

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 (42)
Октябрь-декабрь 2014**

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор: Лызиков Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортоновский (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), А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), 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), Е. Л. Богдан (Беларусь), А. И. Вялков (Россия), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), 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), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

главный редактор — +375 232 74 10 62;

заместитель главного редактора — +375 232 74 21 60;

ответственный секретарь — +375 232 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: *В. П. Щербина*

Редактор: *Т. А. Соколова*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 15.12.2014. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,60. Уч.-изд. л. 20,34. Тираж 200 экз. Заказ 431.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А. А. Козловский Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста	7
К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова Ключевые детерминанты мужского здоровья (сообщение I).....	13
А. И. Козлова, Е. В. Воропаев, А. И. Коноля Роль дендритных клеток в формировании противоопухолевого иммунитета (обзор литературы).....	19
А. А. Ребко Факторы риска черепно-мозгового травматизма у лиц мужского пола.....	24
О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко Лефлуномид: токсические особенности (обзор литературы).....	30
Н. Н. Усова, Н. В. Галиновская, А. А. Левшенкова, Л. А. Лемешков Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга (обзор литературы).....	34
Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко Ожирение: современный взгляд на проблему (лекция, часть II).....	39
Н. М. Ведерко, Е. Г. Малаева, А. Н. Цырульников, В. А. Грищенко Инфекционный эндокардит: эволюция возбудителей и клиники, диагностика, тактика и стратегия лечения	45

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В. В. Берещенко, А. Н. Лызиков, Н. Г. Шебушев, М. И. Чернобаев Визуальные признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с паховыми и бедренными грыжами.....	51
О. Н. Кононова Выявление и оценка компонентов метаболического синдрома у беременных с абдоминальным ожирением.....	54
М. В. Олизарович Множественная дистрофическая патология поясничного отдела позвоночника при многоуровневых грыжах межпозвонкового диска	58
А. Н. Михайлов, Н. А. Гурко, Н. М. Самохвалова, Л. В. Дравица Роль компьютерной томографии в определении стадии эндокринной офтальмопатии	65
А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева Есть ли взаимосвязь между выраженностью дистрофических изменений подвздошно-поясничной и задней длинной крестцово-подвздошной связки и индексом массы тела?	68
Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза в Гомельской области	72
Д. И. Суворов, Н. Н. Климкович Лечение рецидивов и рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов.....	75
Е. В. Анищенко, Е. Л. Красавцев, В. В. Кармазин, Е. П. Казначеева Маркеры некоторых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей	80

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Д. Р. Петренев Методики трекинга трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента	84
--	----

А. А. Печёнкин, А. А. Лызинов, С. Л. Ачинович, Л. А. Мартемьянова Динамика морфологических изменений в пластических материалах под воздействием артериального кровотока в каротидном бассейне	89
М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв, В. Н. Беляковский, Е. А. Липская, Т. Ф. Конюшенко Распределение концентрации нитрит- и нитрат-ионов в крови жителей Гомельской области в зависимости от концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена, ракового антигена 19-9, раково-эмбрионального антигена и альфа-фетопротеина)	101
А. В. Беляева, В. Ю. Афонин, М. В. Анисович Исследование влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на молекулярно-биологические показатели <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	106

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

С. А. Анашкина Пути совершенствования медицинского обеспечения военнослужащих срочной службы	111
Л. П. Мамчиц Состояние здоровья и качество жизни людей пожилого и старческого возраста	116
В. Н. Бортновский, К. Н. Буздалкин Организационные основы медико-санитарного обеспечения участников реагирования на радиационные аварии	121
Е. Л. Зыкова, А. К. Довнар, В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова Санитарно-химическая оценка содержания анионов-токсикантов в природных водах Гомельской области	125
Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Г. Н. Евтушкова, Е. А. Дрозд Оценка доз облучения населения в отдаленном периоде после Чернобыльской аварии	129

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

И. Ф. Шалыга, Т. В. Козловская, Л. А. Мартемьянова Болезнь Такаюсу	135
С. А. Иванов, Л. А. Платошкина, И. Д. Шляга Нетипичные опухоли гортани: клинические наблюдения	139
Г. В. Драгун, С. А. Сохар, О. А. Бондарева, Л. Н. Рубанов Первичный инвазивный аспергиллез кожи	143
И. Ф. Крот, Е. А. Эйныш, А. А. Призенцов Острый аппендицит в поздние сроки беременности	148

ИЗ МАТЕРИАЛОВ XV ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОРУМА «МАТЬ И ДИТЯ» «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ» (МОСКВА, 23–26 СЕНТЯБРЯ 2014 г.)

