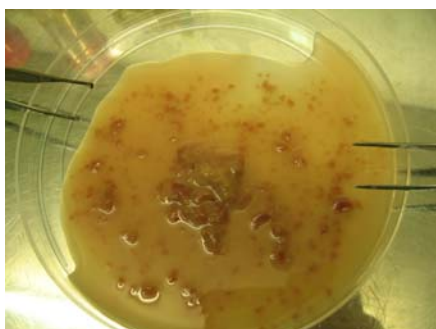


Рисунок 1 — Перфузия печени раствором коллагеназы через канюлированную воротную вену

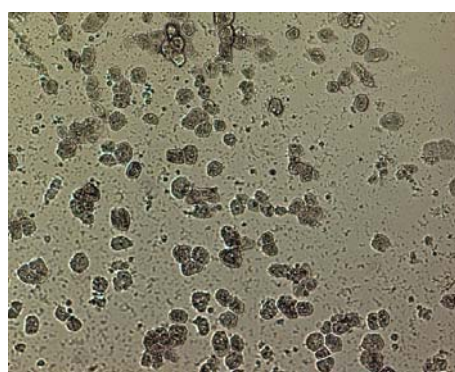


А

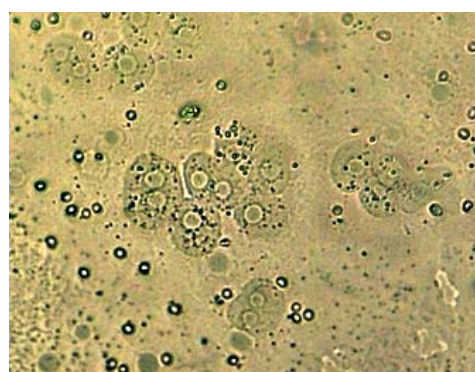


Б

Рисунок 2 — А: Фрагментирование и диспергирование паренхимы печени; Б: Сепарация и суспензирование гепатоцитов



А



Б

Рисунок 3 — А: Световая микроскопия культуры гепатоцитов (увеличение x40); Б: Двухядерные гепатоциты (x100)

В процессе инкубации гепатоциты становились выпуклокруглыми. Конечная суспензия клеток использовалась для дальнейших экспериментов. Масса оставшихся в ней клеток соответствовала примерно 30 % от начального сырого веса ткани. Непаренхиматозные клетки составили 1–2 %. При окрашивании трипановым синим нами получено соотношение жизнеспособных гепатоцитов к разрушенным как 9:1 (90 % клеток не окрасились трипановым синим).

С целью изучения метаболических процессов в гепатоцитах оценивали их способность синтезировать и накапливать гликоген. Провели специфическое окрашивание на гликоген (ШИК-реакция). Мелкие гранулы гликогена, находящиеся в цитоплазме гепатоцитов, давали розово-красное окрашивание.

Заключение

Таким образом, внедрение и адаптация к условиям лаборатории способа Сеглена по выделению изолированных гепатоцитов позволили получить культуру жизнеспособных клеток, которые могут быть использованы для дальнейших экспериментов в области клеточных биотехнологий, клеточной трансплантации, а также для изучения гепатотоксических и протективных свойств различных внешних факторов, химических соединений и новых лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fitzpatrick, E. Human hepatocyte transplantation: state of the art / E. Fitzpatrick, R. R. Mitry, A. Dhawan // J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 266. — P. 339–357.
2. Применение изолированных клеток печени с целью лечения больных с печеночной недостаточностью различного ге-

неза / И. И. Шиманко [и др.] // Проблемы криобиологии. — 1995. — № 2. — С. 49–52.

3. Шумаков, В. И. Лечение тяжелой печеночной недостаточности перфузией крови больного через взвесь криоконсервированных гепатоцитов / В. И. Шумаков, В. С. Арзуманов, Н. А. Онищенко // Хирургия. — 1990. — № 2. — С. 113–116.

4. Fausto, N. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation / N. Fausto, J. S. Campbell // Mech. Dev. — 2003. — Vol. 120. — P. 117–130.

5. Cell-based therapy for liver diseases / C. Di Campli [et al.] // 7 Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 7. — P. 41–44.

6. Lee, L. A. Advances in hepatocyte transplantation: a myth becomes reality / L. A. Lee // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108. — P. 367–369.

7. Malhi, H. Hepatocyte transplantation: new horizons and challenges / H. Malhi, S. Gupta // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2001. — Vol. 8. — P. 40–50.

8. Hepatic irradiation augments engraftment of donor cells following hepatocyte transplantation / K. Yamanouchi [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 258.

9. Katoonizadeh, A. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study / A. Katoonizadeh // Liver Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 1225–1233.

10. Fausto, N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 1477–1487.

11. Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in cocultures with fetal liver cells / C. Lange [et al.] // World J Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 2394–2397.

12. Isolation, characterization and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells / I. Avital [et al.] // Bioch. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 288. — P. 156–164.

13. Berry, M. N. High-yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells: a biochemical and fine structural study / M. N. Berry, D. S. Friend // J. Cell. Biol. — 1969. — Vol. 43. — P. 506–520.

14. Seglen, P. O. Preparation of rat liver cells / P. O. Seglen // Methods. Cell. Biol. — 1976. — Vol. 13. — P. 29–83.

Поступила 20.11.2013

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.1:614.212

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Я. И. Будник, А. Л. Лопатина, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: провести экспертную оценку диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на терапевтическом участке.

Материал и методы. Экспертная оценка диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца проводилась по карте-схеме, разработанной авторами в соответствии с Инструкцией о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь, утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.10.2007 г. № 92 (в редакции от 01.06.2011 г. № 51).

Необходимые сведения выкопировывались из формы N 025/у-07 «Медицинская карта амбулаторного больного» в экспертную карту-схему и переносились в электронную базу данных. Всего проанализирована медицинская документация 300 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, которые находились на амбулаторном наблюдении в одном из филиалов ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» (200 пациентов) и в поликлиническом отделении УЗ «Петриковская центральная районная больница» (100 пациентов).

Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», 2011.

Результаты. В существующей системе организации медицинской помощи в первичном звене здравоохранения пациентам трудоспособного возраста с болезнями системы кровообращения (БСК) амбулаторному этапу уделяется особое внимание. Именно в поликлинике осуществляется первичная диагностика БСК, выявляются факторы риска, проводится диспансеризация и реабилитация пациентов. В статье представлены результаты экспертной оценки диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на терапевтическом участке.

Заключение. Результаты экспертизы качества диспансерного наблюдения пациентов с БСК на терапевтическом участке свидетельствуют о недостаточной работе с этой группой пациентов.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, диспансеризация, динамическое наблюдение, факторы риска.

EXPERT ASSESSMENT OF MEDICAL OBSERVATION OF ABLE-BODIED PATIENTS SUFFERING FROM BLOOD CIRCULATION DISEASES IN PRIMARY HEALTH CARE

Ya. I. Budnik, A. L. Lopatina, I. A. Cheshik, T. M. Sharshakova

Gomel State Medical University

Objective: to give an expert assessment of the medical observation of able-bodied patients with arterial hypertension and ischemic heart disease in one district covered by therapeutic care.

Material and methods. The medical observation of the patients with arterial hypertension and ischemic heart disease was assessed by a card-scheme developed by authors in accordance with Instruction on the organization of medical observation of adult population of the Republic of Belarus approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 12.10.2007 No. 92 (version of 01.06.2011 No.51).

The necessary data were copied from Form N 025/y-07 «Medical card of an out-patient» into the expert card-scheme and transcribed into the electronic data base. A total of 300 medical records of patients with arterial hypertension and ischemic heart disease having undergone the out-patient observation at one of the branches of the Gomel Central Municipal Polyclinic (200 patients) and at the polyclinic ward of Petrikov Central District Hospital (100 patients). The statistical interpretation of the study was carried out on a personal computer using «Microsoft Excel», 2011.

Results. In the present system of primary medical care, the able-bodied out-patients with blood circulation diseases are paid special attention. Out-patient clinic specialists diagnose the blood circulation diseases, detect the risk factors, conduct regular medical observation and rehabilitation of the patients. The article presents the results of the expert assessment of the observation of the able-bodied patients suffering from arterial hypertension and ischemic heart disease in the district covered by therapeutic care.

Conclusion. The results of the expert assessment of the patients with blood circulation diseases are indicative of insufficient work with this group of the patients.

Key words: blood circulation diseases, medical observation, dynamic observation, risk factors.

Введение

Ключевой составляющей процесса депопуляции в Беларуси является высокий уровень смертности, в том числе среди граждан трудоспособного возраста. При этом уровень смертности мужчин в 3 раза превышает уровень смертности женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, в Республике Беларусь смертность мужчин в возрасте 15–60 лет в 3–4,5 раза выше, чем в странах Европейского союза. По прогнозу при существующих тенденциях к 2030 г. на 1000 человек трудоспособного возраста будет приходиться 841 человек в нетрудоспособном возрасте (в 2010 г. — 693 человека).

В существующей системе организации медицинской помощи в первичном звене здравоохранения пациентам трудоспособного возраста с болезнями системы кровообращения амбулаторному этапу уделяется особое внимание. Именно в поликлинике осуществляется первичная диагностика БСК, выявляются факторы риска их возникновения и прогрессирования, проводится диспансеризация и реабилитация пациентов.

Цель исследования

Провести экспертную оценку диспансерного наблюдения пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на терапевтическом участке.

Материалы и методы

Экспертная оценка диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца проводилась по карте-схеме, разработанной авторами в соответствии с Инструкцией о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь, утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.10.2007 г. № 92 (в редакции от 01.06.2011 г. № 51).

Необходимые сведения выкопировывались из формы N 025/y-07 «Медицинская карта амбулаторного больного» в экспертную карту-схему

и переносились в электронную базу данных. Всего проанализирована медицинская документация 300 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, которые находились на амбулаторном наблюдении в одном из филиалов ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» (200 пациентов) и в поликлиническом отделении УЗ «Петриковская центральная районная больница» (100 пациентов).

Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», 2011. Количественные переменные представлены в виде среднего значения. Достоверность различий количественных признаков определяла с помощью t-критерия Стьюдента для сравнения независимых выборок. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов г. Петрикова, находившихся на диспансерном учете по поводу артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, преобладали мужчины, их было 53,0 %, среди пациентов в г. Гомеле — женщины: 58,7 %. Средний возраст мужчин составил $43 \pm 5,6$ года, женщин — $49 \pm 5,5$ года. При этом артериальной гипертензией страдали 81,7 % пациентов, сочетанной патологией (АГ+ИБС) — 14,3 %. Достоверных различий по возрасту, полу, отягощенности сопутствующей патологией между пациентами г. Петрикова и г. Гомеля не было ($p > 0,5$).

Важным разделом работы участкового врача-терапевта является заполнение первичного эпикриза взятия на диспансерный учет пациента с БСК, включающего не только необходимые лабораторные и инструментальные исследования, но и программу оздоровления медикаментозными, физиотерапевтическими и другими методами.

Проведенный анализ карт амбулаторного больного показал (таблица 1), что уже при постановке на диспансерный учет у пациентов с

БСК был недостаточно собран анамнез, не у всех выявлялись причины и факторы риска рецидивирования заболевания. Так, только у 4 % пациентов районной поликлиники в 2009 г., 4,2 % — в 2011 г. присутствовал первичный эпикриз взятия на диспансерный учет. Результаты исследования показали, что в г. Петрикове у 95,8 % пациентов в 2011 г. он отсутствовал, в г. Гомеле — у 13,9 % ($p < 0,001$).

Осмотр участковым врачом-терапевтом отсутствовал у пациентов с АГ в 2009 г. в г. Петрикове у 24 %, в г. Гомеле — 10,2 % ($p < 0,05$), в 2011 г. — 13,9 и 9,2 % соответственно, что

противоречит Инструкции о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь. В 2009 г. 28,6 % пациентов с сочетанной патологией (АГ + ИБС) не были осмотрены участковым врачом-терапевтом в районном центре, в г. Гомеле — 4,8 % ($p < 0,05$), в 2011 г. в г. Гомеле осмотром были охвачены 100 %, в г. Петрикове остались без осмотра 8,0 % пациентов. Из всех пациентов Гомельского филиала и районной поликлиники, которые наблюдались по поводу АГ, 25,3 % были осмотрены участковым врачом-терапевтом 1 раз в году, 64,0 % — 2 и более раза.

Таблица 1 — Оценка кратности врачебного наблюдения за пациентами с БСК

Отсутствие первичного эпикриза взятия на диспансерный учет, %						
годы	г. Петриков (n = 100)		г. Гомель (n = 200)		Всего (n = 300)	
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	96,0 (n = 75)	95,2 (n = 21)	37,9 (n = 177)	57,1 (n = 21)	58,5 (n = 252)	76,2 (n = 42)
2010	95,9 (n = 73)	95,8 (n = 24)	28,4 (n = 176)	59,1 (n = 22)	48,2 (n = 249)	78,3 (n = 46)
2011	95,8 (n = 72)	92,0 (n = 25)	13,9 (n = 173)	28,0 (n = 25)	38,0 (n = 245)	60,0 (n = 50)
Отсутствие осмотра врачом-терапевтом, %						
	АГ	АГ+ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	24,0	28,6	10,2	4,8	14,3	16,7
2010	13,7	8,3	8,5	0	10,0	4,3
2011	13,9	8,0	9,2	0	10,6	4,0
Отсутствие активных посещений медицинского работника, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	98,7	100,0	98,3	100,0	98,4	100,0
2010	91,8	95,8	97,7	100,0	96,0	97,8
2011	93,1	84,0	97,1	92,0	95,9	88,0
Отсутствие осмотра врачом-кардиологом, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	89,3	66,7	91,5	47,6	90,9	59,5
2010	89,0	70,8	95,5	63,6	93,6	67,4
2011	90,3	76,0	95,4	60,0	93,9	68,0
Отсутствие осмотра врачом-неврологом, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	72,0	71,4	78,0	61,9	76,2	69,0
2010	53,4	70,8	74,4	54,5	68,3	50,0
2011	69,4	68,0	73,4	76,0	72,3	72,0
Отсутствие осмотра врачом-офтальмологом, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	80,0	61,9	75,1	47,6	76,6	54,8
2010	60,3	62,5	67,6	40,9	65,5	52,2
2011	62,5	72,0	67,6	40,0	66,1	56,0
Отсутствие осмотра врачом-эндокринологом, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	97,3	95,2	88,7	66,7	91,3	90,5
2010	91,8	95,8	92,6	72,7	92,4	84,8
2011	97,2	92,0	88,4	80,0	91,0	86,0

Активные посещения медицинского работника отсутствовали у 84 % пациентов с сочетанной патологией в районном центре в 2011 г., у 92 % — в г. Гомеле ($p > 0,05$), у пациентов с АГ — 93,1 и 97,1 % соответственно.

У 95,4 % пациентов с АГ, наблюдавшихся в филиале поликлиники г. Гомеля, в 2011 г. не было осмотра врачом-кардиологом, в районной —

90,3 % Среди пациентов с сочетанной патологией чаще отсутствовал осмотр у проживающих в г. Петрикове — 76,0 % ($p > 0,05$), что противоречит Инструкции о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь.

В 2011 г. осмотр врачом-неврологом отсутствовал у 72 % всех пациентов с сочетан-

ной патологией, у 72,3 % — с артериальной гипертензией.

Осмотр врачом-офтальмологом в 2009 г. отсутствовал у 80 % пациентов районной поликлиники и у 75,1 % — городского филиала, в 2011 г. — у 62,5 и 67,6 % соответственно ($p > 0,05$).

В 2011 г. не был осмотрен врачом-эндокринологом 91 % пациентов с АГ районной и городской поликлиник, 86 % — с сочетанной патологией.

Результаты проведенной экспертной оценки показали, что клиническое исследование показателей периферической крови и мочи не проводилось у 29,2 % пациентов районной поликлиники с АГ в 2011 г., у 22,5 % — филиала

поликлиники г. Гомеля (таблица 2). Биохимический анализ крови в 2011 г. отсутствовал у 54,2 % пациентов с АГ районной поликлиники, 39,3 % — городского филиала. У трети всех пациентов с сочетанной патологией биохимический анализ крови вообще отсутствовал.

Важным аспектом качества ведения пациентов в амбулаторных условиях является полнота инструментального обследования. Как показали данные экспертной оценки, ЭКГ в 2011 г. не проводилась у 48,6 % проживающих в районном центре и 28,9 % — городских пациентов с АГ ($p < 0,05$), 36,0 и 28,0 % пациентов с АГ + ИБС ($p > 0,05$) соответственно.

Таблица 2 — Оценка кратности диагностических исследований

Отсутствие клинических анализов мочи и крови, %						
годы	г. Петриков (n = 100)		г. Гомель (n = 200)		Всего (n = 300)	
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	40,0	23,8	31,6	28,6	34,1	26,2
2010	32,9	8,3	27,3	9,1	28,9	8,7
2011	29,2	12,0	22,5	32,0	24,5	22,0
Отсутствие биохимического анализа крови, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	56,0	28,6	65,5	43,4	56,0	28,6
2010	57,5	29,2	59,3	25,0	57,5	29,2
2011	54,2	36,0	39,3	37,0	54,2	36,0
Отсутствие ЭКГ, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	56,0	33,3	39,0	28,6	44,0	31,0
2010	53,4	37,5	35,8	27,3	41,0	32,6
2011	48,6	36,0	28,9	28,0	34,7	32,0
Отсутствие Эхо-КГ, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	97,3	81,0	95,5	66,7	96,0	73,8
2010	93,2	100	93,8	63,6	93,6	82,6
2011	90,3	88,0	89,0	76,0	89,8	82,0
Отсутствие УЗИ почек, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	89,3	95,2	85,9	95,2	86,9	95,2
2010	89,0	87,5	88,1	90,9	88,4	89,1
2011	86,1	90,0	91,3	88,0	89,8	90,0
Отсутствие УЗИ щитовидной железы, %						
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	96,0	90,5	91,5	95,2	92,9	92,9
2010	97,3	95,8	92,6	95,5	94,0	95,7
2011	88,9	92,0	93,1	96,0	91,8	94,0

Важным аспектом качества ведения пациентов в амбулаторных условиях является полнота инструментального обследования. Как показали данные экспертной оценки, ЭКГ в 2011 г. не проводилась у 48,6 % проживающих в районном центре и 28,9 % городских пациентов с АГ ($p < 0,05$), 36,0 и 28,0 % пациентов с АГ + ИБС ($p > 0,05$) соответственно.

Еще реже назначалось ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, Эхо-КГ.

В 2011 г. почти у всех пациентов с АГ в поликлинике г. Петрикова отсутствовала Эхо-КГ — у 90,3 %, в г. Гомеле — у 89,0 % ($p > 0,05$). Очень высокий процент отсутствия Эхо-КГ у

пациентов с сочетанной патологией в 2011 г. — 88,0 % в районной поликлинике, и 76 % — в городском филиале.

УЗИ почек в 2011 г. не проводилось у 90 % всех наблюдаемых пациентов с АГ + ИБС. УЗИ щитовидной железы — у 94 %.