Е.А. Эйныш, И.Ф. Крот Перспективные направления развития акушерства и гинекологии (по итогам XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»)	153
---	-----

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

<i>A. A. Kozlovsky</i> Functional digestive disorders in infants.....	7
<i>K. M. Semutenko, I. A. Cheslyk, T. M. Sharshakova</i> The key determinants of men's health (message I)	13
<i>A. I. Kozlova, E. V. Voropayev, A. I. Konoplya</i> The role of dendritic cells in formation of antitumoral immunity (literature review)	19
<i>A. A. Rebko</i> Risk factors for traumatic brain injury in males	24
<i>O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova, G. G. Dundarova, E. E. Karpenko</i> Leflunomid: toxic features (literature review).....	30
<i>N. N. Usova, N. V. Galinovskaya, A. A. Levshenkova, L. A. Lemeshkov</i> Cognitive disorders in vascular cerebral diseases (literature review)	34
<i>N. M. Turchenko, S. Yu. Turchenko</i> Obesity: modern point of view on the problem (lecture, part II).....	39
<i>N. M. Vederko, E. G. Malayeva, A. N. Tsyrunnikova, V. A. Grischenko</i> Infectious endocarditis: evolution of causative agents and clinical picture, diagnosis, tactics and therapy	45

CLINICAL MEDICINE

<i>V. V. Bereschenko, A. N. Lyzikov, N. G. Shebushev, M. I. Chernobayev</i> The visual signs of connective tissue dysplasia in patients with inguinal and femoral hernia	51
<i>O. N. Kononova</i> The identification and evaluation of the metabolic syndrome components in pregnant women with abdominal obesity	54
<i>M. V. Olizarovich</i> Multiple dystrophic pathology of the lumbar spine with a multi-level herniated disc.....	58
<i>A. N. Mikhaylov, N. A. Gurko, N. M. Samohvalova, L. V. Dravitsa</i> The role of computed tomography in the staging of endocrine ophthalmopathy	65
<i>A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, V. Ya. Latysheva</i> Is there any interconnection between the body mass index and the evidence of dystrophic changes of iliolumbar and long dorsal sacroiliac ligaments?	68
<i>E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura</i> The clinical and epidemiologic characteristics of opisthorchiasis in Gomel region.....	72
<i>D. I. Suvorov, N. N. Klimkovich</i> The treatment for relapsed and refractory forms of acute myeloid leukemia.....	75
<i>E. V. Anischenko, E. L. Krasavtsev, V. V. Karmazin, E. P. Kaznacheyeva</i> Markers of certain opportunistic infections in HIV-positive children	80

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, D. R. Petrenyov</i> Tracking techniques of transplanted mesenchymal stem cells in the recipient's organism	84
<i>A. A. Pechionkin, A. A. Lyzikov, S. L. Achinovich, L. A. Martemyanova</i> Dynamics of morphological changes in plastic materials under the influence of arterial blood flow in the carotid basin.....	89

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov, V. N. Belyakovsky, E. A. Lipskaya, T. F. Konyushenko
Nitrite and nitrate ion distribution in blood of men from Gomel region depending on oncomarker concentration (prostate specific antigen, cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein)101

A. V. Beliayeva, V. Yu. Afonin, M. V. Anisovich
The study of the effect of candesartan cilexetil and resveratrol on the molecular and biological parameters *in vitro* and *in vivo*106

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

S. A. Anashkina
Ways to improve medical provision for national servicemen111

L. P. Mamchyts
Health state and quality of life in elderly and old people.....116

V. N. Bortnovsky, K. N. Buzdalikin
The organizational basics of medical and sanitary support of reaction participants in a radiation accident121

E. L. Zykova, A. K. Dovnar, V. A. Filippova, A. V. Lysenkova
The sanitary and chemical assessment of the contents of toxic anions in natural waters of Gomel region.....125

N. G. Vlasova, Yu. V. Visenberg, G. N. Evtushkova, E. A. Drozd
Distant dose assessment of population after the Chernobyl accident129

CLINICAL CASE

I. F. Shalyga, T. V. Kozlovskaya, L. A. Martemyanova
Takayasu's Disease.....135

S. A. Ivanov, L. A. Platoshkina, I. D. Shlyga
Atypical laryngeal tumors: clinical observations.....139

G. V. Dragun, S. A. Sohar, O. A. Bondareva, L. N. Rubanov
Primary invasive aspergillosis of the skin.....143

I. F. Krot, E. A. Eynysh, A. A. Prizentsov
Acute appendicitis during late pregnancy148

FROM THE MATERIALS OF THE XV ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC FORUM «MOTHER AND CHILD» «PROSPECTIVE AREAS OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY» (MOSCOW, SEPTEMBER 23–26 2014)

E. A. Eynysh, I. F. Krot
Prospective areas of obstetrics and gynecology (upon the XV All-Russian Scientific Forum «Mother and Child»).....153

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.3-008.1-053.37

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА****А. А. Козловский****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье представлена обобщенная информация по функциональным нарушениям пищеварения у детей раннего возраста. Отражены эпидемиология, причины развития, клинические проявления и диагностические критерии младенческой регургитации, младенческих колик и функционального запора. Особое внимание уделено медикаментозной и диетической коррекции указанной патологии у детей первого года жизни. Использование на практике предложенных рекомендаций по вскармливанию детей первого года жизни с функциональными нарушениями пищеварения позволит быстро купировать клинические проявления заболевания, не прибегая к медикаментозному лечению.

Ключевые слова: дети, функциональные нарушения пищеварения, диагностические критерии, медикаментозная коррекция, молочные смеси.