Следует отметить более внимательное отношение к пациентам с БСК со стороны городских участковых врачей-терапевтов, которые достоверно чаще проводили ЭКГ, БАК, более подробно отражали результаты проводимых исследований в медицинской документации. Однако некоторые методы инструментального обследования (УЗИ почек, щитовидной желе-

зы, Эхо-КГ) вообще не назначались пациентам г. Гомеля и районного центра.

При диспансерном наблюдении пациентов с БСК важным аспектом является оценка динамики состояния и эффективность предупреждения

рецидивирования болезни. Однако по записям городских и районных участковых врачей-терапевтов в амбулаторных картах составить полную картину об эффективности проводимого лечения не представлялось возможным (таблица 3).

Таблица 3 — Оценка лечебно-профилактических рекомендаций при диспансерном наблюдении за пациентами с БСК, %

Отсутствие медикаментозных рекомендаций, %						
годы	г. Петриков (n = 100)		г. Гомель (n = 200)		Всего (n = 300)	
	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС	АГ	АГ + ИБС
2009	62,7	38,1	37,9	38,1	45,2	38,1
2010	54,8	29,2	30,1	18,2	37,3	23,9
2011	43,1	48,8	26,6	16,0	31,4	32,0
Отсутствие немедикаментозных рекомендаций, %						
	АГ		АГ+ИБС		АГ	
	АГ	АГ+ИБС	АГ	АГ+ИБС	АГ	АГ+ИБС
2009	86,7	71,4	76,3	61,9	79,4	66,7
2010	76,7	83,3	66,5	50,0	69,5	67,4
2011	84,7	84,0	70,5	48,0	74,7	66,0
Отсутствие оценки риска по шкале SCORE, %						
	АГ		АГ+ИБС		АГ	
	АГ	АГ+ИБС	АГ	АГ+ИБС	АГ	АГ+ИБС
2009	97,3	76,2	73,4	52,4	80,6	66,7
2010	95,9	87,5	66,5	54,5	75,1	70,0
2011	91,7	80,0	55,5	72,0	74,7	70,0

В 2011 г. у 43,1 % пациентов г. Петрикова с АГ, которые были осмотрены врачом-терапевтом, отсутствовали записи в амбулаторных картах о медикаментозном лечении, у 26,6 % пациентов — в г. Гомеле ($p < 0,05$). У трети всех наблюдаемых пациентов с сочетанной патологией в 2011 г. отсутствовали медикаментозные рекомендации.

Антигипертензивная терапия современными препаратами (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II), комбинированная терапия назначалась крайне редко и контроль за ее выполнением участковыми врачами-терапевтами не проводился. Почти во всех дневниках наблюдения не указывалась дата следующей явки пациента.

В 2011 г. у 84,0 % пациентов с сочетанной патологией районной поликлиники отсутствовали немедикаментозные рекомендации, у 48,0 % — городского филиала, у 84,7 % пациентов с АГ районной поликлиники, 70,5 % - в г. Гомеле ($p < 0,05$).

У большинства пациентов в дневниках наблюдения отсутствуют рекомендации по диетической коррекции, модификации образа жизни. Регулярная противорецидивная терапия назначалась лишь двум третям городских пациентов и половине проживающих в районном центре. В 2011 г. 26,6 % пациентов диспансерной группы с АГ в городе и более трети в районном центре вообще не получали противорецидивное лечение.

Несмотря на то, что реабилитация в современных условиях становится одним из наиболее эффективных методов решения проблем паци-

ентов с БСК и в амбулаторно-поликлиническом звене в Республике Беларусь имеются необходимые условия для ее проведения (отделения восстановительного лечения в поликлиниках), в индивидуальных планах диспансеризации практически у всех пациентов отсутствовали рекомендации по восстановительному лечению. У всех пациентов трудоспособного возраста с БСК в филиале городской и районной поликлиниках отсутствовали рекомендации по ранней реабилитации.

Заключение

1. На этапе постановки на диспансерный учет значительная часть пациентов не получала должного внимания со стороны врача-терапевта. Как в филиале городской, так и в районной поликлиниках у пациентов отсутствовал первичный эпикриз взятия на диспансерный учет: в г. Петрикове у 95,8 % пациентов в 2011 г., в г. Гомеле — у 13,9 % ($p < 0,001$).

2. В поликлиниках многие пациенты осматривались нерегулярно, некоторые ни разу не были осмотрены, не проводились консультации узкими специалистами. Осмотр терапевтом пациентов с АГ отсутствовал в 2009 г. в г. Петрикове у 24 %, в г. Гомеле — у 10,2 % ($p < 0,05$), в 2011 г. — 13,9 и 9,2 % соответственно.

3. Не в полном объеме осуществлялось необходимое лабораторное и инструментальное обследование. Даже при имеющейся возможности проведения соответствующих лабораторных исследований врачами-терапевтами не контролируется функциональное состояние органов и систем в динамике. По данным экспертной оценки, ЭКГ в 2011 г. не проводилась у 48,6 % пациентов районного центра и 28,9 %

городских пациентов с АГ ($p < 0,05$), 36,0 и 28,0 % пациентов с АГ + ИБС соответственно ($p > 0,05$).

4. В городском филиале и районной поликлиниках врачами-терапевтами не проводился контроль за назначением лечебно-профилактических рекомендаций пациентам с БСК. В 2011 г. у 26,6 % пациентов с АГ городского филиала поликлиники и более трети районной в амбулаторных картах отсутствовали рекомендации по противоречивному лечению.

Таким образом, результаты экспертной оценки диспансерного наблюдения пациентов с БСК на терапевтическом участке свидетельствуют о недостаточной работе с этой группой пациентов.

Для повышения эффективности реабилитации пациентов с БСК в амбулаторных условиях, необходимо внедрить унифицированную карту диспансерного наблюдения кардиологического пациента, в которой должны быть отражены все необходимые исследования для контроля функций органов системы кровообращения и базисная терапия. Важным моментом является постоянное повышение квалификации участковых врачей-терапевтов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

2. Шавелева, М. В. Роль всеобщей диспансеризации в повышении качества жизни населения / М. В. Шавелева, Т. Н. Глинская, Э. А. Вальчук // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — Минск, 2010. — № 3. — С. 65–69.

Поступила 16.10.2013

УДК 613.81/84:613.955

ОЦЕНКА УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г. ГОМЕЛЯ

Л. Г. Соболева, Н. Г. Новак, Т. М. Шаршаква

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценка уровня тревожности школьников.

Материалы и метод. Для изучения уровня и характера тревожности школьников были использованы тест тревожности Р. Тэмпл, М. Дорки и В. Амен, шкала личностной тревожности А. М. Прихожан, методика Филлипса. Для измерения степени субъективной неприятности различных конкретных ситуаций была использована шкала личностной тревожности (А. М. Прихожан). Всего в исследовании приняли участие 549 школьников.

Результаты. Согласно полученным данным, высокий уровень тревожности был выявлен у 20 % детей младшего школьного возраста. 34 % учащихся 8 классов имеют такой же уровень школьной тревожности, в 9 классах он составляет 54,5 %, в 10 классах — 60,5 %.

При оценке уровня тревожности учащихся 5–11 классов по методике Филлипса было выявлено, что 32 % испытывают общую тревожность в школе. 33 % — фрустрацию потребности в достижении успеха. 38 % — страх самовыражения. 40 % — страх в ситуации проверки знаний. Страх не соответствовать ожиданиям окружающих испытывают 44 % учащихся. 34 % школьников имеют проблемы и страхи в отношениях с учителями.

Заключение. Результаты нашего исследования подтверждают, что проблема повышенной тревожности школьников остается по-прежнему актуальной. Причинами этого негативного эмоционального состояния являются не только индивидуально-типические характеристики (пол, возраст, особенности личности и т. д.), но и особенности внешней ситуации, ближайшее окружение учащихся. В связи с этим дальнейшая работа специалистов со школьниками, имеющими повышенный уровень тревожности, должна носить дифференцированный и в то же время комплексный характер. Дифференцированный подход обеспечивает эффективность психокоррекционной работы с учащимися (учет возраста, источников и содержания тревожности), а комплексный — раскрывает необходимость совместных усилий взрослых, имеющих отношение к ребенку (родителей, педагогов, психологов, администрации школы и др.), по созданию условий, способствующих эмоциональному развитию учащихся и сохранению их соматического и психологического здоровья.

Ключевые слова: тревожность школьников, шкала социально-ситуационной тревоги, уровень тревожности.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE ANXIETY LEVEL IN SCHOOLCHILDREN OF GOMEL

L. G. Soboleva, N. G. Novak, T. M. Sharshakova

Gomel State Medical University

Objective: to study the level of anxiety in schoolchildren in the city of Gomel.

Material and methods. To study the level and nature of anxiety in schoolchildren, we used the anxiety test of R. Tammpl, M. Dorky, B. Aman, Prichogan's scale of personal anxiety, Phillips' method. To measure the subjective unpleasantness of various cases, we used the scale of personal anxiety by A. M. Prichogan. Totally 549 schoolchildren participated.

Results. According to the received data, high anxiety level is typical for 18,75 % junior schoolchildren, the percentage of senior schoolchildren with high anxiety level makes up more than 30 % (which is determined by a general increase of the school anxiety level), 40 % schoolchildren in their fifth form have school-related fears and problems. Of them, 34 % have difficulties with teachers.

Conclusion. The results of our research confirm the fact that the problem of the schoolchildren's elevated anxiety level is still actual. The causes of this negative emotional state can be not only personal — individual features (gender, age, peculiarities of character and etc), but also peculiarities of background, close environment of the schoolchildren. In this connection the activity of experts when working with schoolchildren with high anxiety level must be differentiated and combined at the same time. The differentiated approach provides effectiveness of psycho-remedial work (considering age, causes and contents of anxiety), and the combined approach shows the necessity of mutual efforts of adults, who are connected to the child (parents, teachers, psychologists, school management etc.) on creating conditions, in favour of the schoolchildren's emotional development and maintaining their somatic and psychological health.

Key words: anxiety of schoolchildren, the scale of social and situational anxiety, level of anxiety.

Введение

Проблема тревожности является одной из наиболее актуальных в современной психологии, что обусловлено увеличением числа «тревожных» детей, отличающихся повышенным беспокойством, неуверенностью, эмоциональной неустойчивостью. Тревожность имеет ярко выраженную возрастную специфику, обнаруживающуюся в ее источниках, содержании, формах проявления компенсации и защиты (А. М. Прихожан, А. И. Захаров, А. О. Прохоров, Ж. М. Глозман, В. В. Зоткина, В. В. Суворова, Л. И. Божович и др.). Повышенная тревожность негативно влияет не только на соматическое, но и на психологическое здоровье учащихся: она провоцирует развитие нейротичности и депрессивных состояний. Из-за повышенного стремления к безопасности ребенок утрачивает решительность, инициативность, подавляет собственную креативность и способность рисковать. Мотивом его деятельности становятся не стремление к успеху, а избегание неудач: в ситуации выбора или в процессе деятельности школьник выбирает заведомо заниженные цели и задачи, не стремится к самореализации и успешности (успеваемость в таком случае

снижается). Падает энергетический потенциал ребенка. Результатом, как правило, становится отсутствие полной реализации личности в обучении, равно как и других областях жизни [1–4]. В связи с этим один из важнейших факторов повышения эффективности учебной деятельности школьников является создание психологически благоприятного климата и соответствующих условий обучения.

Материалы и метод

В исследовании приняли участие 549 школьников — учащиеся младших, средних и старших классов. Для оценки уровня тревожности младших школьников был использован тест тревожности Р. Тэмпл, М. Дорки и В. Амен, предназначенный для детей 5–11 лет [5, с. 41]. Для измерения степени субъективной неприятности учащимися 8–10 классов различных конкретных ситуаций была использована шкала личностной тревожности А. М. Прихожан [6]. В качестве дополнительно метода сбора информации применялась методика школьной тревожности Филлипса (В. Phillips, 1978) [5].

Количество детей, принявших участие в анкетировании (с учетом пола и года обучения) представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение респондентов по классам

Учащиеся	1–4 класс	5–11 класс	8–10 класс	Всего
Мальчики	54 (48,2 %)	148 (48,1 %)	58 (45,0 %)	260 (47,4 %)
Девочки	58 (51,8 %)	160 (51,9 %)	71 (55,0 %)	289 (52,6 %)
Итого	112 (100 %)	308 (100 %)	129 (100 %)	549 (100 %)

Результаты и обсуждение

Результаты изучения уровня тревожности младших школьников свидетельствуют, что большинство учащихся (75 %) имеют средний уровень тревожности (показатели — в пределах нормы). Вместе с тем практически у каждого пятого (18,75 %) выявлен высокий уровень тревожности и только у 6,75 % данный показатель ниже нормы.

В результате эмпирического исследования было выявлено, что 21,5 % первоклассников имеют высокий уровень тревожности, это составляет 28,5 % от общего числа «тревожных» младших школьников. Другими словами, практически каждый третий учащийся 1 класса ис-

пытывает тревожность повышенного уровня, что можно объяснить процессом адаптации к новой социальной ситуации.

В течение второго года обучения количество «тревожных» учащихся составляет 7,2 %, в 3 классе изучаемый показатель возрастает до 17,7 %, а в 4 — он равен 28,5 %.

Объяснить выявленную тенденцию можно несколькими причинами. Во-первых, по мере взросления школьника не только возрастает объем знаний, сфера интересов, уровень способностей и навыков, но также расширяется круг обязанностей, увеличивается ответственность учащихся. Данные изменения сопровождаются повышением требований со стороны

взрослых (в первую очередь — родителей и учителей) и способствуют выработке дифференцированных критериев самооценки школьников. С другой стороны, повышение уровня тревожности школьников может быть обусловлено предстоящими изменениями школьной жизни (смена учителя, изменение состава класса). Важными факторами, способствующими повышению тревожности, являются не только индивидуальные, но и общевозрастные особенности: учащиеся 4 классов находятся на границе младшего школьного и подросткового

возрастов, следовательно, проявление тревожности может быть показателем начала возрастного кризиса (в соответствии с периодизацией Л. С. Выготского и Д. Б. Эльконина).

Показатели уровня тревожности младших школьников в зависимости от их пола приведены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, значимых различий между уровнем тревожности девочек и мальчиков не наблюдается.

Результаты обследования школьников 8–10 классов представлены в таблицах 3–12.

Таблица 2 — Показатели тревожности младших школьников с учетом пола (%)

Уровень	Показатель по каждому классу (%)								Всего по выборке (n = 112)
	1 класс (n = 28)		2 класс (n = 28)		3 класс (n = 28)		4 класс (n = 28)		
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Низкий	4	4	0	4	4	7	4	0	6,25
Средний	39	32	42	46	29	42	42	25	75
Высокий	4	18	4	4	11	7	11	18	18,8

Таблица 3 — Результаты исследования тревожности учащихся 8 класса (n = 44)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	57	52,5	52,5	63,5
Выше нормы	25	34	16	25
Чрезмерное спокойствие	18	13,5	32	13,5

По данным таблицы 3 видно, что больше половины восьмиклассников имеют уровень тревожности в пределах нормы. Однако был выявлен высокий уровень школьной тревожности у 34 % школьников, 25 % опрошенных

имеют высокий уровень общей и межличностной тревожности, а часть учащихся 8 класса (16 %) — самооценочной тревожности.

Полученные показатели с учетом пола школьников представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 4 — Результаты исследования тревожности мальчиков 8 класса (n = 16)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	68,5	62,5	81,25	81,25
Выше нормы	31,25	37,5	18,75	18,75
Чрезмерное спокойствие	0	0	0	0

Таблица 5 — Результаты исследования тревожности девочек 8 класса (n=28)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	50	46,5	35,5	54
Выше нормы	21,5	32	35,5	25
Чрезмерное спокойствие	28,5	21,5	50	21,5

Как можно видеть из данных таблиц 4 и 5, уровень общей и школьной тревожности мальчиков выше, чем у девочек. Следует отметить, что не выявлено мальчиков, для которых характерно «чрезмерное спокойствие». Однако при оценке «самооценочного» и «межличностного» типов тревожности оказалось, что их уровень у девочек выше, чем у мальчиков.

При сравнении показателей тревожности учащихся 9 класса нами установлено, что

больше половины школьников имеют уровень тревожности в пределах нормы. Однако был выявлен высокий уровень школьной тревожности у 54,5 % школьников, 33,5 % опрошенных имеют высокий уровень общей тревожности, 26 % — межличностной и незначительная часть (7 %) — самооценочной тревожности.

Полученные показатели с учетом пола школьников представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 6 — Результаты исследования тревожности учащихся 9 класса (n = 42)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	62	69	88	74
Выше нормы	33,5	54,5	7	26
Чрезмерное спокойствие	4,5	0	4,5	0

Таблица 7 — Результаты исследования тревожности девочек 9 класса (n = 19)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	37	26,5	73,5	52,5
Выше нормы	63	73,5	15,5	47,5
Чрезмерное спокойствие	0	0	10,5	0

Таблица 8 — Результаты исследования тревожности мальчиков 9 класса (n = 23)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	82,5	61	100	91,5
Выше нормы	8,5	39	0	8,5
Чрезмерное спокойствие	8,5	0	0	0

При рассмотрении особенностей тревожности учащихся с учетом пола оказалось, что у девочек по сравнению с мальчиками, более высокие показатели по всем типам тревожности.

Таблица 9 — Результаты исследования тревожности учащихся 10 класса (n = 43)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценочная	межличностная
Нормальный	60,5	39,5	69,5	62,5
Выше нормы	32,5	60,5	9,5	35
Чрезмерное спокойствие	7	2,5	16	2,5

При изучении показателей тревожности учащихся 10 класса нами было выявлено, что только у 39,5 % опрошенных уровень школьной тревожности в пределах нормы, тогда как у 60,5 % он выше нормы. По остальным типам тревожности больше половины школьников имеют уровень тревожности в пределах нор-

мы. 32,5 % опрошенных имеют высокий уровень общей тревожности, 35 % — межличностной и незначительная часть (9,5 %) — самооценочной тревожности.

Полученные показатели с учетом пола школьников 10 класса представлены в таблицах 10, 11.

Таблица 10 — Результаты исследования тревожности девушек 10 класса (n = 24)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценки	межличностная
Нормальный	62,5	41,5	71	71
Выше нормы	29	58,5	4	29
Чрезмерное спокойствие	8,5	0	25	0

Таблица 11 — Результаты исследования тревожности юношей 10 класса (n = 19)

Уровень тревожности	Тип тревожности (кол-во чел-к в %)			
	общая	школьная	самооценки	межличностная
Нормальный	58	37	68,5	52,5
Выше нормы	37	63	15,5	42
Чрезмерное спокойствие	5	0	15,5	5

Как видно из данных таблиц 10 и 11, показатели по всем типам тревожности у юношей выше, чем у девушек. При этом количество юношей, для которых характерно «чрезмерное спокойствие», тоже ниже, чем количество девушек с аналогичным показателем.