FUNCTIONAL DIGESTIVE DISORDERS IN INFANTS**A. A. Kozlovsky****Gomel State Medical University**

The article presents generalized information about functional digestive disorders in infants. It reflects epidemiology, causes, clinical manifestations and diagnostic criteria for regurgitation, colics and functional constipation in infants. Special attention is given to medicamental and diet correction of the mentioned pathology in children during their first year of life. The practical application of the proposed recommendations for breeding of children with functional digestive disorders during their first year of life will make it possible to arrest clinical manifestations of the illness not resorting to medicamental treatment.

Key words: children, functional digestive disorders, diagnostic criteria, medicamental correction, milk formulae.

Известно, что нарушения, возникающие в любой системе организма ребенка, подразделяют на органические и функциональные. Органическая патология связана с повреждением структуры органа, степень выраженности которой может колебаться в самых широких пределах: от грубых врожденных пороков развития до минимальной ферментопатии. Если органическая патология исключается, то можно говорить о функциональных нарушениях.

Функциональные нарушения органов пищеварения — это нарушения функций какого-либо органа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причины которых лежат вне пораженного органа и связаны с изменением его регуляции. По мнению D. A. Grossman, «это разнообразная комбинация гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений» [1].

Функциональные нарушения органов пищеварения — одна из самых распространенных проблем, особенно среди детей первых месяцев жизни. По данным различных авторов, эти нарушения сопровождают 55–75 % детей

грудного возраста. Абдоминальные рецидивирующие боли у детей в 90 % случаев носят функциональный характер. Распространенность диспептических жалоб колеблется в широких пределах и составляет от 10 до 54 %, при этом органическая патология выявляется только в 1/3 случаев [2, 3].

Высокая распространенность и широкий диапазон проявлений функциональных нарушений пищеварения у детей раннего возраста связаны с анатомо-физиологическими особенностями детского организма. У детей до 3–4-месячного возраста отмечается недостаточная секреция слюны. Пищевод имеет воронкообразную форму (до 3 лет), отсутствуют физиологические сужения, полный охват пищевода ножками диафрагмы; мышечный слой его развит слабо. Желудок характеризуется небольшим объемом, шарообразной формой, замедленным опорожнением преимущественно за счет гипохлоргидрии. Особое значение в формировании функциональных нарушений пищеварения придается слабозрелому кардиальному сфинктеру желудка и относительно высокому тону при-

вратника. У детей раннего возраста снижена желчеобразующая функция желчного пузыря, имеющего грушевидную, веретенообразную или S-образную формы. Экскреторная функция поджелудочной железы у детей грудного возраста развита недостаточно. Слизистая оболочка кишечника характеризуется ферментативной незрелостью (особенно у недоношенных детей) и обладает большой проницаемостью. Длительное становление кишечной микробиоты обусловлено широким спектром ante-, intra- и постнатальных причин. Слабая миелинизация нервных волокон и сплетений кишечника, несовершенство иннервации ЖКТ за счет дифференцировки симпатической и парасимпатической систем также способствуют возникновению функциональных нарушений.

Таким образом, высокая распространенность функциональных нарушений пищеварения у детей раннего возраста обусловлена многообразием этиологически значимых причин, основными из которых являются анатомо-физиологические особенности, что предполагает прибегать преимущественно к немедикаментозной (диетической) коррекции нарушений.

Младенческая регургитация (функциональное срыгивание) — это пассивный непроизвольный возврат содержимого пищевода или желудка в ротовую полость вскоре после проглатывания пищи.

Распространенность. Согласно данным популяционных исследований, до 3-месячного возраста срыгивания наблюдаются примерно у 50 % детей, в полгода — у 20 %, в год — у 5 % детей. Преимущественно срыгивания отмечаются в первые 4–5 месяцев жизни, значительно реже наблюдаются в возрасте 6–7 месяцев, после введения более густой пищи — продуктов прикорма, практически исчезая к концу первого года жизни, когда ребенок значительную часть времени проводит в вертикальном положении [3, 4].

Предрасполагающие факторы. Предрасполагающими к срыгиванию факторами, по-

мимо анатомо-физиологических особенностей пищеварительной системы у детей, являются возрастные морфологические и функциональные особенности центральной и вегетативной нервной систем. К функциональным срыгиваниям может приводить перекорм ребенка из-за беспорядочного кормления, избыточного объема питания, насильственного кормления. Заглатывание воздуха во время кормления при слишком активном сосании или неправильном прикладывании ребенка к груди матери, неправильном кормлении из бутылочки приводит к развитию аэрофагии и, как следствие, срыгиванию. Повышенное газообразование в кишечнике, связанное с ферментативной недостаточностью, дисбактериозом кишечника и др., приводит к повышению давления в брюшной полости, которое также может вызвать срыгивание у детей. Младенческую регургитацию может провоцировать неправильный подбор молочной смеси, тугое пеленание малыша и др.

Клиника. При постановке диагноза «Функциональное срыгивание» необходимо руководствоваться основными и дополнительными критериями. К основным критериям относятся: регургитация 2 раза в день и более на протяжении 3 недель и более, отсутствие тошноты, отрыжки, рвоты с примесью крови, респираторных нарушений (аспирация, апноэ), потери массы тела или задержки физического развития, затруднения глотания.

Дополнительные критерии включают: отсутствие диспептических симптомов во сне, возникновение регургитации не позже чем через 1 час после кормления, небольшой объем отрыгиваемого содержимого, снижение интенсивности срыгиваний после введения прикормов.