По мере перехода из средних в старшие классы увеличивается количество школьников, имеющих высокий уровень общей тревожности. Увеличению данного параметра способствует значительный рост уровня школьной тревожности. Что касается «самооценочной» тревожности, то ее показатели по выборке снижаются. В то же время следует отметить довольно высокие показатели «межличностной» тревожности. Это можно объяснить тем, что в подростковом возрасте интимно-личностное общение со сверст-

никами становится ведущим видом жизнедеятельности и общение с друзьями является наиболее значимым фактором для подростков, определяет общий ход личностного развития. Также выявлено, что такое общение со сверстниками не теряет своей актуальности и в старших классах (ранний юношеский возраст).

На следующем этапе в эмпирическом исследовании приняли участие учащиеся 5–7 классов. Цель данного этапа — выявление ситуаций, которые являются тревогогенными для школьников, а также исследование доминирующих эмоционально-негативных состояний, сопряженных с повышенной тревожностью школьников. Для реализации поставленной цели была использована методика Филлипса. Эмпирические данные отражены в таблице 12.

Таблица 12 — Количество школьников (%), имеющих повышенные показатели по шкалам методики Филлипса

Класс	Показатели тревожности								Кол-во чел
	1	2	3	4	5	6	7	8	
5	38	37	31	42	50	50	30	37	44
6	36	32	31	44	47	43	31	34	44
7	31	28	26	36	42	40	23	37	44

Примечание: 1 — общая тревожность в школе; 2 — переживание социального стресса, 3 — фрустрация потребности в достижении успеха; 4 — страх самовырождения; 5 — страх ситуации проверки знаний; 6 — страх несоответствовать ожиданиям окружающих; 7 — низкая физиологическая сопротивляемость стрессу; 8 — проблемы и страхи в отношениях с учителями.

Прежде чем перейти к описанию результатов, отметим, что под общей тревожностью в школе понимается общее эмоциональное состояние ребенка, связанное с различными формами его включения в жизнь школы. Выявлено, что в целом (по мере адаптации школьников к процессу обучения) показатель общей тревожности и степень переживания социального стресса (эмоциональное состояние ребенка, на фоне которого развиваются его социальные контакты, прежде всего, со сверстниками) постепенно снижаются.

Эмпирически подтверждено, что третья часть школьников испытывает фрустрацию потребности в достижении успеха (неблагоприятный психический фон, не позволяющий ребенку развивать свои потребности в успехе, достижений высокого результата и т. д.), переживание которой обостряется в 8 классе (подростковый возраст). Что касается показателя «страх самовыражения», то замечена следующая закономерность: более трети учащихся испытывают негативные эмоциональные переживания ситуаций, сопряженных с необходимостью самораскрытия, предъявления себя другим, демонстрация своих возможностей.

Среди пятиклассников 50 % испытывают страх в ситуации проверки знаний и «страх не соответствовать ожиданиям окружающих».

Снижение выраженности показателя «низкая физиологическая сопротивляемость стрессу» в процессе перехода из класса в класс можно интерпретировать следующим образом. В 5 классе происходит смена системы обучения, кардинальные изменения организации школьной жизни, то есть переход в среднюю школу носит стрессогенный характер. Все это влияет на особенности психофизиологической организации, снижающие приспособляемость школьника. Постепенно их умственные способности развиваются, учащиеся адаптируются к условиям обучения и мыслительным нагрузкам.

Как показали результаты исследования, больше трети школьников независимо от года обучения испытывают тревожность из-за проблем и страхов в отношениях с учителями, что сопровождается общим негативным эмоциональным фоном отношений со взрослыми в школе, снижающим успешность обучения.

Выводы

1. Результаты изучения уровня тревожности младших школьников показали, что для 20 % младших школьников характерен высокий уровень тревожности. Значимых различий между уровнем тревожности девочек и мальчиков младшего школьного возраста не выявлено.

2. При оценке тревожности учащихся 8–10 классов были получены следующие результаты: 34 %

школьников 8 классов имеют высокий уровень школьной тревожности, 25 % опрошенных — общей и связанной с межличностными отношениями. 16 % — самооценочной тревожности.

У 54,5 % школьников 9 классов был выявлен высокий уровень школьной тревожности, у 33,5 % — общей, у 26 % — связанной с межличностными отношениями. У 7 % — самооценочной тревожности. Следует отметить, что у девочек по сравнению с мальчиками более высокие показатели по всем типам тревожности.

60,5 % школьников 19 классов имеют высокий уровень школьной тревожности. 32,5 % — общей, 35 % — связанной с межличностными отношениями и 9,5 % — самооценочной тревожности.

Подчеркнем, что по мере перехода из средних в старшие классы увеличивается количество школьников, имеющих высокий уровень общей тревожности.

3. При оценке уровня тревожности учащихся 5–7 классов по методике Филлипса было выявлено, что 32 % из них испытывают общую тревожность в школе. У школьников 5 классов она встречается чаще (38 %). По мере обучения снижается переживание социального стресса. 33 % школьников испытывает фрустрацию потребности в достижении успеха, переживание которой обостряется в 8 классе (подростковый возраст). 38 % учащихся испытывают страх самовыражения, 40 % — страх в ситуации проверки знаний и страх не соответствовать ожиданиям окружающих, причем наибольший удельный вес таких переживаний приходится на учеников 5 классов (50 %). 25 % школьников имеют низкую физиологическую сопротивляемость стрессу. 34 % — проблемы и страхи в отношениях с учителями.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что проблема повышенной тревожности школьников остается по-прежнему актуальной. Причинами этого негативного эмоционального состояния становятся не только индивидуально-типические характеристики (пол, возраст, особенности личности и т. д.), но и особенности внешней ситуации, ближайшее окружение учащихся. В связи с этим дальнейшая работа специалистов со школьниками, имеющими повышенный уровень тревожности, должна носить дифференцированный и в то же время комплексный характер. Дифференцированный подход обеспечивает эффективность психокоррекционной работы с учащимися (учет возраста, источни-

ков и содержания тревожности), а комплексный — раскрывает необходимость совместных усилий взрослых, имеющих отношение к ребенку (родителей, педагогов, психологов, администрации школы и др.) по созданию условий, способствующих эмоциональному развитию учащихся и сохранению их соматического и психологического здоровья.

Имеется ряд рекомендаций, существенно снижающих тревожность школьника:

1. Способствовать достижению реального успеха ребенком в какой-либо деятельности (рисование, игра, помощь по дому и др.). Ребенка нужно меньше ругать и больше хвалить, причем не сравнивая его с другими, а только с ним самим, оценивая улучшение его собственных результатов («сегодня нарисовал лучше, чем вчера»; «быстрее убрал игрушки» и т. д.).

2. Организовать шадящий оценочный режим в той области, в которой успехи ребенка невелики. Например, если он медленно одевается, не нужно постоянно фиксировать на этом его внимание. Однако, если появился хотя бы малейший успех, обязательно нужно его отметить.

3. Поддерживать благоприятную эмоциональную обстановку и дома, и в школе. Теплые эмоциональные отношения, доверительный контакт со взрослыми тоже могут способствовать снижению общей тревожности ребенка.

4. Способствовать формированию благоприятного микроклимата в школьном коллективе. Уделять внимание «непопулярным» школьникам, развивать их положительные качества и помочь в преодолении сложностей личностного и межличностного характера.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, И. Н. Ситуативная и личностная тревожность подростка [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: <http://www.easyschool.ru>. — Дата доступа: 15.02.2013
2. Дорошкевич, М. П. Неврозы и невротические состояния у детей и подростков: учеб. пособие / М. П. Дорошкевич, В. В. Калужный. — Минск: Беларусь, 2004. — 223 с.
3. Дербенев, Д. П. Психическое здоровье городских подростков и факторы, вызывающие его нарушения / Д. П. Дербенев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 1997. — № 3. — С. 15–17.
4. Цейтлина, Е. Г. Школьная тревожность [Электронный ресурс]. — Санкт-Петербург, 2012. — Режим доступа: <http://www.vsedeti.ru>. — Дата доступа: 15.02.2013
5. Рогов, Е. И. Настольная книга практического психолога: учеб. пособие / Е. И. Рогов. — В 2 кн. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ВЛАДОС, 1999. — Кн. 1: Система работы психолога с детьми разного возраста. — 384 с.
6. Шкала личностной тревожности (А. М. Прихожан) // Диагностика эмоционально-нравственного развития / ред.-сост. И. Б. Дерманова. — СПб., 2002. — С. 64–71.

Поступила 02.07.2013

УДК 616.89:614.212:314.144

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ДИСПАНСЕРНОЙ ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

¹О. В. Шилова, ²Е. В. Френкель

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская областная клиническая психиатрическая больница

Цель: изучение клинико-эпидемиологических характеристик пациентов, страдающих психическими расстройствами и состоящими на диспансерном учете на одном из участков диспансерного отделения Гомельской областной клинической психиатрической больницы.

Материал и методы. Сплошным методом было проведено исследование основных клинко-демографических показателей пациентов, состоящих на диспансерном учете на одном из участков диспансерного отделения У «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница».

Результаты. Около половины пациентов, состоящих на диспансерном учете в психиатрическом диспансере, наблюдаются по поводу шизофрении. В трудоспособном возрасте заболели и были поставлены на диспансерный учет 58 % пациентов, причем риск быть поставленным на учет у мужчин выше в возрасте до 30 лет, у женщин — после 30 лет. Часть пациентов, состоящих на учете (10,45 %), не имеют образования, более 85 % — не работают. Почти половина (42,6 %) пациентов со стойкой утратой трудоспособности — это больные шизофренией.

Ключевые слова. Психическое расстройство, распространенность, диспансерный учет.

CLINICAL DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS UNDER OBSERVATION IN A PSYCHIATRIC CLINIC

¹O. V. Shilova, ²E. V. Frenkel

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital

Aim: to study the clinical and epidemiological characteristics of patients suffering from mental disorders and being under medical supervision at the Dispensary Ward of the Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital.

Material and methods. The main clinical and epidemiological data of the patients under medical supervision at the Dispensary Ward of the Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital were studied using the continuous method.

Results. About half of the patients under the psychiatric supervision suffered from schizophrenia. Of them, 58 % patients were first registered at the able-bodied age, men under 30 and women over 30 had a higher risk of being put on the record. The part of the patients (10,45 %) were uneducated, more than 85 % patients were unemployed. Almost half (42,6 %) of the patients with permanent disability suffered from schizophrenia.

Key words: psychiatric disorders, prevalence, clinical account.

Введение

Психическое здоровье населения является значимой составляющей общественного здоровья. Оно напрямую влияет на качество жизни, социальную активность, производительность труда. Как известно, одним из важнейших показателей оценки состояния общественного здоровья является распространенность заболеваний (болезненность, или общая заболеваемость). Ее уровень зависит от различных факторов: от экономических и экологических условий до качества диагностического и лечебного процесса. Распространенность психических расстройств зависит как от самого состояния психического здоровья в популяции, так и от организации службы, доступности помощи, а применительно к психиатрической помощи — и от ее «популярности», то есть способности заболевших граждан преодолевать страх стигматизации и возможных социальных ограничений [1, 2].

Планирование работы психиатрической службы, а также совершенствование принципов ее функционирования должно основываться на результатах клинко-статистических и клинко-эпидемиологических исследований, что обуславливает необходимость корректных знаний о количественных, структурных и динамических показателях.

Медицинская помощь пациентам с психическими расстройствами — специализированный вид медицинской помощи, имеющий ряд особенностей. Невозможность проведения сплошного эпидемиологического исследования дик-

туется Законом о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании от 7 января 2012 г [3]. Первичное психиатрическое освидетельствование, необходимое для исключения или подтверждения диагноза психического расстройства, должно проводиться добровольно, с согласия гражданина (детей до 12 лет — с согласия родителей или опекунов). Исключение составляют случаи принудительного освидетельствования в ситуациях, обозначенных Законом как показания, и которое представляет собой достаточно сложную процедуру с привлечением прокурора или требующее судебного заседания.

Исследования по распространенности психических расстройств в целом содержат приблизительные данные и основаны на анализе обращаемости. С этим, видимо, и связан разброс показателей в разных странах и в разное время [1, 2, 4, 6]. По данным ряда авторов, в конце XIX в. этот показатель был равен 0,05–0,2 % населения, в первой половине XX в. — уже 3–6 % населения, а во второй его половине (обобщая данные разных исследователей) — 13–20 % и более. Однако утверждение, что за 100 лет количество больных психическими расстройствами увеличилось на порядок и более, не является корректным, тем более что увеличение непропорциональное: в значительной степени оно произошло за счет увеличения доли непсихотических и аффективных расстройств [6].

На демографические показатели, касающиеся пациентов с психическими расстройствами,

влияет большое количество факторов. Во-первых, большой вклад вносят изменения, произошедшие в самой психиатрической службе за последнее столетие. Улучшились возможности оказания медицинской помощи (выросло число психиатрических учреждений, врачей-психиатров и т. п.), и увеличилось, соответственно, число обращающихся за ней. Во-вторых, постепенно (хотя и достаточно медленно) меняется отношение к психиатрии и пациентам психиатрического профиля, что способствует увеличению обращаемости. И наконец, изменились представления о самой психической патологии, они значительно расширились за счет включения расстройств, которые ранее таковыми не считались или диагностировались и лечились врачами других специальностей. Так, если распространенность шизофрении практически не изменилась, то представления о распространенности аффективных расстройств (прежде всего, депрессивных) как в популяции условно здоровых, так и у соматически больных претерпели существенные изменения в сторону их увеличения. Считается, что около 5 % здоровых людей и не менее 50 % пациентов с соматическими заболеваниями соответствуют критериям депрессивного эпизода, который ухудшает качество жизни и усугубляет соматическое неблагополучие. Относительно новым является контингент пациентов с посттравматическим расстройством, возникшим после катастроф различного происхождения, и другими связанными со сложными стрессами заболеваниями [1, 4].

Более точные клинико-эпидемиологические данные обычно касаются лишь определенных категорий больных: проходивших стационарное лечение, находящихся на диспансерном учете, проживающих в домах-интернатах для психоневротиков, проходивших судебно-психиатрическую экспертизу [5, 6, 7].

Пациенты диспансерной группы наблюдения в психиатрии — сложная и потенциально наиболее уязвимая в социальном плане группа. Это связано как с инвалидизирующим влиянием самих психических расстройств, так и с сопутствующими социальными проблемами в виде сложностей трудоустройства, одиноким проживанием и бедностью.

До настоящего времени отсутствует подробная количественная, качественная динамика, а также клинико-эпидемиологическая характеристика данного контингента психически больных. Тем более что изменяющаяся социально-экономическая ситуация, демографические изменения, методы внебольничного психиатрического наблюдения меняют контингент лиц, страдающих психическими расстройствами, и предъявляют новые требования по улучшению их качества жизни [4, 6].

Цель

Изучение клинико-эпидемиологических характеристик пациентов, страдающих психическими расстройствами и состоящими на диспансерном учете на одном из участков диспансерного отделения Гомельской областной клинической психиатрической больницы.

Материал и методы

Сплошным методом нами было проведено исследование основных клинических и демографических показателей пациентов, состоящих на диспансерном учете на одном из участков диспансерного отделения У «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница», что отражает состояние проблемы в популяции жителей города. Сбор данных происходил на основе анализа медицинских карт амбулаторного больного (учетн. форма 003/У-07). Всего было изучено 306 амбулаторных карт. Учитывались диагноз больного согласно МКБ-10, наличие группы инвалидности, возраст постановки на учет, уровень образования, семейное положение, проживание (одинокое или с родственниками), наличие работы и соответствие места работы полученному образованию. Обработка данных производилась при помощи параметрической дескриптивной статистики из пакета «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Под динамическим наблюдением на диспансерном учете на данном участке состоит 306 человек. По данным Статистического управления по Гомельской области, на момент проведения исследования на данном участке проживало 48,344 человека, из них 7,346 — младше трудоспособного возраста. Таким образом, болезненность населения за исключением лиц младше трудоспособного возраста составила 7,46 на 1000 человек, что соответствует усредненным европейским показателям. Возраст пациентов — от 19 до 92 лет. Средний возраст составил 51 год. Согласно амбулаторным картам, на учете состояло 153 (50 %) мужчины и 153 (50 %) женщины.

По нозологическим группам пациенты распределились следующим образом С диагнозами из рубрики «Органические, в том числе симптоматические, психические расстройства» — 76 (24,8 %) человек, из них 33 (10,8 %) мужчины, 43 (14,0 %) — женщины. Это пациенты с деменциями пожилого возраста и психическими расстройствами вследствие поражения головного мозга (ЧМТ, эпилепсия, инфаркты и другие).

С диагнозом из рубрики F2 «Шизофрения и близкие к ней расстройства» (шизоаффективные, бредовые) на учете состояло 139 (45,4 %) человек, мужчин — 65 (21,2 %) женщин — 74 (24,2 %). Это самая многочисленная группа пациентов диспансерного наблюдения.

Больные с диагнозами рубрик F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные рас-

стройства» и F5 «Расстройства, связанные с нарушениями физиологических функций» на диспансерном учете не состояли. Эти пациенты наблюдаются в лечебно-консультативной группе, не предполагающей регулярного медицинского наблюдения.

Пациентов с диагнозом рубрики F6 «Расстройство зрелой личности» было 6 (2,0 %) человек: 4 (1,3 %) мужчин и 2 (0,6 %) женщины. Как свидетельствуют литературные данные, распространенность такого расстройства значительно больше, однако далеко не все попадают в поле зрения психиатров и еще меньше — подлежат диспансерному наблюдению. Как

правило, это пациенты с диссоциальным расстройством личности с тяжелыми нарушениями поведения или с другими коморбидными психическими расстройствами.

Группа больных с диагнозами рубрики F7 «Умственная отсталость» была представлена 42 (13,8 %) мужчинами и 25 (8,2 %) женщинами, всего 67 (22,0 %) человек. Среди наблюдавшихся было 6 человек (2,0 с сочетанной психической патологией). Эта коморбидность связывала органическое поражение головного мозга, зависимость от психоактивных веществ, шизофрению и умственную отсталость (таблица 1).

Таблица 1 — Структура психических расстройств

Диагноз	Количество (чел., %)		
	муж.	жен.	общ.
1 F00 «Органические расстройства»	33(10,8)	43(14,0)	76 (24,8)
2 F10 «Психические расстройства вследствие зависимости от ПАВ»	0	1(0,3)	1 (0,3)
3 F20 «Шизофрения»	65(21,2)	74(24,2)	139 (45,4)
4 F30 «Аффективные расстройства настроения»	6 (2,0)	5 (1,7)	11 (3,7)
5 F60 «Расстройства зрелой личности»	4(1,3)	2(0,6)	6 (1,9)
6 F70 «Умственная отсталость»	42(13,8)	25(8,2)	67 (22,0)
7 F20+70	1(0,3)	0	1 (0,3)
8 F70+F0	0	3 (1,0)	3 (1,0)
9 F20+F10	1 (0,3)	0	1 (0,3)
10 F00+F20	1 (0,3)	0	1 (0,3)
ВСЕГО:	153 (50)	153 (50)	306 (100)

Анализ возраста больных при постановке их на диспансерный учет показал: до 15 лет — 66 (21,6 %) человек, от 16 до 18 — 24 (7,9 %), 19–30 лет — 66 (21,6 %) человек, от 31 до 60 лет — 112 (36,6 %) и после 60 лет — 38 (12,4 %) человек. Причем, доля мужчин превалирует в возрасте до 15 лет (13,7 % мужчины и 7,8 % женщин, $p < 0,01$), в возрасте от 16 до 18 лет (4,6 % мужчин и 3,3 % женщин), а также в возрасте от 19 до 30 лет (11,4 % мужчин и 10,1 % женщин). В возрасте от 31 и старше 60 лет на учет поставлено больше женщин: от 31 до 60 лет (16,7 % мужчин и 19,9 % женщин, $p < 0,05$) и старше 60 (3,6 % муж-

чин и 8,8 % женщин, $p < 0,01$). Таким образом, возраст постановки на учет для женщин достоверно выше, чем у мужчин.