В настоящее время степень выраженности синдрома срыгивания, согласно рекомендациям группы экспертов ESPGHAN, предложено оценивать по пятибалльной шкале, отражающей совокупную характеристику частоты и объема регургитаций (таблица 1).

Таблица 1 — Шкала оценки интенсивности срыгиваний (Y. Vandenplas et al., 1993)

Баллы	Характеристика срыгиваний
0	Отсутствие срыгиваний
1	Менее 5 срыгиваний в сутки объемом не более 3 мл
2	Более 5 срыгиваний в сутки объемом более 3 мл
3	Более 5 срыгиваний в сутки объемом до ½ количества смеси, введенной за одно кормление, не чаще, чем в половине кормлений
4	Срыгивания небольшого объема в течение 30 минут и более после каждого кормления
5	Срыгивания от ½ до полного объема смеси, введенной во время кормления, менее чем в половине кормлений

У большинства детей срыгивания можно рассматривать как определенный вариант нормальной реакции организма, поскольку они не

приводят к выраженным изменениям в состоянии здоровья детей (не более 2 баллов по шкале оценки интенсивности срыгиваний).

Три и более баллов по указанной шкале чаще всего свидетельствуют о патологическом состоянии, требующем углубленного обследования ребенка. Кроме того, тревогу у родителей и медицинских работников должны вызывать следующие клинические проявления:

- упорная симптоматика на протяжении 12 месяцев;
- нарастание срыгивания после 4 месяцев жизни;
- значительный объем отрыгиваемого содержимого;
- возникновение регургитации через 1 час и более после кормления;
- плоская весовая кривая или потеря массы тела;
- отказ от еды или снижение пищевых реакций;
- респираторные нарушения;
- появление патологических примесей в отрыгиваемом содержимом;
- диарея или отсутствие самостоятельной дефекации;
- примесь крови в стуле или мелена;
- вынужденное положение во время кормления;
- кожные проявления аллергии или отягощенный аллергоанамнез.

Лечение. Коррекция функциональных срыгиваний у детей предусматривает 2 этапа.

Первый (немедикаментозный) этап направлен на разъяснительную работу с родителями. Младенческие срыгивания оказывают отрицательное психологическое воздействие на родителей. Положительный психологический контакт врача с родителями может снять необходимость в каких-либо дальнейших мероприятиях. Необходимо устранить выявленные дефекты вскармливания ребенка, в том числе исключить из рациона матери облигат-

ные аллергены. Рекомендуется увеличение частоты кормлений с уменьшением разового объема питания. Особое значение в коррекции срыгиваний отводится так называемой постуральной терапии. Кормление ребенка должно происходить в положении матери сидя, при положении тела ребенка под углом 45–60°, что способствует более быстрому прохождению пищи в желудок. Удерживание ребенка вертикально после кормления должно быть достаточно продолжительным, не менее 20–30 минут. Постуральное лечение должно осуществляться не только на протяжении всего дня, но и ночью, когда нарушается очищение нижнего отдела пищевода от содержимого. Важная роль в лечении срыгиваний принадлежит диетотерапии, которая зависит от вида вскармливания ребенка. Упорные срыгивания не являются показанием для перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.

При смешанном или искусственном вскармливании обращается внимание на режим кормления ребенка, адекватность выбора молочных смесей, их объем с учетом возраста и массы тела ребенка. Примером адекватной антирефлюксной смеси может быть NAN «Антирефлюкс», обладающий двойной защитой против срыгивания. Частично гидролизированный сывороточный белок OPTIPROHA увеличивает скорость эвакуации желудочного содержимого, а картофельный крахмал, используемый в качестве загустителя, увеличивает вязкость желудочного содержимого. В некоторых смесях в качестве загустителя используется камедь рожкового дерева (например, «Нутрилон Антирефлюкс», «Беллакт» AP), которая имеет ряд побочных эффектов (таблица 2) [6].

Таблица 2 — Сравнительная характеристика крахмала и камеди рожкового дерева в составе молочных смесей

Характеристики	Крахмал	Камедь рожкового дерева
Одобрено ведущими Европейскими организациями по питанию (ESPGHAN и EU SCF)	+	–
Ферменты, необходимые для переваривания, активны с рождения	+	–
Ферментируется кишечной микрофлорой, что приводит к болям в животе, коликам и диарее	–	+
Отрицательно влияет на всасывание жиров, кальция, железа, цинка, меди	–	+
Влияет на увеличение массы тела	–	+
Может вызывать аллергию	–	+
Возможность использования более 3 недель	+	–

Дополнительно в молочную смесь добавлены живые пробиотические культуры (*L. reuteri* 10⁶ КОЕ/г), способствующие укреплению иммунитета и поддержанию здоровой микрофлоры кишечника.

Преимуществом антирефлюксной смеси NAN «Антирефлюкс» является возможность ее назначения в полном или частичном (при есте-

ственном или смешанном вскармливании) объеме (до грудного кормления). Доля антирефлюксной смеси, содержащей камедь рожкового дерева, как правило, составляет 1/3–1/2 от общего объема питания.