Исследовалось также семейное положение пациентов. Выяснилось, что 153 пациента (50 % от всех состоящих на учете) не состоят в браке, из них 86 (28,1 %) мужчин и 67 (21,9 %) женщин. Состоят в браке 66 (21,6 %) пациентов, в том числе 39 (12,8 %) мужчин и 27 (8,8 %) женщин, в разводе — 61 (19,9 %) человек, а именно: 26 (8,5 %) мужчин и 35 (11,4 %) женщин. Также среди исследованных оказалось 2 (0,7 %) вдовца и 24 (7,8 %) вдовы, в целом 26 (8,5 %) человек (рисунок 1).

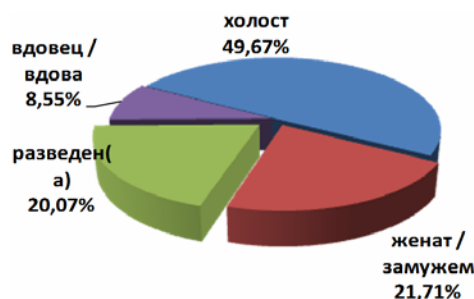


Рисунок 1 — Семейное положение пациентов

При этом значительная часть пациентов проживает с родственниками — 186 (60,8 %) человек, из них 88 (28,8 %) мужчин, 98 (32,0 %) женщин. С семьей проживают 68 (22,2 %) человек: из них мужчин — 40 (13,0 %), женщин — 28 (9,2 %).

Самостоятельно проживает 51 (16,7 %) пациент, из них 24 (7,8 %) мужчины и 27 (8,8 %) женщин.

При анализе уровня образования пациентами, было установлено, что 32 человека (10,5 %) не учились. В данной группе преобладали па-

циенты с диагнозами рубрики «Умственная отсталость» — 21 (65,6 %) человек. С диагнозом рубрики «Органические психические расстройства» было 6 (18,8 %) человек, с диагнозом шизофрения — 4 (12,5 %) человека, с расстройством личности — 1 человек.

Вспомогательную школу окончили 46 (15,0 %) пациентов, из них с умственной отсталостью 36 (78,3 %) человек, 5 (11 %) человек с диагнозами рубрики «Органические психические расстройства» и 5 человек с диагнозом «Шизофрения».

Среднее образование получили 82 пациента (27 % от общего количества), из них 50 (61 %) человек стоят на учете с диагнозом «Шизофрения». С диагнозами рубрики «Органические психические расстройства» среднее образование имеют 22 (27 %) человека, по несколько человек — с расстройством личности и расстройством настроения.

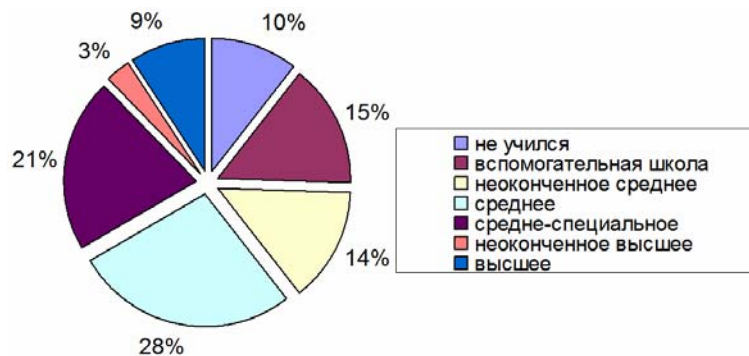


Рисунок 2 — Структура образования пациентов, состоящих на учете

Группа инвалидности установлена 242 (79,6 %) пациентам. С первой группой инвалидности было 66 человек (21,7 % — от общего количества, 27,3 % — от имеющих инвалидность), из них 23 (35 %) больных с диагнозом рубрики «Органические психические расстройства», с умственной отсталостью — 31 (47 %) человек, с шизофренией — 11 (17 %) пациентов.

Вторая группа инвалидности была у 147 человек, что составляет 48,4 % от общего количества пациентов и 60,7 % — от имеющих группу инвалидности. Из них с диагнозом «Шизофрения» вторая группа установлена 83 (27,3 %) пациентам, с диагнозами рубрики «Органические психические расстройства» — 29 (9,5 %) человек, с умственной отсталостью — 27 пациентов (8,8 %).

Третья группа инвалидности была установлена 29 пациентам (9,5 % от общего количества), из них 31 % — с диагнозом шизофрения (9 человек). Органические психические расстройства стали причиной инвалидности третьей группы у 10 (35,5 %) пациентов, 7 человек наблюдались с диагнозом «Умственная отсталость», 2 пациента — с расстройством настроения (рисунок 3).

Неоконченное высшее и высшее образование имеют 37 (12,1 %) пациентов, из них с диагнозами рубрики «Органические психические расстройства» — 13 (35 %) человек, с диагнозом «Шизофрения» — 21 (56,6 %), с расстройством настроения — 2 (7 %) человека и 1 пациент — с расстройством личности.

Высшее образование имели 28 (9,1 %) пациентов. Наибольшая доля пациентов — 43 % (12 человек) состоит на учете с диагнозом «Шизофрения». Еще 40 % — пациенты с органическими психическими расстройствами, в том числе заболеваниями пожилого возраста. Остальные имеют расстройства настроения (биполярные аффективные и рекуррентные депрессивные расстройства).

Структура образования пациентов отражена на рисунке 2.

Уровень социальной адаптации пациентов учитывался по наличию работы и характеру трудоустройства.

По результатам исследования установлено, что 261 человек, что составляет 85,3 %, не работают. Из них основную часть составляют пациенты с диагнозом «Шизофрения» — 120 человек (46 %), с диагнозами рубрики «Органические психические расстройства» — 66 пациентов (25,3 %) и с умственной отсталостью не работают 56 человек, что составляет 21,5 %. Работают не по специальности 17 пациентов (5,5 %), из них 8 человек (47,1 %) наблюдаются с диагнозом «Шизофрения». У 28 человек (9 %) работа не соответствует уровню образования. Из данной группы пациентов большинство (11 человек, 39,3 %) состоит на учете с диагнозом «Шизофрения», 14 человек (50 %) имеют диагноз рубрики «Органические психические расстройства».

Среди состоящих на учете с диагнозом «Шизофрения», у 68 (49 %) пациентов среднее и неоконченное среднее образование, у 44 (32 %) — средне-специальное, у 21 (15 %) пациента — неоконченное высшее и высшее. Из них 120 человек (86 %) не работают, из 19 работающих 8 трудятся не по специальности.

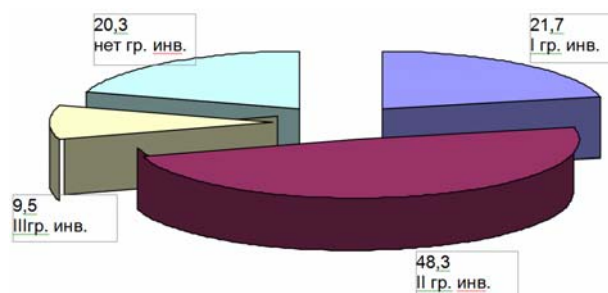


Рисунок 3 — Структура нетрудоспособности пациентов

Выводы

Среди пациентов, состоящих на диспансерном учете в психиатрическом диспансере, около половины (45,4 %) имеют диагноз «Шизофрения», значимых гендерных отличий не наблюдается. В трудоспособном возрасте заболели и были поставлены на диспансерный учет 58 % пациентов, причем риск быть поставленным на учет у мужчин выше в возрасте до 30 лет, у женщин — после 30 лет.

Часть пациентов (10,5 %), состоящих на учете, не имеют образования, еще 15 % окончили вспомогательную школу. Это преимущественно пациенты с умственной отсталостью и органическими психическими расстройствами. Высшее и неоконченное высшее образование имеют 12,1 % пациентов, состоящих на диспансерном учете, из них 56,8 % — больные шизофренией.

Более 85 % пациентов не работают. Около 80 % пациентов, состоящих на учете, имеют группу инвалидности, причем 21,7 % — инвалиды первой группы. Почти половина (42,6 %) пациентов — со стойкой утратой трудоспособности, — это больные шизофренией, они же чаще других больных не работают или работают не по специальности и не в соответствии с уровнем образования.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки комплекса психолого-социальных мер по реабилитации, улучшению качества жизни данной категории пациентов и их адаптации к социальным условиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гурьянова, Т. В. Социально-демографические особенности психически больных, госпитализируемых в психиатрический стационар в разные периоды развития общества / Сб. научн. трудов: Вопросы социальной и клинической психиатрии и наркологии. — Орехово-Зуево, 2006. — С. 91–95.
2. Жариков, Н. М. Факторы, влияющие на состояние и динамику психического здоровья населения // Журн. невропат. и психиатр. им. С. С. Корсакова / Н. М. Жариков, А. Е. Иванова, А. С. Юриков. — М., 1996. — Т. 96, № 3. — С. 79–87.
3. Закон РБ «Об оказании психиатрической помощи» от 07.01.2012 г. №349-3.
4. Greenley, J. R. Social factors, mental illness, and psychiatric care: Recent advances from a sociological perspective / J. R. Greenley // Hosp. Commun. Psychiat. — 1994. — Vol. 36, № 9. — P. 990–992.
5. Quality of life and mental health services / J. Oliver [et al.] // London-New York, 1996. — 310 p.
6. Некрасов, М. А. Медико-социальная и демографическая характеристика внебольничного контингента психически больных Орловской области (по результатам анкетирования) / М. А. Некрасов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 3. — С. 22–24.
7. Клинико-эпидемиологический анализ психических расстройств в общей медицине (по материалам программы «СИНТЕЗ») / А. В. Андрющенко [и др.] // В сб. Материалы общероссийской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах». — М.: Российское общество психиатров, 2009. — С. 4.

Поступила 07.10.2013

УДК 616.1(476.2) «2001/2011»

**ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА г. ГОМЕЛЯ ЗА 11 ЛЕТ (2001–2011 гг.)**

Я. И. Будник

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучение тенденций заболеваемости болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Гомеля с 2001 по 2011 гг.

Материал и методы. В работе использованы информационные материалы Гомельского областного управления государственной статистики, Минздрава РБ. Статистический анализ результатов исследования проводился на РС с использованием программы «Microsoft Excel», 2011.

Результаты. Изучены особенности отклонений в уровнях и структуре заболеваемости болезнями системы кровообращения, регистрируемой в лечебно-профилактических учреждениях. Установлено, что в последнее десятилетие в г. Гомеле отмечается рост заболеваемости болезнями системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста. Рост числа больных с БСК в г. Гомеле с 2004 по 2011 гг. происходил на фоне уменьшения численности населения трудоспособного возраста и увеличения лиц старше трудоспособного возраста.

Заключение. Рост заболеваемости БСК диктует необходимость разработки новых организационных подходов к их профилактике.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

THE TENDENCIES OF BLOOD CIRCULATION DISEASES INCIDENCE IN THE ABLE-BODIED POPULATION OF GOMEL OVER 2001–2011

Ya. I. Budnik

Gomel State Medical University

Objective: to study the tendency of the incidence of blood circulation diseases in the able-bodied population of Gomel over 2001–2011.

Material and methods. We used the information materials of the Gomel Regional Department of National Statistics, Ministry of Health of the Republic of Belarus. The statistical analysis of the study results was carried out with the use of «Microsoft Excel», 2011.

Results. We studied the features of deviations in the levels and structure of the incidence of blood circulation diseases, recorded in medical and preventive institutions. It was established that over the past decade there has been an increase in the sickness rate of blood circulation diseases in the able-bodied population of Gomel. The increase in the number of the patients suffering from blood circulation diseases in Gomel over 2004–2011 was caused by the decrease of the able-bodied population and increase of the number of people older the able-bodied age limit.

Conclusion. The increased prevalence of blood circulation diseases calls forth the necessity to develop new organizational approaches to its prophylaxis.

Key words: blood circulation diseases, primary incidence, general incidence, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Введение

В Республике Беларусь в течение последних пятнадцати лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения болезнями системы кровообращения (БСК), только с 2000 по 2011 гг. заболеваемость БСК в республике возросла почти в 2 раза: с 17 869,8 случая в 2000 г. до 30 486,3 случая в 2011 г. на 100 тыс. населения. Лидирующими являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни.

В структуре причин общей смертности в республике на долю БСК приходится до 51–54 % (в 2011 г. — 51,9 %), это один из важнейших факторов формирования демографической ситуации в стране. Численность населения в 2011 г. на 1,1 % меньше, чем в 2010 г. При этом отмечается уменьшение численности населения трудоспособного возраста на 4,4 % и увеличение лиц старше трудоспособного возраста на 0,4 % [2].

Общая заболеваемость БСК в республике в 2011 г. составила 30486,3 случая на 100 тыс. населения (возросла на 0,4 % с 30355,6 случая в 2010 г.). Уровень первичной заболеваемости БСК у взрослого населения уменьшился на 1,7 % (с 3174,7 случая на 100 тыс. населения в 2010 г. до 3120,1 случая в 2011 г.).

Рост заболеваемости БСК диктует необходимость разработки новых организационных подходов к их профилактике [1, 3].

Материалы и методы

Медико-статистический анализ динамики уровня и структуры заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) в г. Гомеле за 2001–2011 гг. проведен на основании данных статистических отчетных форм (Ф-1 — заболеваемость) Гомельского областного управления государственной статистики. Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», 2011.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения трудоспособного населения г. Гомеля показал, что за период с 2001 по 2011 гг. общая заболеваемость увеличилась на 115,5 % (с 13308,0 до 28683,8 случая на 100 тыс. населения), а первичная — на 112,8 % (с 1564,9 до 3330,6 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 1). Значительное увеличение общей заболеваемости отмечается в 2008 г. — на 37,4 %, тогда как, например, в 2007 г. этот показатель увеличился с 23585,9 до 32412,5 случая на 100 тыс. населения).

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля артериальной гипертензией с 2001 по 2011 г. увеличилась на 229,8 % (с 3173,4 до 10466,6 случая на 100 тыс. населения), а первичная — на 211,89 % (с 273,7 до 853,8 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 2).

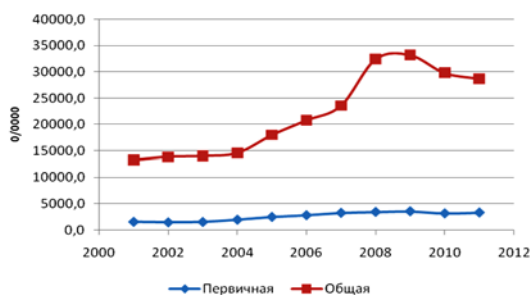


Рисунок 1 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения БСК в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля ИБС с 2001 по 2011 гг. увеличилась на 117,8 % (с 5202,4 до 11338,1 случая на 100 тыс. населения), а первичная — на 232,3 % (с 286,6 до 952,4 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 3).

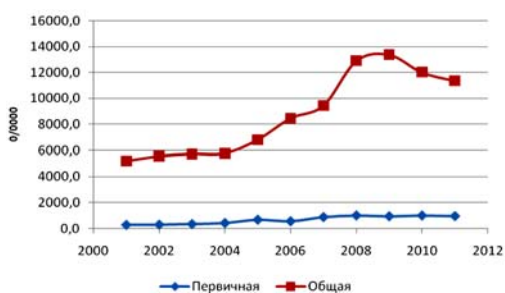


Рисунок 3 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения ишемической болезнью сердца в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля острым инфарктом миокарда с 2001 по 2011 гг. увеличилась на 46,8 % (с 131,7 до 193,3 случая на 100 тыс. населения), а первичная — на 19,4 % (с 131,7 до 157,3 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 5).

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля острым инфарктом мозга с 2001 по 2011 гг. уменьшилась на 4,8 % (с 269,1 до 256,1 случая на 100 тыс. населения), а первичная увеличилась на 119,9 % (с 96,6 до 212,4 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 6).

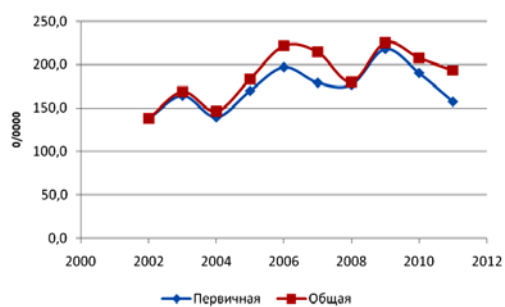


Рисунок 5 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения острым инфарктом миокарда в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

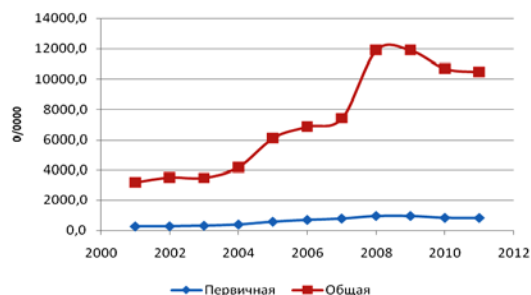


Рисунок 2 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения артериальной гипертензией в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля ЦВБ с 2001 по 2011 гг. увеличилась на 132,1 % (с 1811,1 до 4201,9 случая на 100 тыс. населения), а первичная — на 96,4 % (с 289,2 до 567,9 случая на 100 тыс. населения) (рисунок 4).

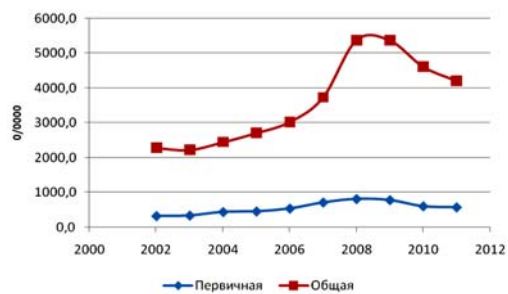


Рисунок 4 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения цереброваскулярными болезнями в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

Коэффициент соотношения населения старше трудоспособного возраста к населению трудоспособного возраста у жителей г. Гомеля с 2004 по 2011 гг. увеличился с 0,28 до 0,33 (рисунок 7). Это говорит о том, что с каждым годом на одного работающего человека приходится все больше количество лиц пенсионного возраста.

Прямая линия тренда описывает стабильный рост коэффициента соотношения населения старше трудоспособного возраста к населению трудоспособного возраста у городского населения на протяжении 7 лет.

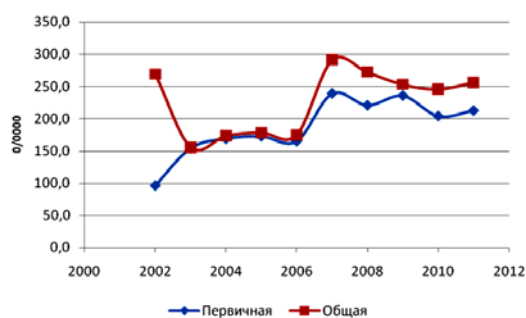


Рисунок 6 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения острым инфарктом мозга в г. Гомеле за 2001–2011 гг. (на 100 тыс. населения)

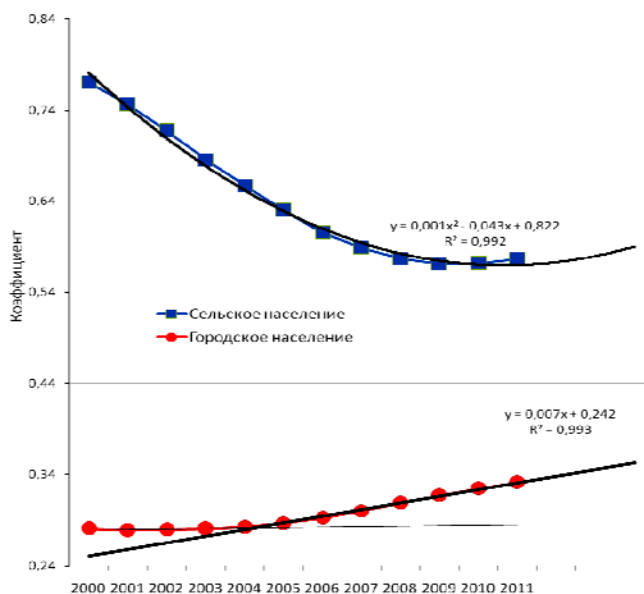


Рисунок 7 — Коэффициент соотношения населения старше трудоспособного возраста к населению трудоспособного возраста в г. Гомеле за 2001–2011 гг.

Заключение

Обобщая приведенные данные, можно сделать следующие выводы:

1. В последнее десятилетие в г. Гомеле наблюдается рост заболеваемости болезнями системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста.

2. Высокий уровень заболеваемости БСК в 2008 г. связан, прежде всего, с особенностями в организации выявления, учета больных БСК в связи с исполнением инструкции о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь, Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 октября 2007 г. № 92.

3. Рост числа больных с БСК в г. Гомеле с 2004 по 2011 гг. обусловлен уменьшением численности населения трудоспособного возраста и увеличением лиц старше трудоспособного возраста.

4. Рост заболеваемости БСК требует разработки новых подходов к их профилактике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комаров, Ю. М. Высокая смертность как ведущая причина депопуляции / Ю. М. Комаров // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2007. — № 5. — С. 4–7.
2. Мрочек, А. Г. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь / А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. — 2012. — № 4. — С. 6–21.
3. Щавелева, М. В. Роль всеобщей диспансеризации в повышении качества жизни населения / М. В. Щавелева, Т. Н. Глинская, Э. А. Вальчук // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2010. — № 3. — С. 65–69.

Поступила 12.11.2013

УДК 613.81/.84:613.955

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ Г. ГОМЕЛЯ

Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова, О. В. Шульга

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: анализ комплексной оценки здоровья школьников различных возрастных групп (6–10 лет, 11–14 лет, 15–18 лет).

Материалы и метод. В исследовании приняли участие 952 школьника СОШ № 32, № 46 (мальчиков — 500, девочек — 452; в возрасте 6–10 лет — 364, 11–14 лет — 385, 15–18 лет — 203 школьника). Проведен анализ первичной медицинской документации (история развития ребенка, ф. № 112/у, медицинская карта школьника, ф. № 026/у, с учетом результатов плановых и дополнительных консультативных осмотров). Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

Результаты. Исходя из проведенной комплексной оценки состояния здоровья школьников, можно сформулировать следующие выводы: среднее гармоничное физическое развитие имеют 77 % школьников, дисгармоничное — 20,6 %. высокое гармоничное — 2,4 % детей.

За 2006–2010 гг. в 1,5 раза увеличились заболевания мочеполовой системы, в 2 раза — костно-мышечной системы, глаз, органов кровообращения, эндокринной системы и обмена веществ, органов пищеварения, а также заболевания крови. Удельный вес детей, имеющих первую группу здоровья, уменьшился в 2 раза. В 1,2 раза увеличился процент детей, имеющих вторую и третью группу здоровья.

Основную группу для занятий физкультурой имеют 65,3 % детей, 24,9 % детей входили в подготовительную группу. В специальную медицинскую группу были включены 6,8 % детей. Лечебную группу по физкультуре посещали 2 % учащихся. Освобождение от занятий физкультурой имел 1 % учащихся.

Заключение. Таким образом, здоровье школьников в современных условиях характеризуется ростом числа заболеваний мочеполовой системы, костно-мышечной системы, глаз, органов кровообращения, эндокринной системы и обмена веществ, органов пищеварения, а также заболеваний крови, и снижением удельного веса детей, имеющих первую группу здоровья.

Ключевые слова: здоровье школьников, заболеваемость детей, физическое развитие, группа здоровья.

INTEGRATED HEALTH ASSESMENT OF SCHOOLCHILDREN STUDYING AT GOMEL SCHOOLS

L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova, O. V. Shulga

Gomel State Medical University

Objective: to analyze the integrated assessment of schoolchildren's health from definite age groups (6–10, 11–14, 15–18).

Material and methods. 952 schoolchildren from schools No. 32, No. 46 took part in the research (500 boys and 452 girls, of them, 364 aged 6–10, 385 aged 11–14, 203 schoolchildren aged 15–18). The primary medical records were analyzed (the history of child development – form #112/y, medical record of a schoolchild — form #026/y, with the account of the planned and additional medical examinations). The statistical data processing was performed with the programs SPSS-13, SPSS-16 using the comparative assessment of criteria distribution.

Results. On the assumption of the performed assessment of the schoolchildren's health we can conclude that 72 % schoolchildren had mid-harmonic physical development, 20.6 % schoolchildren observed disharmonic physical development and 2.4 % revealed high harmonious physical development.

Over 2006–2010, the incidence rate of urogenital diseases 1.5 times increased. The incidence rate of musculoskeletal diseases, eye, endocrine, alimentary diseases, blood circulation and blood diseases 2 times increased. The percentage of the schoolchildren being in the first health group 2 times decreased, meanwhile, the percentage of children being in the second and third health groups 1.2 increased.

65.3 % schoolchildren were in the main health group in physical training. 24.9 % schoolchildren were in the preparatory group. The special medical group included 6.8 % schoolchildren. 2 % schoolchildren attended therapeutic physical training group. 1 % schoolchildren were released from physical training classes.

Conclusion. The health of schoolchildren in modern conditions is characterized by the increased rate of urogenital, musculoskeletal diseases, eye diseases, blood circulation and blood diseases, endocrine and metabolic, alimentary diseases, also by reduction in the percentage of children being in the first health group.

Key words: schoolchildren's health, children's morbidity, physical development, health group.

Введение

Здоровье нации определяется, прежде всего, здоровьем подрастающего поколения. В последние годы принят ряд законов, постановлений, обеспечивающих законодательную базу для охраны здоровья детей Республики Беларусь. Вместе с тем на протяжении последних лет выявляются отрицательные тенденции в динамике формирования здоровья детей.

Особую тревогу вызывает состояние здоровья школьников, поскольку наиболее выраженный рост заболеваемости отмечается на возрастном отрезке от 7 до 18 лет, совпадающем с периодом получения систематического образования [1–6].

Среди белорусских школьников наблюдается рост заболеваемости гастритом (в 10,5 раза), язвой желудка (в 2,3 раза), у 7 % детей выявлено увеличение щитовидной железы, 23 % имеют различные хронические заболевания, 65 % — функциональные отклонения. Увеличилось количество детей с нарушениями осанки и зрения. К 5 классу нарушение осанки выявляется

у 40 % школьников. У 21 % первоклассников наблюдаются нервно-психические расстройства [7, 8, 9]. К моменту окончания школы их число увеличивается до 93 % [10, 11, 12].

Таким образом, изучение медико-социальных проблем здоровья и благополучия детского населения в условиях сложившейся в нашей стране новой социально-экономической ситуации приобретает все большую актуальность.

Цель работы

Анализ комплексной оценки здоровья школьников различных возрастных групп (6–10 лет, 11–14 лет, 15–18 лет).

Материалы и метод

В 2010 г. в исследовании приняло участие 952 школьника СОШ № 32, № 46 (мальчиков — 500, девочек — 452). Проведен анализ первичной медицинской документации (история развития ребенка, ф. № 112/у, медицинская карта школьника, ф. № 026/у, с учетом результатов плановых и дополнительных консультативных осмотров). Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных

программ SPSS-13, SPSS-16 с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков.

Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы следующие показатели: физическое развитие детей, общая заболеваемость, группы здоровья и группы по физкультуре школьников.

Согласно полученным данным, среднее гармоничное физическое развитие имеют 77 % школьников, дисгармоничное — 20,6 %, высокое гармоничное — 2,4 % детей.

За последние 5 лет произошли значительные сдвиги в состоянии здоровья детей и подростков, характеризующиеся ростом распространенности функциональных расстройств и хронических болезней, изменением структуры выявляемых нарушений здоровья, ухудшением показателей физического развития и физической подготовленности, что подтверждает и наше исследование [13]. В структуре заболеваний школьников на 1-м ранговом месте находятся болезни костно-мышечной системы (41,4 %), на 2-м — органов дыхания (25,6 %), на 3-м — заболевания глаз (18,6 %), на 4-м — органов кровообращения (18,5 %) и на 5-м — органов пищеварения (18,3 %).

В 1,5 раз увеличился удельный вес заболеваний мочеполовой системы (с 3,1 до 4,7 %). Следует отметить, что у детей в возрасте 6–10 лет данная патология составляла 2,1 %, 11–14 лет — 5,3 %, 15–18 лет — 3,8 %. В 2006–2010 гг. существенных различий по группам и годам не установлено.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки увеличились в 1,4 раза (с 4,7 до 6,6 %). В возрасте 6–10 лет данная заболеваемость составляет в среднем 8 %, в возрасте 11–14 лет — 4,6 %, 15–18 лет — 3,6 %.

Удельный вес заболеваний костно-мышечной системы у детей увеличился почти в 2 раза (с 22 до 41,3 %). В структуре патологии в 2006 г. по трем возрастным категориям были установлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 69,088$, $p < 0,01$). Нарушения осанки чаще встречались у детей в возрасте 6–10 и 15–18 лет (9,1 %; 26,3 %). Сколиоз составлял наибольший процент у детей в возрасте 15–18 лет (6,7 %). Плоскостопие чаще выявлялось у 6,0 % детей в возрасте 6–10 лет, что составило наибольший удельный вес по сравнению с другими возрастными группами. Наибольший удельный вес по сколиотической осанке был отмечен у детей в возрасте 11–14 лет (4,7 %).

Также следует отметить различия по структуре заболеваний костно-мышечной системы в 2007 г. ($\chi^2 = 65,154$, $p < 0,01$). В 2007–2010 гг. в структуре патологии 1-е ранговое место занимали нарушения осанки (10,0 %; 17,7 %; 21,2 %; 22,1 %). Второе место в 2007–2008 гг. принад-

лежало сколиотической осанке (3,4 %, 3,2 %), в 2009 г. — плоскостопием стоп, плоскостопию и сколиотической осанке (3 %), в 2010 г. — плоскостопию (3,4 %). Третье место в 2007–2008 гг. занимали плоскостопные стопы (1,9 %; 3 %), в 2009 г. — сколиоз, плоскостопие (1,5 %), в 2010 г. — плоскостопие (3,4 %).

Было установлено, что в 2007 г. нарушения осанки имели наибольший удельный вес у детей в возрасте 15–18 лет (15,6 %), по сравнению с другими возрастными категориями. Из них сколиоз составлял 11,6 %. Наибольший удельный вес детей с плоскостопными стопами в 2007 г. был установлен в возрасте 6–10 лет и составил 5 %. Сколиотическая осанка в 2007 г. составляла наибольший процент у детей в возрасте 15–18 лет (4,8 %). Плоскостопие чаще встречалось у детей в возрасте 6–10 лет и составляло 2,2 %.

Болезни уха и сосцевидного отростка у детей в 2006–2009 гг. составляли 0,4 %, в 2010 г. — 0,6 %. Структуру данной патологии в 2006–2009 гг. составляла нейросенсорная тугоухость (у детей в возрасте 6–10 лет — 0,6 % и отит (у детей в возрасте 11–14 лет — 0,5 %). В 2010 г. нейросенсорная тугоухость была выявлена у 1,1 % детей в возрасте 6–10 лет и отит — у 0,5 % школьников.

Психические расстройства и расстройства поведения у детей увеличились в среднем в 5 раз (с 0,3 до 1,7 %). В структуре патологии неврозоподобное заикание в 2006–2010 гг. составляло 1 % у детей в возрасте 15–18 лет. В 2008–2009 гг. у 0,6 % детей в возрасте 6–10 лет были выявлены невротические реакции, в 2010 г. данная патология уже составляла 1,7 %. В 2009–2010 гг. у 0,6 % детей в возрасте 6–10 лет были выявлены невротические тики. Астеноневротический синдром был отмечен в 2010 г. в возрасте 11–14 лет у 0,5 % детей.

Заболевания нервной системы (эписиндром) в 2009–2010 гг. составляли 1 % у детей в возрасте 6–10 лет и 15–18 лет. Также в 2010 г. была установлена у 0,6 % детей в возрасте 6–10 лет нейрогенная инфекция с судорогами.

Заболевания глаза и его придаточного аппарата увеличились в 1,6 раза. Структура патологии в 2006, 2008–2010 гг. имела значимые различия ($\chi^2 = 48,818$; $\chi^2 = 46,437$; $\chi^2 = 46,426$; $\chi^2 = 50,137$, $p < 0,05$). В 2006–2010 гг. в структуре патологии миопия занимала первое место (3,2 %; 3,0 %; 5,0 %; 4,6 %; 5,5 %). Следует отметить, что 2006–2007, 2009–2010 гг. миопия в возрасте 15–18 лет имела наибольший процент (7,7 %; 6,7 %, 6,7 %, 8,7 %), в 2008 г. — в возрасте 11–14 лет (7,3 %). Второе место в 2006 г. занимал спазм аккомодации (1,1 %), в 2007, 2009, 2010 гг. — гиперметропия (1,1 %; 2,3 %; 3,0 %), 3-е место в 2006 г. — гиперметропия (0,8 %), в 2007 г. — миопия, спазм аккомодации (0,8 %), в 2009, 2010 гг. — спазм аккомодации (1,9 %;

1,7 %). Причем в 2006 г. спазм аккомодации составлял наибольший удельный вес у детей в возрасте 15–18 лет (4,0 %). В 2008 г. 2-е место принадлежало гиперметропии и спазму аккомодации (1,7 %), 3-е место — гиперметропии с астигматизмом (1,2 %). Следует подчеркнуть, что в 2008–2010 гг. у детей в возрасте 6–10 лет гиперметропия составляла наибольший удельный вес (3,9 %; 5,6 %; 6,7 %).

Удельный вес заболеваний органов кровообращения за 5 лет увеличился в 2 раза (9,4 %, 18,5 %). В 2006 г. данная патология составляла 6,1 %, в 2007 г. — 5,7 %, в 2008 г. — 9,5 %, в 2009 г. — 11,0 %, в 2010 г. — 11,4 %. За 2006–2009 гг. в структуре патологии статистически значимых различий не установлено.

Следует отметить, что в структуре патологии у детей в 2006–2007 гг. первое место принадлежало малой аномалии развития сердца: пролапсу митрального клапана (МАРС: ПМК) (1,7 %), 2-е — ВСД по гипертоническому типу (1,5 %, 1,0 %), 3-е — аномальной хорде левого желудочка (АХЛЖ) (1,3 %, 0,8 %). В 2008–2009 гг. МАРС: ПМК также занимала лидирующее положение в структуре данной патологии (2,3 %, 2,3 %), 2-е место принадлежало ВСД по гипотоническому типу, МАРС: АХЛЖ (1,5 %, 1,7 %). ВСД по гипертоническому типу занимало третье ранговое место (1,4 %, 1,5 %).

В 2010 г. нами были выявлены значимые различия в структуре данной патологии по возрасту ($\chi^2 = 38,257$, $p < 0,05$). Наибольший удельный вес ВСД (по гипертоническому и гипотоническому типу) в структуре патологии был установлен в возрасте 15–18 лет (4,8 %, 3,8 %, по сравнению с возрастными категориями 6–10, 11–14 лет (0,0 %, 1,0 % и 0,0 %, 3,6 %). В возрасте 6–10 лет достоверно чаще встречались аномальная хорда левого желудочка, функциональная кардиопатия (2,2 %). МАРС: ПМК имела наибольший удельный вес в возрасте 11–14 лет (3,1 %).

В 2,3 раза увеличились заболевания эндокринной системы и обмена веществ (с 6,1 до 14,0 %). В 2006–2007 гг. данная заболеваемость составляла 5,1 %, в 2008 г. — 8,5 %, в 2009 г. — 10,1 % и в 2010 г. — 11,2 %. Статистически значимых различий в структуре патологии по возрасту не установлено.

Заболевания органов дыхания также имеют тенденцию к увеличению (с 19,4 до 22,5 %). В структуре заболеваемости органов дыхания по возрасту в 2006–2010 гг. нами были выявлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 67,520$; $\chi^2 = 68,590$; $\chi^2 = 73,456$; $\chi^2 = 70,695$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 62,044$, $p < 0,05$). Наибольший удельный вес по данной патологии был установлен у детей в возрасте 6–10 лет и составлял в среднем 27,6 %. Аденоиды в 2006–2010 гг. составляли наибольший удельный вес у детей в возрасте

6–10 лет (12,8 %; 13,3 %; 12,2 %; 11,7 %; 10,6 %). Бронхиальная астма достоверно чаще встречалась у детей в возрасте 11–14 лет (4,7 %; 5,2 %; 5,2 %; 5,2 %; 4,7 %). Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей составляли наибольший удельный вес у детей в возрасте 6–10 лет (11,1 %; 7,8 %; 7,3 %; 6,7 %; 5,6 %). Хронический вазомоторный ринит в 2006–2008 гг. имел наибольший процент у школьников в возрасте 15–18 лет (6,7 %; 8,7 %; 10,6 %). В 2007–2010 гг. хронический тонзиллит достоверно чаще встречался у школьников в возрасте 15–18 лет (3 %, 4,8 %, 4,8 %, 4,8 %).