Продолжительность применения антирефлюксных смесей должна определяться индиви-

дуально и может быть достаточно длительной — 2–3 месяца. Перевод на адаптированную молочную смесь осуществляется после достижения стойкого терапевтического эффекта.

В случае упорных срыгиваний, в том числе и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендуется **второй (медикаментозный) этап** терапии, включающий назначение седативных, спазмолитических и антисекреторных препаратов, прокинетиков в возрастных дозах на протяжении 2–3 недель.

Младенческие колики — внезапное (без видимых причин) беспокойство, плач или крик у детей до 4 месяцев в течение 3 часов и более в сутки не менее 3 дней в неделю на протяжении не менее 1 недели.

Распространенность. Распространенность младенческих кишечных коликов составляет от 5 до 19 % среди доношенных детей и около 70 % — среди недоношенных младенцев [7, 8]. Согласно результатам различных исследований, частота обращений к врачу-педиатру, связанных с детскими коликами, составляет от 20 до 70 %. По данным А. Lucas с соавт., у детей, находящихся на искусственном вскармливании, частота кишечных коликов уменьшается к 6 неделям жизни, тогда как при грудном вскармливании, наоборот, растет практически вдвое (с 16 до 31 %) [9].

Предрасполагающие факторы. Предрасполагающими факторами к развитию коликов у детей раннего возраста могут быть проблемы как со стороны матери, так и со стороны самого ребенка. Определенная роль также отводится внешним факторам.

К предрасполагающим факторам со стороны матери относят: неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез, гестоз, гиподинамия во время беременности; нарушение питания кормящей матери (употребление жирной пищи, пищи, усиливающей метеоризм, избыточного количества молока и молочных продуктов); вредные привычки кормящей женщины (курение, употребление алкоголя, наркотиков); эмоциональные стрессы в семье.

Предрасполагающими факторами со стороны ребенка следует считать: физиологическую незрелость и недоношенность ребенка; токсико-гипоксическое поражение ЦНС; врожденные дисфункции вегетативной нервной системы; функциональную незрелость пищеварительного тракта (незрелость нервной регуляции деятельности кишечника, дисбаланс кишечной микрофлоры, незрелость слизистого барьера кишечника, затруднения моторики, транзиторная лактазная недостаточность и др.).

В качестве внешних предрасполагающих факторов обычно выступают различные нарушения вскармливания: неправильная техника вскармливания (заглатывание воздуха во время

кормления); насильственное кормление; неправильное приготовление молочных смесей (чрезмерное или недостаточное разведение) и др.

Клиника. Дебют кишечных коликов чаще всего регистрируется в возрасте 3–4 недель. О наличии младенческих кишечных коликов следует думать, если у здорового ребенка отмечаются приступы чрезмерного плача, раздраженности, возбуждения без видимых причин. Ребенок начинает сучить ножками, стопы у него часто холодные, руки прижаты к туловищу. Приступ, как правило, начинается неожиданно, в одно и то же время (с 18 до 22 часов), на фоне полного благополучия, чаще во время или сразу после кормления. Продолжительность приступа коликов может составлять от 10 минут до 3 часов. Несмотря на это, общее состояние и физическое развитие ребенка обычно не страдают. После дефекации или отхождения газов отмечается облегчение состояния ребенка. Кишечные колики чаще отмечаются у мальчиков и у первенцев. Возможно сочетание кишечных коликов с гастроэзофагеальным рефлюксом, диспепсией, запорами.

При выраженном беспокойстве детей раннего возраста и наличии патологических симптомов тревоги (лихорадка, наличие плоской весовой кривой, рвота с примесью крови, кровь в кале, изменения со стороны общего анализа крови в виде анемии, лейкоцитоза, ускорения СОЭ, болезненность при пальпации живота или пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, отсутствие самостоятельного стула) врач-педиатр должен назначить дополнительный спектр лабораторных и инструментальных исследований с целью исключения других заболеваний пищеварительного тракта или острой хирургической патологии.

Кишечные колики могут появляться в любой период жизни грудного ребенка. Если колика возникает в возрасте 3–4 недель, скорее всего, она является проявлением функциональных нарушений ЖКТ.

Диагностика. К диагностическим критериям младенческих коликов относят:

- пароксизмальное двигательное возбуждение, беспокойство, крик, появляющиеся и прекращающиеся внезапно, без какой-либо очевидной причины, чаще в вечернее время, чередующиеся со светлыми промежутками;
- продолжительность 3 часа в день и более, по крайней мере, 3 дня в неделю в течение одной недели;
- симптоматика ослабевает к 6 неделям жизни, практически исчезает — к 4 месяцам;
- отсутствует потеря массы тела, весовые прибавки соответствуют возрасту;
- отсутствуют другие патологические симптомы.

Лечение. Лечение пациентов с младенческими коликами начинается с проведения разъ-

яснительной и психотерапевтической работы с родителями. Необходимо ликвидировать (при их наличии) выявленные дефекты вскармливания младенца. При естественном вскармливании ребенка рекомендуется исключить из рациона матери продукты — источники облигатных аллергенов и продукты, способствующие повышенному газообразованию. Целесообразно назначить дробное питание (каждые 2–3 часа). Высокоэффективным компонентом лечения является выкладывание ребенка на живот и массаж живота.