Удельный вес заболеваний органов пищеварения увеличился в 1,3 раза (с 12,4 до 16,0 %). В 2006–2008 гг. в структуре патологии 1-е место занимала дискинезия желчевыводящих путей (3,8 %, 4,2 %, 5 %), 2-е место в 2006, 2008 гг. принадлежало хроническому гастродуодениту (2,5 %, 3,4 %), в 2007 г. — хроническому гастриту (3 %). Третье место в 2006, 2008 гг. занимал хронический гастрит (2,1 %), в 2007 г. — хронический гастродуоденит (2,7 %). Структура патологии по возрасту в 2009–2010 гг. существенно различалась ($\chi^2 = 39,483$, $\chi^2 = 43,867$, $p < 0,05$). В 2009–2010 гг. ДЖВП составляла наибольший удельный вес у детей в возрасте 6–10 лет (9,4 %; 10 %). Хронический гастрит достоверно чаще встречался у школьников в возрасте 11–14 лет (3,1 %; 3,6 %). Хронический гастродуоденит имел наибольший процент у детей в возрасте 15–18 лет (8,7 %).

В 2010 г., по сравнению с 2006 г. на 60 % уменьшается удельный вес детей, имеющих 1-ю группу здоровья, на 50 % увеличивается удельный вес детей, имеющих 2-ю и на 29 % — 3-ю группу здоровья.

В 2006–2010 гг. по группам здоровья в зависимости от возраста нами были установлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 27,234$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 20,428$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 24,475$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 23,250$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 25,171$, $p < 0,01$). В 2006–2010 гг. наименьший удельный вес с первой группой здоровья составляли дети в возрасте 15–18 лет (28,8 %; 28,8 %; 22,1 %; 19,2 %; 14,4 %). В 2006, 2007, 2009 и 2010 гг. наименьший процент детей, имеющих 2-ю группу здоровья, был установлен в возрасте 11–14 лет (39,1 %; 40,6 %; 49 %; 52,1 %), в 2008 г. — в возрасте 15–18 лет (44,2 %). Наибольший удельный вес детей с 3-й группой здоровья в 2006–2010 гг. был выявлен в возрасте 15–18 лет (27,9 %; 28,8 %; 32,7 %; 30,8 %; 25,0 %).

В основную группу по физкультуре входили 65,3 % детей. 24,9 % детей занимались в подготовительной группе, а в специальной медицинской группе (СМГ) были 6,8 % детей. В 2010 г. в группах по физкультуре были установлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 66,480$, $p < 0,01$). В СМГ был зафиксирован

наибольший удельный вес детей в возрасте 15–18 лет (8,1 %). Школьники основной группы по физкультуре составляли наибольший процент в возрасте 6–10 лет (80,6 %), наименьший — дети в возрасте 15–18 лет (49,5 %). 35,4 % детей в возрасте 15–18 лет составляли наибольший удельный вес в подготовительной группе (35,4 %).

Заключение

Исходя из проведенной комплексной оценки состояния здоровья школьников, можно сделать следующие *выводы*:

1. В 1,5 раза увеличились заболевания мочеполовой системы.
2. В 2 раза увеличились заболевания костно-мышечной системы, глаз, органов кровообращения, эндокринной системы и обмена веществ, органов пищеварения, а также заболевания крови.
3. Удельный вес детей, имеющих 1-ю группу здоровья, уменьшился в 2 раза. В 1,2 раза увеличилось количество детей, имеющих вторую и третью группу здоровья.
4. В основной группе по физкультуре занимаются 65,3 % детей. 24,9% детей — в подготовительной, а к СМГ относятся 6,8 % детей. Лечебную группу по физкультуре посещали 2 % учащихся. Освобожденные от занятий физкультурой учащиеся составляли 1 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гигиенические требования к организации работы школ полного дня / М. И. Степанова [и др.] // Гигиена и санитария. Сер. мед. наук. — 2009. — № 2. — С. 47–52.
2. Здоровье детей в условиях социальной дифференциации общества / Т. М. Максимова [и др.] // Проблемы социальной ги-

гиены, здравоохранения и истории медицины. Сер. мед. наук. — 2004. — № 1. — С. 9–14.

3. Куликов, А. М. Взаимосвязь здоровья и эффективности обучения старшеклассников / А. М. Куликов // Школа здоровья. Сер. мед. наук. — 2001. — № 2. — С. 10–15.

4. Педан, В. Здоровье школьников в Украине / В. Педан // Информационная программа поддержки семьи, ТЕДЦ-КЛУБ [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: <http://www.teddyclub.com.ua/news/ukraine/103/>. — Дата доступа: 08.12.07.

5. Проблемы и перспективы укрепления здоровья школьников / М. О. Короткова [и др.] // Гигиена и санитария. — 2007. — № 3. — С. 53–56.

6. Усанова, Е. П. Современные подходы к формированию здоровья детей в образовательных учреждениях / Е. П. Усанова // Школа здоровья. Сер. мед. наук. — 1998. — № 3–4. — С. 81–87.

7. Васильева, А. Сбереечь здоровье школьников / А. Васильева // Республиканская газета [Электронный ресурс]. — 2007. — Режим доступа: http://republic.cap.ru/2007_15/111.HTM. — Дата доступа: 08.12.07.

8. Міністэрства адукацыі Рэспублікі Беларусь [Электронный ресурс] / Міністэрства адукацыі Рэспублікі Беларусь. — Минск, 2004. — Режим доступа: <http://www.minedu.unibel.by>. — Дата доступа: 21.08.07.

9. Характеристика отдельных показателей состояния здоровья юношей-подростков г. Минска: матер. Респ. науч.-практ. конф. Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь, Минск, 28 июня 2007 г. / МЗРБ, белорусское общественное объединение организаторов здравоохранения, БелМАПО; под ред. Ф. А. Германович [и др.]. — Гомель, 2007. — С. 428.

10. Кучма, В. Р. Гигиена детей и подростков / В. Р. Кучма. — М.: Медицина, 2001. — 383 с.

11. Онищенко, Г. Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. Сер. Мед. наук. — 2008. — № 2. — С. 72–77.

12. Распространенность стойких нарушений и последствий болезни среди детей крупного города / Р. К. Игнатьева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. Сер. мед. наук. — 1997. — № 3. — С. 7–14.

13. Онищенко, Г. Г. Санитарно-эпидемиологическое благополучие детей и подростков: состояние и пути решения проблем / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. Сер. Мед. наук. — 2007. — № 4. — С. 53–59.

Поступила 26.09.2013

УДК 615.099(476.2)

СТРУКТУРА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПИВШИХ НА СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

¹Н. В. Василевич, ¹Э. Н. Платошкин, ²Д. В. Запольский

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Представлена в динамике на протяжении длительного периода развернутая структура острых отравлений у пациентов, поступивших на стационарное лечение в токсикологическое отделение.

Ключевые слова: острые отравления, пол, возраст, летальность.

THE STRUCTURE OF ACUTE POISONINGS IN IN-PATIENTS

¹N. V. Vasilevich, ¹E. N. Platoshkin, ²D. V. Zapolskiy

¹Gomel State Medical University

²Gomel Municipal Clinical Hospital of Emergency Care

The article presents the structural and incidental analysis of acute poisonings in in-patients of the toxicological ward during the long period of time.

Key words: acute poisonings, sex, age, morbidity.

Введение

Отравление — патологическое состояние, возникающее в результате воздействия на ор-

ганизм человека различных химических веществ, способных вызывать нарушение его важнейших физиологических функций и создавать

опасность для его жизнедеятельности. При этом тяжесть состояния обуславливается видом и количеством отравляющего вещества, путем его поступления в организм человека, временем экспозиции, исходным состоянием организма [1].

Острые отравления всегда оставались актуальной проблемой медицины, а широкомаштабный синтез бытовых, сельскохозяйственных, медицинских и других химических веществ придают значимость этой проблеме не только для конкретного человека, но и для населения целых регионов. Отсюда — естественный интерес и к различным видам отравляющих веществ, с которыми встречается население в процессе жизнедеятельности, и к самой структуре вызываемых ими отравлений.

Цель

Провести анализ структуры острых отравлений в динамике за многолетний период у пациентов, поступивших на стационарное лечение, с целью совершенствования мероприятий по их предупреждению.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с различными видами острых отравлений, преимущественно жители г. Гомеля и Гомельского района, находившиеся на лечении в Гомельской городской клинической больнице скорой

медицинской помощи (ГГКБСМП); также использовались истории болезни больных с острыми отравлениями, проходивших лечение в ГГКБСМП и данные статистических отчетов. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ «Statistica», достоверность сравниваемых показателей оценивались с помощью критериев Стьюдента-Фишера. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$, где минимальная достоверность различий составляла 95 %.

Результаты и обсуждение

Токсикологическое отделение ГГКБСМП является единственным в городе Гомеле и области специализированным медицинским подразделением, занимающимся лечением больных с острыми отравлениями. С 2001 по 2012 гг. в нем находилось на стационарном лечении 14374 пациента с различными видами острых отравлений, в том числе алкоголем и его суррогатами, лекарственными и наркотическими веществами, сельскохозяйственными и прижигающими ядами, препаратами бытовой химии и нефтепродуктами, грибами и угарным газом, растительными ядами и другими отравляющими веществами.

Структура острых отравлений среди поступивших пациентов за период исследования представлена в таблице 1

Таблица 1 — Структура острых отравлений среди пациентов за период исследования в абсолютных числах и в процентном соотношении

Вид отравления \ Год	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	За 12 лет
Медикаментами	367 35,3	327 33,2	290 24,1	297 26,1	277 22,4	305 22,4	281 21,8	274 21,9	247 20,8	230 18,1	255 21,3	225 18,5	3375 23,5
Алкоголем	309 29,7	345 35,0	414 34,4	479 42,0	540 43,6	623 45,9	706 54,8	629 50,2	610 51,4	711 55,9	833 69,5	814 67,1	7015 48,8
Суррогатами алкоголя	122 11,7	85 8,6	86 7,1	91 8,0	184 14,9	71 5,2	10 0,8	4 0,3	10 0,8	9 0,7	4 0,3	5 0,4	681 4,7
Наркот. средствами	12 1,2	29 2,9	6 0,5	5 0,4	5 0,4	2 0,1	6 0,5	4 0,3	8 0,7	7 0,5	4 0,3	4 0,3	92 0,6
Сельскохозяй. ядами	22 2,1	18 1,8	8 0,7	7 0,6	10 0,8	10 0,7	5 0,4	10 0,8	37 3,1	4 0,3	5 0,4	4 0,3	140 1,0
Прижигающими ядами	38 3,7	29 2,9	50 4,2	42 3,7	40 3,2	40 3,0	37 2,9	29 2,3	32 2,7	39 3,1	20 1,7	20 1,6	416 2,9
Угарным и др. газами	26 2,5	17 1,7	32 2,7	24 2,1	28 2,3	35 2,6	23 1,8	35 2,8	29 2,4	21 1,6	23 1,9	22 1,8	315 2,2
Препаратами бытовой химии	24 2,3	24 2,4	15 1,2	24 2,1	16 1,3	15 1,1	17 1,3	26 2,1	16 1,3	23 1,8	12 1,0	11 0,9	223 1,6
Грибами	40 3,8	17 1,7	153 12,7	59 5,2	22 1,8	24 1,8	7 0,5	24 1,9	25 2,1	6 0,5	13 1,1	23 1,9	413 2,9
Пищевыми продуктами	40 3,8	19 1,9	32 2,7	31 2,7	41 3,2	98 7,2	79 6,1	104 8,3	89 7,5	154 12,1	11 0,9	73 6,0	771 5,4
От укусов змей, насекомых	4 0,4	13 1,3	5 0,4	6 0,5	3 0,3	6 0,4	8 0,6	10 0,8	10 0,8	10 0,8	7 0,6	7 0,6	89 0,6
Растительными ядами	6 0,6	14 1,4	70 5,8	27 2,4	31 2,5	31 2,3	45 3,5	22 1,8	25 2,1	13 1,0	8 0,7	2 0,2	294 2,0
Прочие отравления	29 2,8	49 5,0	42 3,5	47 4,1	40 3,2	98 7,2	63 4,9	81 6,5	50 4,2	46 3,6	3 0,3	4 0,3	552 3,8
Всего	1039	986	1203	1139	1237	1358	1287	1252	1188	1273	1198	1214	14374

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют об отсутствии тенденции к уменьшению поступлений пациентов с острыми от-

равлениями в токсикологическое отделение за исследуемый период. Это также наглядно представлено на рисунке 1.

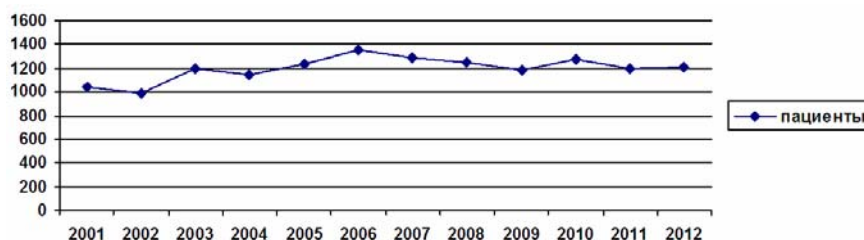


Рисунок 1 — Количество поступивших пациентов с острыми отравлениями за исследуемый период

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, наибольшее число пациентов поступило в отделение с отравлениями алкоголем и медикаментами — 10390 человек, что составляет 72,3 % от всех госпитализированных. Острые отравления алкоголем обычно связаны с употреблением непосредственно этилового спирта или напитков, содержащих более 12 % этилового спирта [1].

Медикаментозные отравления в подавляющем большинстве случаев связаны с суицидальными попытками [2, 3, 4]. Значительную долю пострадавших составляют пациенты с отравлениями пищевыми продуктами (5,4 %), грибами (2,9 %), а также прижигающими ядами, к которым относятся кислоты, щелочи, окислители, сулема и др. (2,9 %). Отсутствует заметная тенденция за исследуемый период и к снижению удельного веса пациентов с отравлением угарным газом и другими видами газов (2,2 %).

Количество пациентов с отравлением суррогатами алкоголя (метанол, этиленгликоль, политура, муравьиный спирт и др.) стабильно уменьшалось на протяжении всего периода исследования и составило 0,4 % в 2012 г. по сравнению с 11,7 % в 2001 г. ($p < 0,001$). И хотя метанол менее ядовит, чем этанол (этиловый спирт), в процессе его окисления в орга-

низме образуются крайне ядовитые продукты (муравьиная кислота, формальдегид), которые и вызывают тяжелые отравления, часто с летальными исходами. [5, 6]. Поэтому общая летальность непосредственно от острого отравления алкоголем составила 0,1 % (умерло 4 человека из 7013 пролеченных), в то время как из 681 поступившего пациента за период исследования с отравлением суррогатами алкоголя умерло 38 человек (5,6 %). Таким образом, летальность от отравлений суррогатами алкоголя значительно выше, чем при отравлении самим алкоголем, то есть этиловым спиртом ($p < 0,001$). Как видно из приведенных в таблице 1 данных, отмечается заметная тенденция к снижению удельного веса пациентов с отравлениями сельскохозяйственными ядами (ядохимикатами) — с 2,1 % в 2001 г. до 0,4 % в 2012 г. ($p < 0,001$). Несмотря на то, что общая летальность за исследуемый период у данной группы пациентов составляет 4,3 % (умерло 6 больных из 140 поступивших), за 2011–2012 гг. летальных исходов не отмечалось.

Несомненный интерес представляет и возрастная структура пациентов с острыми отравлениями за весь период исследования. Последняя представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Возрастная структура пациентов с острыми отравлениями за исследуемый период

Годы	Всего	Возрастные группы											
		до 20 лет		21–30 лет		31–40 лет		41–50 лет		51–60 лет		> 60 лет	
		абс. числ	%	абс. числ	%	абс. числ	%	абс. числ	%	абс. числ	%	абс. числ	%
2001	1039	92	8,9	226	21,8	277	26,7	174	16,7	131	12,6	139	13,3
2002	986	152	15,4	227	23,0	178	18,1	135	13,7	109	11	185	18,8
2003	1203	149	12,4	304	25,3	240	19,9	251	20,9	103	8,6	156	12,9
2004	1139	137	12,0	262	23,0	271	23,8	275	24,2	107	9,4	87	7,6
2005	1237	149	12,1	292	23,6	291	23,5	257	20,8	123	9,9	125	10,1
2006	1358	120	8,9	256	18,9	303	22,3	325	23,9	151	11,1	203	14,9
2007	1287	108	8,4	238	18,5	275	21,4	303	23,5	185	14,4	178	13,8
2008	1252	99	7,7	228	18,2	265	21,2	284	22,7	221	17,6	155	12,4
2009	1188	58	4,9	218	18,3	289	24,3	259	21,8	229	19,3	135	11,4
2010	1273	54	4,3	223	17,5	281	22,1	297	23,3	214	16,8	204	16
2011	1198	56	4,6	201	16,8	255	21,3	285	23,8	224	18,7	177	14,8
2012	1214	52	4,3	196	16,1	251	20,7	299	24,6	232	19,1	184	15,2
За 12 лет	14374	1226	8,5	2871	20,0	3176	22,1	3144	21,9	2029	14,1	1928	13,4

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, наибольшее число поступивших пациентов с острыми отравлениями приходится на возрастные группы: 31–40 лет (22,1 %) и 41–50 лет (21,9 %). Лидирующее положение эти возрастные группы сохраняли на протяжении всего исследуемого периода. Несмотря на высокий удельный вес поступивших пациентов в возрасте 21–30 лет в общей структуре всех госпитализированных больных за исследуемый период (20,0 %), нельзя не отметить положительную динамику снижения количества пациентов этой возрастной группы за последние 7 лет — с 23,6 % в 2005 г. до 16,1 % в 2012 г. ($p < 0,001$). Еще более утешительная динамика отмечается за этот период в самой молодой возрастной группе — до 20 лет: их удельный вес снизился с 12,1 % в 2005 г. до 4,3 % в 2012 г. ($p < 0,001$). Однако при этом нельзя не отметить и рост удельного веса поступивших пациентов за этот период в более старших возрастных группах: с 9,9 % в 2005 г. до 19,1 % в 2012 г. ($p < 0,001$) в возрастной группе 51–60 лет и с 10,1 % в 2005 г. до 15,2 % в 2012 г. ($p < 0,001$) в возрастной группе старше 60 лет.

Выводы

1. Несмотря на проводимые разносторонние профилактические мероприятия, за последние 12 лет отсутствует заметная тенденция к снижению общего количества отравлений среди населения.

2. В структуре госпитализированных больных с острыми отравлениями подавляющее боль-

шинство составляют пациенты с отравлениями алкоголем и медикаментами (72,3 %).

3. При значительном снижении удельного веса госпитализированных пациентов с острым отравлением суррогатами алкоголя продолжает сохраняться высокий уровень летальности у данной категории больных.

4. Основной контингент пациентов с острыми отравлениями приходится на возрастные группы: 31–40 лет (22,1 %) и 41–50 лет (21,9 %).