Особая роль в ликвидации младенческих колик отводится выполнению рекомендаций по вскармливанию детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании. Диетотерапия при этом должна способствовать улучшению перистальтики кишечника и росту нормальной микрофлоры, при необходимости — уменьшить нагрузку лактозой. Для профилактики и купирования младенческих колик у детей компания «Нестле» разработала молочную смесь NAN «Комфорт», обеспечивающую тройную защиту. Уникальные живые бактерии *L_Rcomfortis* (*Lactobacillus reuteri*) обладают доказанным эффектом устранения колик [11]. Они нормализуют микрофлору кишечника, увеличивая популяцию лактобацилл, подавляют патогенные микроорганизмы, усиливают барьерные функции кишечной стенки и тем самым улучшают моторику кишечника. *L_Rcomfortis* (*Lactobacillus reuteri*) выделены из грудного молока и являются естественными представителями микрофлоры кишечника здорового ребенка. Сниженное содержание лактозы в NAN «Комфорт» (2,69 г/100 мл) способствует уменьшению частоты болей в животе, так как у части новорожденных детей имеется транзиторный дефицит лактазы, способствующий развитию повышенного газообразования. В связи с тем, что одной из причин развития младенческих колик может быть повышенная чувствительность к белкам коровьего молока, в состав смеси NAN «Комфорт» включен умеренно гидролизированный сывороточный белок OPTIPRO^{HA}. Смесь назначается в полном объеме до ликвидации функционального расстройства пищеварения. В последующем можно назначать смеси для здоровых детей.

При неэффективности вышеперечисленных мероприятий назначается медикаментозная терапия (энтеросорбенты, спазмолитические препараты) коротким курсом до 5–7 дней.

Функциональный запор — это нарушение дефекации, которое проявляется в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой и (или) в систематическом недостаточном опорожнении кишечника.

В настоящее время не установлено физиологической нормы частоты стула у здоровых

детей. Частота стула у детей, находящихся на грудном вскармливании, составляет от 1 до 7 раз в сутки, а для детей на искусственном вскармливании стул должен быть не менее 1 раза в сутки. В период введения прикорма (4–6 месяцев) стул должен быть не менее 2 раз в сутки [12].

Распространенность. Запоры выявляются у 20–35 % детей первого года жизни, причем функциональный характер его отмечается у 10 % новорожденных и 90 % детей первого года жизни. По данным А. Leung и соавт., по поводу запоров к врачу-педиатру обращаются 5–10 % родителей [13], в то же время G. Iacono и соавт. считают, что к гастроэнтерологу обращаются 17,6 % родителей детей, страдающих данным нарушением [14, 15]. Дебют функциональных запоров у 40 % детей возникает на первом году жизни.

Предрасполагающие факторы. Частыми причинами запоров у детей первого года жизни являются недоношенность и сопутствующая ей функциональная незрелость, перинатальное поражение головного мозга, отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ.

Факторами риска развития функциональных запоров у детей раннего возраста являются: нерациональное питание кормящей матери и ребенка, быстрый переход на искусственное вскармливание, быстрый переход с одной молочной смеси на другую, недостаточный питьевой режим, вскармливание детей молочной смесью с высоким содержанием железа, непереносимость белка коровьего молока.

Частой причиной запоров у детей первого года жизни могут быть дисбактериоз кишечника, рахит, сидеропения и др.

Диагностические критерии. В 2006 г. в рамках III Римских критериев были разработаны диагностические признаки функциональных запоров, согласно которым диагноз выставляется при наличии 2 и более нижеуказанных симптомов, регистрируемых в течение одного месяца:

- две дефекации в неделю или менее;
- один или более эпизодов в неделю недержания кала или каломазания у ребенка, приобретшего навыка туалета;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс по проекции толстой кишки после дефекации;
- большой диаметр каловых масс в анамнезе;
- изменение характера и консистенции кала (плотный, комочками или значительного диаметра);
- симптомы отмечаются не реже 1 раза в неделю в течение 2 месяцев до установления диагноза при условии наблюдения за больным не менее 6 месяцев.

Отсутствие четко очерченной границы между функциональными нарушениями и па-

тологическими состояниями, а также наличие отдаленных последствий (хронические воспалительные гастроэнтерологические заболевания, хронические запоры, аллергические заболевания, расстройства сна, нарушения в психоэмоциональной сфере и пр.) диктуют необходимость внимательного подхода к диагностике и терапии данных состояний.

Педиатру следует помнить и о симптомах тревоги, появление которых в сочетании с запорами указывает на возможное формирование органической патологии толстой кишки: немотивированная потеря массы тела, подъемы температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, гепатомегалия, спленомегалия, появление крови в кале, изменения в клиническом анализе крови (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ), изменения в биохимическом анализе крови.

Лечение. Лечение функционального запора у детей раннего возраста осуществляется по определенному алгоритму:

- обучение ребенка и родителей;
- проведение коррекции питания и питьевого режима;
- устранение с помощью медикаментозных средств имеющегося копростаз;
- при необходимости — длительное (в течение нескольких лет) непрерывное медикаментозное лечение запора и подбор поддерживающей терапии.