5. Достоверно отмечается положительная динамика снижения количества поступивших пациентов с острыми отравлениями за последние 7 лет в возрастных группах: 21–30 лет и в самой молодой — до 20 лет. Одновременно за этот период достоверно отмечается и рост удельного веса поступивших пациентов в более старших возрастных группах: 51–60 лет и старше 60 лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лужников, Е. А. Острые отравления: рук-во для врачей. / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
2. Разводовский, Ю. Е. Социальные и психопатологические корреляты парасуицида в Гомельской области / Ю. Е. Разводовский, О. Л. Дукорская, В. В. Дукорский // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 3 (25). — С. 137–143.
3. Игумнов, С. Л. Структура и динамика суицидального и парасуицидального поведения жителей г. Минска / С. А. Игумнов, С. В. Давидовский // Психотерапия и клиническая психология. — 2008. — № 4. — С. 11.
4. Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence / P. J. Median [et al.] / 7 American Journal of Psychiatry. — 1992. — Vol. 49. — P. 41–44.
5. Острые отравления этанолом и его суррогатами / Ю. Ю. Бонитенко [и др.]. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 224 с.
6. Госпитализации в токсикологическое отделение и реанимацию. Сравнительный анализ / И. Р. Ахметов [и др.] // Материалы Российской научной конференции «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». — СПб, 2001. — С. 363–364.

Поступила 10.10.2013

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.34–008.1–053.2

ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

И. М. Малолетникова, А. И. Зарянкина, С. К. Лозовик

Гомельский государственный медицинский университет

Среди заболеваний с нарушенным кишечным всасыванием значительное место занимает целиакия.

Многообразие вариантов клинического течения у детей и подростков создает значительные сложности для ранней диагностики целиакии, а несвоевременное назначение адекватного этиотропного лечения ухудшает прогноз заболевания, увеличивает частоту бесплодия, остеопороза, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: целиакия, серологический скрининг, гистологическая классификация.

GLUTEN ENTEROPATHY IN CHILDREN

I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, S. K. Lozovik

Gomel State Medical University

Celiac disease takes an important place among the diseases with impaired intestinal absorption.

The variety in the variants of the clinical course of celiac disease in children and adolescents poses significant challenges for its early diagnosis. The untimely prescription for adequate etiotropic treatment worsens the prognosis of the illness, and increases the incidence rate of infertility, osteoporosis, autoimmune diseases and cancer.

Key words: celiac disease, serum screening, histologic classification.

Глютеновая энтеропатия (целиакия) — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма злаковых культур с развитием обратимой гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и синдромом мальабсорбции.

Еще не так давно считалось, что целиакия является редким заболеванием и что она возникает только у европеоидов, главным образом, у детей, с типичным проявлением в виде потери веса и диареи. Сейчас мы знаем, что это не соответствует истине, целиакия распространена во всем мире с частотой от 1:100 до 1:300 [1, 2].

Интересные данные о прогнозируемой, сравнительной распространенности глютенной энтеропатии в США опубликованы Национальным институтом здоровья в 2006 году. Так, если неспецифическим язвенным колитом страдают 500 тыс. американцев, болезнью Крона — 500 тыс. человек, рассеянным склерозом — 333 тыс., муковисцидозом — 30 тыс., то целиакией в Америке должно быть поражено не менее 3 млн. человек. Глютеновая энтеропатия (ГЭ) может впервые проявиться как у детей, так и у взрослых [3].

Этиология патогенез. Глютеновая энтеропатия — мультифакториальное заболевание, в реализации которого имеют значение комплекс экзогенных, генетических, иммунологических факторов, а также особенности регуляции местной воспалительной реакции.

Ключевым фактором внешней среды, лежащим в основе патогенеза целиакии, является повреждение слизистой оболочки тонкой кишки глютеном. Глютен — собирательное название различных белков злаков. Пищевая ценность глютена не высока, но в виде клейковины он характеризует товарные параметры зерна и имеет большое значение в хлебопекарной промышленности, являясь фактором, определяющим эластичность и упругость теста, и служит критерием качества муки. Наиболее токсичным фрагментом молекулы глютена является его алкогольрастворимая фракция — глиадин. Без контакта с глютеном возникновение целиакии невозможно.

Генетическая предрасположенность общепризнана в связи с высокой конкордантностью между монозиготными близнецами — до 70 % и ассоциацией с определенным типом генов главного комплекса гистосовместимости второго класса (HLA-II). Доказано, что наследственную предрасположенность к целиакии определяют в основном аллели молекулы DQ2, реже — аллели молекулы DQ8. В среднем 14 % родителей пациентов сами страдают целиакией в скрытой форме [1, 3].

Взаимодействие генетически предрасположенного организма с глютеном ведет к активации Т- и В-клеточного иммунного ответа, запуску каскада патологических аутоиммунных реакций, вызывающих и поддерживающих воспаление слизистой оболочки тонкой кишки, поражение других органов и систем организма. В ответ на введение в пищеварительный канал генетически предрасположенного человека глютена/глиадина вырабатываются специфические антитела — антиглиадиновые (АГА). Далее были открыты антитела, вырабатываемые в ответ на поражение слизистой оболочки тонкой кишки, — к ее соединительнотканному элементу — ретикулину, эндомиозию и связанной с ним тканевой трансглутаминазе (ТТГ). Дезаминирование пептидов глиадина ТТГ повышает их сродство к HLA — молекулам, расположенным на мембранах антигенпрезентирующих клеток. Формирующиеся при этом комплексы запускают патологические иммунные реакции, ведущие к изменению структуры слизистой оболочки тонкой кишки, вплоть до полной атрофии [3, 5].

В кишечнике отчетливо снижается активность пристеночных ферментов, особенно лактазы и аланинпролиновой пептидазы. Проницаемость слизистой кишечника повышается. Развивается синдром мальабсорбции.

Несмотря на длительную историю изучения сегодня по-прежнему в тонких механизмах патогенеза целиакии остается много нераскрытого.

Клиническая картина. В зависимости от сочетания клинических, сероиммунологических и гистологических характеристик выделяют несколько основных клинических форм заболевания: типичную (классическую), атипичную (малосимптомную), латентную (скрытую).

Манифестация типичной целиакии происходит через 1,5–2 месяца после введения прикорма в виде каш (геркулесовой, манной и т. п.), обычно в возрасте ребенка 6–8 месяцев. Провоцирующим фактором могут выступать инфекционные заболевания (кишечная инфекция, ОРВИ), оперативные вмешательства, стрессовые ситуации и т. п.

Целиакию можно заподозрить при появлении эмоциональной лабильности, снижении аппетита, замедлении темпов прибавки массы тела. В дальнейшем разворачивается характерная клиническая картина: учащение стула, полифекалия, стеаторея, увеличение окружности живота на фоне гипотрофии (снижение массы тела, истончение подкожно-жирового слоя, снижение мышечного тонуса), утрата ранее приобретенных навыков, гипопропротеинемические отеки. Нарушается обмен белков, жиров, микро- и макроэлементов, витаминов. Возникают дефицитные состояния: рахитоподобный синдром, синдром остеопении, патологические

переломы, судорожный синдром, анемия (железо-, фолиево-, В₁₂-дефицитная), повышенная кровоточивость, нарушения поведения (агрессивность, раздражительность, беспокойный сон), проявления гипо- и авитаминозов (сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, фолликулярный гиперкератоз, нарушение сумеречного зрения, хейлиты, глосситы, парестезии).

Если клинически преобладает какой-либо отдельный симптом при отсутствии прочих (чаще анемия, не поддающаяся обычному лечению, низкий рост, остеопороз, задержка полового развития), с выявленной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки и наличием серологических маркеров, в этом случае выделяют атипичную целиакию.

При латентной целиакии имеет место атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, оп-

ределяются серологические маркеры, однако клинические признаки заболевания отсутствуют. Этот вариант течения целиакии наблюдается у родственников больных целиакией [3, 4].

При длительном течении нераспознанной целиакии повышается риск возникновения опухолей, а также ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний (герпетиформный дерматит, сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, алопеция, кардиомиопатия и др.) [4].

Классификация. В зависимости от наличия и сочетания признаков гистологическая картина целиакии классифицируется в соответствии с модифицированной системой Marsh, представленной в таблице 1.

Таблица 1 — Гистологическая классификация целиакии

Стадия 0	«Преинfiltrативный тип» — нормальная картина биопсии слизистой тонкого кишечника
Стадия I	«Инfiltrативный тип» — увеличенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) — более чем 30 на 100 энтероцитов, нормальная высота ворсинок и глубина крипт
Стадия II	«Гиперпластический тип» — гиперплазия/удлинение глубины крипт, увеличение количества ИЭЛ, нормальная высота ворсинок
Стадия III	«Деструктивный тип» — гиперплазия/удлинение глубины крипт, увеличение количества ИЭЛ. Атрофия ворсинок: А — частичная, В — субтотальная, С — тотальная
Стадия IV	«Гипопластический тип» — атрофия слизистой тонкой кишки, отложение коллагена в слизистой и подслизистом слое (коллагенозное спру-нарушение)

Диагностика. Диагностика целиакии у детей, несмотря на длительную историю изучения заболевания, представляет определенные трудности. По рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, критериями целиакии (ESPGHAN-критерии) являются клиническая картина, положительные серологические маркеры, характерные морфологические изменения слизистой тонкой кишки, а также нормализация перечисленной симптоматики на фоне аглиадиновой диеты [1, 2]. Нет единого мнения и в отношении «золотого» стандарта диагностики — морфологии тонкого кишечника при глютеновой болезни. Поэтому проблема гипер- и гиподиагностики заболевания является актуальной.

Лечение. Единственным методом лечения глютеновой энтеропатии и профилактики ее осложнений является строгая и пожизненная аглиадиновая диета.

Практически все молочные смеси для питания детей первого года жизни и все лечебные смеси не содержат глютен. Для питания лиц старшего возраста выпускаются специальные продукты.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

Диспансерное наблюдение. Срок наблюдения: пожизненно.

Случаи из клинической практики

1. Мальчик М, 8 лет. Диагноз: «Целиакия, типичная форма, активная стадия. Марш IIIС. Латентный дефицит железа. Врожденный гидронефроз слева на фоне стриктуры мочеточника (оперативное лечение сентябрь 2012 г.)».

Anamnesis vitae. Мальчик родился в срок, от первой неотягощенной беременности, с массой 3000 г, ростом 52 см. С 2-летнего возраста беспокоят боли в животе. Неоднократно обследовался по месту жительства: УЗИ органов брюшной полости (реактивный панкреатит, панкреатопатия, гипотония желчного пузыря). В сентябре 2006 года обследован в педиатрическом отделении № 1 Гомельской областной детской клинической больницы (ГОДКБ), выставлен диагноз: «Функциональное заболевание желудка».

Аллергоанамнез ребенка: пищевая аллергия, проявляющаяся кожной сыпью.

Из перенесенных заболеваний: ОРИ (фарингит, ларингит, бронхит, грипп в 2007 г.), тонзиллит, острый средний отит. Наследственность: со слов мамы ребенка — ее беспокоят периодические боли в животе, неустойчивый стул. Не-обследована, диагноз не уточнен.

В сентябре 2012 г. — оперативное лечение по поводу пластики мочеточника слева, с последующим длительным (сентябрь-октябрь) приемом антибактериальных и уросептических препаратов.

Anamnesis morbi. Заболел 20.10.12 г., когда появилась рвота, вздутие и боли в животе, диарея, снижение аппетита. В связи с неэффективностью амбулаторного лечения в ноябре 2012 г. был госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. Анализ кала на кишечную группу многократно отрицательный. Осматривался хирургом: острая хирургическая патология органов брюшной полости исключена.

В связи с отсутствием положительной динамики в конце ноября 2012 г. ребенок переведен в ГОДКБ в педиатрическое отделение № 1 с жалобами на боль в животе (в области пупка), снижение аппетита (отказывается от мяса, хлебобулочных, макаронных изделий), неустойчивый характер стула, отрыжку, вздутие живота, чувство тяжести в животе после приема пищи, обильный стул.

Состояние при поступлении средней степени тяжести за счет абдоминального, диспепсического, интоксикационного синдромов. В сознании, ребенок эмоционально лабилен. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, бледные, сухие. Слизистая полости рта чистая, розовая, суховата; язык сухой, обложен белым налетом. В легких перкуторно — легочной звук, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧД — 20/мин, хрипов нет. Тоны сердца звучные, сокращения ритмичные, ЧСС — 90 в минуту. Живот увеличен в объеме, вздут, мягкий, болезненный в эпигастриальной, околопупочной областях. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Стул обильный, количество каловых масс превышает количество съеденной пищи за этот период.

Масса тела — 21 кг, рост — 124 см. Физическое развитие низкое, дисгармоничное.

Учитывая жалобы на боль, вздутие, чувство тяжести в животе после приема пищи, снижение аппетита (отказывается от приема в пищу: макаронных и хлебобулочных изделий, сосисок, печенья), отрыжку, неустойчивый характер стула (обильные порции), проводился дифференциальный диагноз хронической патологии желудочно-кишечного тракта и синдрома нарушенного кишечного всасывания (целиакия?).

Результаты клинико-лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глист, соскоб на энтеробиоз, анализ кала на цисты лямблий, анализ кала на дисбактериоз, копрограмма, анализ крови на гормоны щитовидной железы, анализ мочи на амилазу — все показатели без особенностей; биохимический анализ крови — снижение сывороточного железа, увеличение ОЖСС.

УЗИ органов брюшной полости, заключение: гепатомегалия, незначительное количество выпота в брюшной полости.

Осмотр специалистов:

- невролог: астеновегетативный синдром;
- стоматолог: полость рта санирована;
- офтальмолог: глазное дно в норме;

— генетик: рекомендовано исключить целиакию, муковисцидоз (потовый тест пота 155 мг, ионов хлора 12,9 ммоль/л), нарушение обмена веществ (моча и кровь — сухие пробы: наследственных нарушений обмена веществ не выявлено).

С целью уточнения диагноза целиакия ребенок был направлен в Республиканский детский центр целиакии (УЗ «3-я городская детская клиническая больница», г. Минск), где проведен серологический скрининг на целиакию: АТ к глиадину Ig G 93,8 МЕ/ml (норма до 25 МЕ/ml), АТ к глиадину Ig A 390,7 МЕ/ml (норма до 25 МЕ/ml), АТ к тканевой трансглутаминазе Ig A 365,0 МЕ/ml (норма до 20 МЕ/ml), АТ к тканевой трансглутаминазе Ig G положительная (качественная); патогистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, заключение: хронический атрофический дуоденит с интраэпителиальным лимфоцитозом. Данная морфологическая картина может наблюдаться при глютенной или аутоиммунной энтеропатии. Marsh III. Хронический умеренный I степени активный антральный гастрит, Hp +.

Ребенку назначена аглиадиновая диета, проведена коррекция нутритивного статуса (препараты железа, поливитамины, биопрепараты).

В течение 6 месяцев купированы основные клинические синдромы, улучшился психологический статус, получена положительная динамика массы тела.

Повторный анализ крови (04.07.2013) на АГТ: АГТ — 72mg/ml (норма 50–120 mg/ml).

Девочка Л, 09.05.2006 года рождения. Диагноз: целиакия, типичная форма, Marsh III.

2. Девочка родилась в сроке 35 недель, от второй неотягощенной беременности, с массой 2760 г, ростом 50 см. На грудном вскармливании ребенок находился до 1 года. После перевода на смешанное вскармливание появилось увеличение живота, обильный рыхлый стул до 2–3 раз в сутки, плохая прибавка в весе. В возрасте 1 года масса тела девочки составила 9500 г. На втором

году жизни отмечались: плохая прибавка в весе, снижение аппетита, изменения характера стула (обильный, пенистый, зловонный, до 3–4 раз в сутки), однократное выпадение слизистой прямой кишки (получала консервативное лечение).

Аллергоанамнез ребенка: неотягощен.

Из перенесенных заболеваний: ОРИ (фарингит, ларингит, трахеит). Наследственность: у отца язвенная болезнь желудка.

В октябре 2008 г. в связи с выпадением прямой кишки девочка поступает в ЦРБ по месту жительства с диагнозом: «Функциональная диспепсия. Выпадение слизистой прямой кишки».

В связи с плохой прибавкой массы тела, снижением аппетита, изменением характера стула (обильный, пенистый, зловонный, до 3–4 раз в сутки), увеличением размеров живота в ноябре 2008 г. ребенок направляется для углубленного обследования в педиатрическое отделение ГОДКБ.

Состояние при поступлении средней степени тяжести за счет абдоминального, диспепсического синдромов. В сознании, активна. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, бледные, сухие. Тургор тканей удовлетворительный. Слизистая полости рта чистая, розовая. В легких перкуторно — легочной звук, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧД — 28 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца звучные, сокращения ритмичные, ЧСС — 115 в минуту. Живот увеличен в объеме, вздут, мягкий, безболезненный. Печень + 2 см., селезенка + 2 см. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Стул 2–3 раза в сутки обильный, желтый, рыхлый, со слизью.

Масса тела — 11,2 кг, рост — 87 см. Физическое развитие низкое, резко дисгармоничное, ДМТ II степени.

Учитывая жалобы на плохую прибавку массы тела, снижение аппетита, изменения характера стула, увеличение размеров живота, был назначен ряд клинических обследований с целью исключения синдрома нарушенного кишечного всасывания (целиакия?).

Результаты клинико-лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ кала, анализ кала на дисбактериоз — показатели без особенностей, копрограмма (неоформленный, желтый, переваренная клетчатка с внутриклеточным крахмалом 0-1-2-3 в п/з), биохимический анализ крови: увеличение показателей АСТ и АЛТ в 2 раза.

УЗИ органов брюшной полости, заключение: гепатоспленомегалия.

Осмотр специалистов:

— генетик: для исключения нарушений обмена веществ взяты сухие пробы: наследственных нарушений обмена веществ не выявлено.

С целью исключения муковисцидоза проведен потовый тест: пота 240 мг, ионов хлора 15 ммоль/л;

— детский хирург: данных о хирургическом заболевании органов брюшной полости не выявлено.

Для подтверждения диагноза глютеновой энтеропатии ребенок был направлен в Республиканский детский центр целиакии (УЗ «3-я городская детская клиническая больница»).

Проведенные исследования: серологический скрининг на целиакию:

• АТ к глиадину Ig G положительные 3,8 ($\geq 1,1$ положительны).

• АТ к глиадину Ig A отрицательные.

• АТ к тканевой трансглутаминазе Ig A 25,4 МЕ/ml (норма до 3 МЕ/ml).

• АТ к тканевой трансглутаминазе Ig G 4,46 МЕ/ml (норма до 3 МЕ/ml).

Патогистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, заключение: данная морфологическая картина может наблюдаться при глютеновой или аутоиммунной энтеропатии Marsh ШС.

Ребенку назначена аглиадиновая диета, проведена коррекция нутритивного статуса (поливитамины, биопрепараты). Купированы основные клинические синдромы, улучшился психологический статус, получена положительная динамика массы тела.

Серологический скрининг на целиакию через год:

• АТ к глиадину Ig G 9,7 МЕ/ml (норма до 10 МЕ/ml).

• АТ к глиадину Ig A отрицательные (норма до 10 МЕ/ml).

• АТ к тканевой трансглутаминазе Ig A 22,4 МЕ/ml (норма до 10 МЕ/ml).