При лечении запоров важное место занимает разъяснительная беседа с родителями, которым необходимо объяснить, что чаще всего у детей младшего возраста запоры связаны с невозможностью скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна или с «боязнью горшка». Не менее важно соблюдение режима дефекации: необходимо высаживать ребенка (детей старше года) на горшок строго в одно и то же время на 5–10 минут, но не более 30 (даже если у него нет позыва на дефекацию). Наиболее физиологичной является дефекация в утренние часы после завтрака.

Важную роль в лечении запоров играет активный образ жизни ребенка. В ежедневную зарядку необходимо включать комплекс упражнений, направленных на нормализацию работы толстого кишечника. Всем детям рекомендуется также проведение массажа передней брюшной стенки по часовой стрелке.

Лечение запора у ребенка грудного возраста обычно включает дополнительное выпаивание водой, коррекцию питания (после оценки достаточности питания методом контрольного вскармливания). После введения густого прикорма ребенку необходима дополнительно кипяченая вода в объеме до 100 мл/сут.

Следующий этап предполагает коррекцию пищевого рациона. При естественном вскарм-

ливании обязательным условием является сохранение грудного вскармливания. При этом в рацион матери следует более широко включать продукты, обладающие послабляющим действием за счет высокого содержания пищевых волокон (овощи, фрукты, хлеб грубого помола, крупы); исключить из рациона продукты, снижающие моторную функцию толстого кишечника (крепкий чай, какао, слизистые супы, кисели). При наличии у ребенка гастроинтестинальной формы пищевой аллергии из рациона матери следует исключить продукты с высоким аллергизирующим потенциалом, особенно цельное коровье молоко.

Если ребенок находится на смешанном или искусственном вскармливании, то необходимо подобрать оптимальную адаптированную смесь, которая будет максимально приближена по составу к грудному молоку. Для профилактики и лечения запоров предпочтение следует отдавать смесям, содержащим пищевые волокна («Беллакт» АР, «Нутрилон» «Антирефлюкс», «Фрисовом»), пребиотики (лактозу) (Сэмпер Бифидус) или адаптированные кисломолочные смеси (NAN кисломолочный). Данные смеси способствуют образованию рыхлого хмуса, повышают вязкость и объем каловых масс, улучшают перистальтику и рост нормальной микрофлоры кишечника.

Уникальной по своему составу является молочная смесь NAN «Комфорт», широко используемая для профилактики и лечения функциональных запоров у детей первого года жизни. Умеренно гидролизированный сывороточный белок *OPTIPRO^{HA}* не только улучшает пищеварение, но и снижает вероятность развития интестинальной формы пищевой аллергии, клиническими проявлениями которой могут быть и функциональные запоры. Живые бактерии *L_RComfortis (Lactobacillus reuteri)*, являющиеся естественными представителями микрофлоры кишечника здорового ребенка, доказанно улучшают моторику кишечника младенца и предотвращают развитие запоров.

Следует отметить, что детям первого года жизни, страдающим запорами, введение прикорма лучше начинать с овощных пюре.

При неэффективности немедикаментозных методов терапии возможно назначение медикаментозных средств, в числе которых препараты пищевых волокон, разные группы слабительных, некоторые пробиотики, регуляторы моторики толстой кишки и ряд дополнительных средств. Медикаментозная терапия должна рассматриваться как вспомогательный, а не основной компонент терапевтических мероприятий при функциональных запорах у детей. Наиболее широкое распространение у детей раннего возраста получили лактулоза, относя-

шаяся к классу олигосахаридов, и форлак, содержащий полиэтиленгликоль [16, 17].

При отсутствии эффекта от проводимых мероприятий необходимо исключать хронические запоры.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Drossman, D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company / D. A. Drossman. — Boston-NewYork-Toronto-London, 1994. — P. 370.
2. Богданова, Н. М. Нарушения пищеварения у детей раннего возраста: возможности коррекции продуктами функционального питания / Н. М. Богданова // Лечащий врач. — 2013. — № 6. — С. 38–42.
3. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста: роль диетотерапии / В. А. Скворцова [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 66–69.
4. Мельник, В. М. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС, проблемы коррекции / В. М. Мельник, Т. А. Бабанова // Вопросы детской диетологии. — 2006. — Т. 46, № 1. — С. 13–15.
5. Сорвачева, Т. Н. Функциональные нарушения ЖКТ у грудных детей: методы коррекции / Т. Н. Сорвачева, В. В. Пашкевич // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 40–46.
6. Срыгивание у детей: тенденции ведения и современные смеси / О. К. Нетребенко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 71–74.
7. Кешишян, Е. С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / Е. С. Кешишян, Е. К. Бердникова // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 1397–2000.
8. Weydert, J. A. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain / J. A. Weydert, T. M. Ball, M. F. Davis // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111(1). — P. 1–11.
9. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months / A. Lucas [et al.] // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1477–1481.
10. Самсыгина, Г. А. Кишечная колика у детей / Г. А. Самсыгина. — М., 2000. — 27 с.
11. The effect of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio [et al.] // J. Pediatr. — 2008. — № 152. — P. 801–806.
12. Аминова, А. И. Запоры у детей раннего возраста: пути решения проблемы с позиций доказательной медицины / А. И. Аминова, С. И. Эрлес // Фарматека. — 2013. — № 14. — С. 28–33.
13. Leung, A. Constipation in children / A. Leung, P. Chan, H. Cho // Am Fam. Phys. — 1996. — № 54. — P. 611–618.
14. Gastrointestinal symptoms in infancy: a prospective population-based study / G. Iacono [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2005. — № 6. — P. 432–438.
15. Детская гастроэнтерология / Под ред. Н. П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
16. Урсова, Н. И. Функциональные запоры у детей раннего возраста и проблемы их радикального лечения / Н. И. Урсова // Лечащий врач. — 2010. — № 6. — С. 16–20.
17. Хмелевская, И. Г. Питание здорового и больного ребенка / И. Г. Хмелевская, М. М. Гурова. — Курск: КГМУ, 2013. — 132 с.