Таким образом, на сегодняшний день в Республике Беларусь есть все возможности для диагностики целиакии у детей. Аглиадиновая диета и медикаментозная коррекция позволяют нормализовать состояние здоровья и повысить качество жизни больных целиакией детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саванович, И. И. Целиакия у детей и подростков: пособие для врачей / И. И. Саванович. — Минск: ДокторДизайн, 2010. — 40 с.
2. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ) целиакия. Февраль 2005. — <http://www.omge.org/>.
3. Губская, Е. Ю. Целиакия: клиника, диагностика, лечение / Е. Ю. Губская // Внутренняя медицина. — 2008. — № 3 (9). — С. 12–14.
4. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей: под общ. ред. акад. РАМН В. А. Таболина. — Мат-лы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. — Москва, 17–19 марта 2004 г. — М., 2004.
5. Таболин, В. А. Современные взгляды на патогенез целиакии / В. А. Таболин, Ю. Г. Мухина, С. В. Бельмер // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 3. — С. 11–20.

Поступила 14.11.2013

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 577.41:551.49.541.115

ФИЛЬТРУЮЩИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ОЧИСТКИ ВОДЫ И ВОЗДУХА
ОТ ДОЛГОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ¹А. В. Зубарева, ²А. Г. Кравцов¹Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель²Гомельский филиал НАН Беларуси, Гомель

Цель: апробация собственного технического решения в области фильтроадсорбционной очистки объектов окружающей среды от долгоживущих радионуклидов.

Материалы и методы. В качестве сорбционных элементов использовали полимерные волокнистые материалы, полученные методом аэродинамического формования из расплавов полиолефинов (melt blowing) и обладающие объемным электретным зарядом. Способность волокнистых материалов к накоплению долгоживущих радионуклидов изучали по стандартной методике путем радиохимического выделения соответствующих изотопов.

Результаты и их обсуждение. Показана высокая эффективность извлечения радионуклидов из воды озера Персток с использованием комбинированного сорбента на основе волокнистого melt-blown фильтроматериала, импрегнированного гуминовыми веществами и зеленой водорослью хлорелла. Установлена большая в сравнении с тканью Петрянова эффективность melt-blown фильтроматериалов при извлечении радионуклидов из атмосферного воздуха (г. Брагин).

Заключение. Применение фильтрационных систем, включающих melt-blown материалы, может существенно улучшить радиоэкологическую обстановку в регионах, загрязненных долгоживущими радионуклидами в результате техногенных катастроф.

Ключевые слова: экосистемы, долгоживущие радионуклиды, полимерные волокнистые материалы, электретный заряд.

FILTERING MATERIAL FOR WATER AND AIR CLEANING
FROM LONG-LIVING RADIONUCLIDES¹A. V. Zubareva, ²A. G. Kravtsov¹Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel²Gomel Branch of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

Objective: to test a technical solution in the sphere of filtering-absorbing cleaning of objects from long-living radionuclides.

Material and methods. Polymer fibrous materials obtained by melt blowing and having an electret charge volume were used as sorption elements. The ability of the fibrous material to accumulate long-lived radionuclides was studied using the standard method with radiochemical separation of the relevant isotopes.

Results and discussion. The study revealed the high efficiency of removal of long-lived radionuclides from the Lake Perstok with the use of combined sorbent, based on polymer fibrous melt-blown filtering material, impregnated with humic substances and the green alga *Chlorella*. If compared with Petryanov's cloth, a greater efficiency was observed in the melt-blown filtering materials in recovery of radionuclides from air (town of Bragin).

Conclusion. The use of filtration systems, including the melt-blown materials, can significantly improve the radiological situation in the regions contaminated by long-lived radionuclides as a result of technogenic disasters.

Key words: ecosystems, long-lived radionuclides, polymer fibrous materials, electret charge.

Введение

Спустя 27 лет последствия аварии на Чернобыльской АЭС продолжают представлять серьезную проблему. Опасность поступления долгоживущих радионуклидов в организм человека обуславливает необходимость изучения их поведения в различных экосистемах, а также способов их извлечения. Остаются актуальными вопросы, связанные с поиском оптимальных способов снижения радиоактивного загрязнения водных и наземных экосистем.

Экологическое состояние водоемов оказывает значительное воздействие на здоровье человека. Одними из наиболее опасных загрязнений являются долгоживущие радионуклиды (цезий ^{137}Cs , плутоний $^{239+240}\text{Pu}$, америций ^{241}Am и др.), попавшие в водоемы вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Поиск путей реабилитации загрязненных водных объектов пока не привел к единому пониманию механизмов выделения радионуклидов [1–3]. Однако известно, что гуминовые вещества и неко-

торые виды зеленых водорослей способны к сорбции долгоживущих радионуклидов с выведением последних из экосистем. Открытым остается вопрос разработки технических средств фильтроадсорбционной очистки, адаптированных к открытым водоемам. Представляется, что удовлетворительное решение может быть найдено на стыке радиобиологии, радиоэкологии и технических наук с учетом опыта, накопленного при разработке полимерных волокнистых материалов. Волокнистые материалы, полученные из расплавов полимеров по технологии аэродинамического формования (*melt blowing*), обладают уникальной структурной организацией и комплексом свойств, позволяющим им выступать в качестве высокоэффективных средств фильтроадсорбционной очистки многофазных сред от различных типов загрязнений.

Цель работы

Оценка радиоэкологической обстановки для выявления механизмов переноса и накопления радионуклидов в объектах окружающей среды, а также апробация собственного технического решения в области фильтроадсорбционной очистки [4].

Материалы и методы

Объекты исследований — вода и компоненты водных экосистем озера Персток, приземный воздух в районе г. Брагина.

Волокнистые фильтры использовали в составе комбинированного сорбента радионуклидов, после чего оценивали эффективность сорбции методом радиохимического анализа очищенной воды по стандартной методике [5]. Измерение активности $^{239+240}\text{Pu}$ и ^{241}Am проводили на альфа-спектрометре «Alpha Analyst», ^{137}Cs — на гамма-спектрометрическом комплексе фирмы «Canberra» (США). Комбинированный сорбент включал волокнисто-пористый *melt-blown* элемент (носитель), выполненный из полиэтилена или полипропилена и имевший форму диска толщиной 1 см, диаметром 10 см, диаметр волокон в пределах от 20 до 100 мкм, плотность 0,1–0,3 г/см³, объемный электростатический заряд с эффективной поверхностной плотностью до 15 нКл/см². В поры носителя были импрегнированы навески гуминовых веществ и зеленых водорослей хлорелла (1 г на 1 л воды), осаждение которых изучали гравиметрическим методом и сканирующей электронной микроскопией (СЭМ).

Для очистки атмосферного воздуха использовали изокинетические пробоотборники аэрозолей типа ИПА-1 с фильтрами из ткани Петрянова (ФПП 15–1,5) — 7 штук и с *melt-blown* фильтрами в виде волокнисто-пористых полотен толщиной 2 мм со средним диаметром волокон 5 мкм — 7 штук. Очистка аэрозолей в пробоотборниках осуществляется за счет энергии ветра. При типичных для Беларуси скоро-

стях ветра объем профильтрованного воздуха 10000 м³ достигается при времени экспозиции порядка 1 месяца. Анализ отработанных фильтров на содержание ^{137}Cs и трансурановых элементов проводили по стандартной методике [6]. Дополнительно проводили эксперимент в условиях модельной задымленности с участием добровольцев из местного населения (1 человек, г. Брагин), который был снабжен средствами индивидуальной защиты органов дыхания двух типов — респираторами «Лепесток» с фильтрами из ткани Петрянова (1 человек) и респираторами «Л-200» (ГОСТ Р 12.4.191-99) с фильтрующим слоем из *melt-blown* материала (1 человек). Фильтры Петрянова имели электростатический заряд с эффективной поверхностной плотностью 2–3 нКл/см², *melt-blown* фильтры — около 15 нКл/см². Проводили 9 измерений по каждому пробоотборнику или фильтроэлементу.

Результаты и их обсуждение

Оз. Персток расположено на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (ПГРЭЗ) и относится к числу водоемов, в наибольшей степени загрязненных радионуклидами. Объективную информацию о накоплении радионуклидов растениями может дать не только значения удельной активности (УА, Бк/кг) фитомассы, но и коэффициент накопления (Кн) — отношение УА фитомассы к УА воды ($УА_{\text{фит}}/УА_{\text{вод}}$). Исследования распределения радионуклидов по компонентам оз. Персток показали, что ^{137}Cs в больших количествах накапливается в водных макрофитах, отдельные виды которых демонстрируют более высокие значения Кн (14300) в сравнении с водой (4,35) и взвесью, остающейся на фильтре после фильтрования (0,43).

С течением времени биологически опасными радионуклидами наряду с ^{90}Sr и ^{137}Cs становятся трансурановые элементы (ТУЭ), которые, высвобождаясь в результате деструкции топливных частиц, вовлекаются в биогеохимические циклы и вводятся в состав биоты. Исследования водных макрофитов оз. Персток выявили значительные отличия в накоплении радионуклидов различными видами водных растений (таблица 1). Растения из оз. Персток характеризовались тем, что для ^{137}Cs у роголистника погруженного Кн = 374, у других растений — меньше. Разные виды растений неодинаково накапливают не только ^{137}Cs и ^{90}Sr , но и ТУЭ. Плутоний накапливался в водных макрофитах интенсивнее, чем америций. Это может основываться на морфофункциональных особенностях растений.

Биоразнообразие в поглощении долгоживущих радионуклидов проявляется и ихтиофауной. Среди исследуемых рыб оз. Персток более интенсивно ^{137}Cs накапливает щука (Кн = 4387),

что связано с более длинной трофической цепью этого вида, который по типу питания является хищником. Установлено более низкое содержание ТУЭ в гидробионтах по сравнению с ¹³⁷Cs. Америций, обладающий высокой биологической подвижностью, имеет более низкий Кн, чем плутоний. У щуки оз. Персток наблюдается незначительное увеличение удельной активности плуто-

ния (1,28 Бк/кг) по сравнению с планктофагами (лещ, карась серебряный). Полученные данные свидетельствуют о сохранении до настоящего времени значительного уровня загрязнения замкнутых водных экосистем в ПГРЭЗ. Процессы самоочищения в таких водоемах происходят крайне медленно, что обуславливает актуальность поиска новых методов и технических средств очистки.

Таблица 1 — Коэффициенты накопления радионуклидов у водных растений из оз. Персток

Водное растение	¹³⁷ Cs	⁹⁰ Sr	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu	²⁴¹ Am
	Кн			
Роголистник погруженный	374	114	2006	132
Рогоз лягушачий	123	69	84	8
Водокрас лягушачий	41	777	1019	38
Рогоз широколистственный	77	44	56	1

Положительный результат достигнут при очистке загрязненной радионуклидами воды оз. Персток с помощью комбинированного сорбента, который одновременно обеспечивает прохождение воды через систему сообщающихся пор и захват дисперсных частиц переплетенными волокнами микронных размеров. Из числа активных веществ, импрегнированных в объем носителя, гуминовые вещества играют важную роль в изменении биологической доступности радионуклидов, а зеленые водоросли хорошо зарекомендовали себя как средство биологической реабилитации водоемов. Эти добавки выполняют функцию специфического накопления долгоживущих радионуклидов, а эффект осаждения и удержания носителем добавок близок к иммобилизации на волокнах биомассы [7]. Удельная активность воды по ¹³⁷Cs составила 3,1 Бк/кг, удельная активность выращенной в воде из озера водоросли хлорелла по ¹³⁷Cs — 71,3 Бк/кг. При осаждении сорбентов на волокнисто-пористом носителе удельная активность отфильтрованной

воды была ниже уровня минимально детектируемой активности.

Несомненный интерес с точки зрения защиты здоровья людей представляют исследования переноса долгоживущих радионуклидов с загрязненных на сопредельные территории воздушным путем. Такой перенос обуславливает сохранение загрязненности прилегающих к ПГРЭЗ районов долгоживущими радионуклидами, включая ТУЭ. Изучена динамика содержания долгоживущих радионуклидов в приземном воздухе г. Брагина, отдаленного от промплощадки на ЧАЭС на расстояние 60 км. Экспериментально установлено, что melt-blown фильтры извлекают из атмосферного воздуха долгоживущие радионуклиды с большей эффективностью, чем ткань Петрянова (таблица 2). Это же подтвердили испытания СИЗОД в условиях модельной задымленности (таблица 3): в фильтрах с электретыным melt-blown слоем (респираторы «Л-200») обнаружены более высокие концентрации осажденных долгоживущих радионуклидов.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика эффективности пробоотборников аэрозолей с фильтрами из ткани Петрянова и с melt-blown фильтрами

Пробоотборники аэрозолей с фильтром из ткани Петрянова			Пробоотборники аэрозолей с электретыным melt-blown фильтром		
Активность радионуклида, Бк/м ³					
¹³⁷ Cs, 10 ⁻⁵	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu, 10 ⁻⁷	²⁴¹ Am, 10 ⁻⁶	¹³⁷ Cs, 10 ⁻⁵	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu, 10 ⁻⁷	²⁴¹ Am, 10 ⁻⁶
7,50 ± 0,76	6,40 ± 0,70×	4,20 ± 0,50	10,00 ± 0,24	7,80 ± 0,49	7,60 ± 0,25

Таблица 3 — Содержание долгоживущих радионуклидов в СИЗОД с фильтрами разного типа в первые часы модельного эксперимента

СИЗОД с фильтром из ткани Петрянова			СИЗОД с волокнистым электретыным melt-blown фильтром		
Активность радионуклида, Бк/м ³					
¹³⁷ Cs	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu, 10 ⁻²	²⁴¹ Am, 10 ⁻¹	¹³⁷ Cs	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu, 10 ⁻²	²⁴¹ Am, 10 ⁻¹
21,96 ± 0,33	3,50 ± 0,32	8,70 ± 0,27	31,25 ± 0,47	4,80 ± 0,34	10,20 ± 0,40

Ввиду того, что концентрация радионуклидов в воздухе загрязненных районов в целом достаточно низка, а процессы их переноса в экосистемах разнонаправлены и переменны по скорости, распределение радионуклидов по территории неизбежно является крайне неравномерным. Поэтому при проведении экспериментов с тест-фильтрами всегда приходится учитывать вероятность неустраняемых ошибок и разночтений в результатах. Это обуславливает необходимость поиска методов исследования, дополняющих стандартный радиометрический анализ.

Эффективность фильтров, абсорбирующих загрязненные радионуклидами частицы, возможно оценить с помощью электретно-термического анализа — ЭТА, ГОСТ 25209-82 [8]. Методологическая обоснованность применения ЭТА заключается в том, что дисперсные частицы, содержащие радионуклиды, имеют избыточный электретный заряд. Это вызвано электрической неравновесностью, неизбежно возникающей вблизи зон локализации источников ионизирующего излучения. Ионизация ведет к возникновению избыточной электризации материала частицы, содержащей радионуклиды, а интенсивность электризации может сигнализировать об интенсивности радиоактивного распада. В свою очередь, накопление электрически заряженных частиц в объеме волокнисто-пористого фильтра должно влиять на его электретное состояние вследствие кулоновских взаимодействий между носителями зарядов [9, 10]. При объемном захвате фильтром частиц загрязнений тонкие (микронных размеров) волокна задействуют при контакте с захваченной частицей и поверхностный, и объемный электретный заряд. В зависимости от знака и величины заряда следует ожидать либо разрядки частиц радиоактивных пылей и спада общего заряда в фильтре, либо повышения общего заряда загрязненного фильтра. Запись в ходе ЭТА спектров термостимулированных токов образцов такого фильтра, фиксация величины и температурной локализации токовых пиков, а также математическая обработка спектра позволяют охарактеризовать изменение электретного состояния в образце. Этот перспективный метод исследования, тем не менее, сохраняет характер модельного эксперимента, поскольку только адаптация метода ЭТА позволит выявить относительное содержание индивидуальных радионуклидов, захваченных фильтроматериалом.

Заключение

Полученные в настоящей работе экспериментальные данные свидетельствуют, что до настоящего времени сохраняется потенциальная опасность получения населением, живущим на загрязненных территориях, некоторых

доз облучения через водные экосистемы и органы дыхания. Перспективным техническим средством, с помощью которого возможна эффективная сорбция радионуклидов, являются melt-blown волокнистые фильтрующие материалы. Их структурная организация, высокий и стабильный объемный электретный заряд обеспечивают повышение фильтроадсорбционной способности сорбентов на их основе. По-видимому, это обусловлено эффективным взаимодействием электретных волокон с макро- и микроскопическими частицами радиоактивных загрязнений, которые обладают избыточным электрическим зарядом вследствие ионизирующего излучения содержащихся в них радионуклидов. Конгломераты частиц загрязнений, содержащих радионуклиды, задерживаются фильтрами за счет одновременной реализации ситового и электростатического эффектов.

Melt-blown фильтроматериалы составляют альтернативу большинству средств фильтрации, известных в настоящее время, включая широко распространенные фильтры Петрянова. Известно [7], что melt-blown волокнистые материалы получают по экологически чистой безрастворной (то есть без применения токсичных органических растворителей) технологии, а их стоимость в 2–4 раза ниже фильтроматериалов Петрянова при сравнимой или даже большей эффективности фильтрования (с учетом электретного заряда). Применение фильтрационных систем, включающих melt-blown фильтры, может существенно улучшить радиоэкологическую обстановку загрязненных регионов, снизив уровень негативного техногенного воздействия на организм человека.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сельскохозяйственная радиоэкология / Р. М. Алексахин [и др.]; под ред. Р. М. Алексахина, Н. А. Корнеева. — М.: Экология, 1992. — 400 с.
2. Кравцов, А. Г. Применение модифицированных полимерных волокнистых материалов в качестве фильтроэлементов для очистки многофазных сред / А. Г. Кравцов, С. В. Зотов, К. В. Овчинников // Химические волокна. — 2009. — № 5. — С. 44–49.
3. Буряк, А. К. Определение приоритетных экотоксикантов органической и минеральной природы в пелоидах Самарского региона / В сб. науч. трудов «Гуминовые вещества в биосфере» / А. К. Буряк, Н. П. Авакумова. — М.: Изд. МГУ, 2004. — С. 149–153.
4. Заявка на патент ВУ № а 20121246, G 21 F 9/12, 2012 (опубл.).
5. Методика определения активности стронция и трансураниевых элементов в биологических объектах МВИ. МН 1992–2003. / Национальная АН Беларуси. — Минск, 2003. — 17 с.
6. Миронов, В. П. Методическое пособие к лабораторным работам по радиохимии: учеб. пособие / В. П. Миронов, В. П. Кудряшов. — Минск: МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2001. — 40 с.
7. Полимерные волокнисто-пористые фильтрующие материалы / А. Г. Кравцов [и др.]. — Гомель: БелГУТ, 2012. — 319 с.
8. Гороховатский, Ю. А. Термоактивационная токовая спектроскопия высокоомных полупроводников и диэлектриков / Ю. А. Гороховатский, Г. А. Бордовский. — М.: Наука, 1991. — 248 с.
9. Электреты / под ред. Г. М. Сесслера; пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 487 с.
10. Исследование электретного состояния полимерных волокон методами термоактивационной спектроскопии / В. А. Гольдаде [и др.] // Материаловедение. — 2001. — № 8. — С. 7–11.

Поступила 04.06.2013

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом 21 пункт** (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.