Поступила 15.07.2014

УДК 616–055.1

КЛЮЧЕВЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ (сообщение I)

К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: установить ключевые детерминанты, определяющие состояние здоровья мужского населения.

Материалы. Публикации, содержащие информацию о ключевых факторах, влияющих на здоровье мужчин.

Методы. Проводился анализ, обработка и классификация полученных данных.

Результаты и обсуждение. В статье определены и систематизированы факторы, которые могут оказать влияние на здоровье мужского населения, определена степень модифицируемости данных факторов и возможности дальнейшего практического применения полученной информации.

Заключение. Большинство факторов, определенных в статье, являются модифицируемыми. Их коррекция путем обучения, изменения законодательства или другими научно-обоснованными методами может улучшить состояние здоровья мужского населения.

Ключевые слова: мужское здоровье, детерминанты мужского здоровья, продвижение здоровья.

THE KEY DETERMINANTS OF MEN'S HEALTH (message I)

K. M. Semutenko, I. A. Chesnyk, T. M. Sharshakova

Gomel State Medical University

Objective: to determine the key determinants of health status of the male population.

Material. Publications containing information about the key factors influencing the men's health.

Methods. Analysis, processing and classification of the data.

Results and discussion. The article determines and systematizes factors that may affect the health of the male population, assesses the degree of modifiability of these factors and the possibility of further practical application of the received information.

Conclusion. Most of the factors detected in the article are modifiable. Their correction with the help of training, changes in laws or other evidence-based methods can improve the health of the male population.

Key words: men's health, determinants of men's health, health promotion.

Введение

По сравнению с женщинами мужчины в Республике Беларусь в целом обладают более высоким социальным и экономическим статусом, однако они чаще подвержены риску серьезных хронических заболеваний и смерти во всех возрастных категориях и по всем основным причинам смерти. Мужчины в Беларуси умирают на 11 лет раньше женщин (2012 г.), и этот показатель выше не только европейского и американского, но превосходит таковой в России и Украине [1]. По всем ведущим причинам смертности (кроме болезни Альцгеймера) и в каждой возрастной группе у мужчин более высокие показатели смертности, чем у женщин. И эта тенденция прослеживается по всему миру. Например, показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в США среди мужчин почти в 2 раза выше, чем среди женщин, а от онкологических заболеваний – в 1,5 раза выше. В Республике Беларусь онкологическая заболеваемость мужчин начинает превышать таковую у женщин только с 55–59 лет [2]. Мужчины также чаще, чем женщины страдают тяжелыми хроническими заболеваниями и начинают болеть ими в более раннем возрасте. Например, в возрастной категории до 65 лет приблизительно трое из четырех умерших от инфаркта миокарда — это мужчины.

Международные статистические данные также говорят о том, что в течение жизни у мужчин чаще, чем у женщин выявляются признаки психических расстройств. Асоциальное поведение, нарциссизм, навязчивые состояния, паранойяльные и шизоидные расстройства намного чаще встречаются у мужчин. Алкоголизм, наркомания, игромания также более часто имеют место среди мужчин, равно как и самые распространенные сексуальные расстройства — эксгибиционизм, педофилия и вуайе-

ризм. Согласно данным клинических исследований, мужчины подвержены большему риску развития шизофрении, и у них раньше наступают обострения, реже достигается полная ремиссия, болезнь протекает тяжелее и прогноз хуже [3]. Мальчики также в большей степени, чем девочки подвержены риску развития проблем с психическим здоровьем, диагностированным в младенчестве, детстве и подростковом возрасте. Сюда относятся недостаток внимания/гиперактивность, расстройства поведения, заикание и аутизм.

Несмотря на то, что гендерная медицина в настоящее время получает все большее распространение, основное внимание все же уделяется проблемам женского здоровья. Полоспецифические аспекты медицинской помощи мужчинам стали изучаться у нас в стране совсем недавно. Помимо того, что у мужчин и женщин существуют различные потребности в медицинской помощи (связанные с репродуктивной функцией), у них разнятся риски развития специфических заболеваний и расстройств и отличается восприятие собственного здоровья [4]. Система здравоохранения должна учитывать эти различия, а также биологические, психологические, социальные, экономические и поведенческие факторы, которые влияют на здоровье мужчин и женщин.

Анализ ключевых детерминант, определяющих состояние здоровья мужчин

В статье рассматриваются факторы, оказывающие влияние на здоровье мужчин, проводится определение и обсуждение основных из них (таблица 1). Эти факторы обобщены по четырем категориям: поведение мужчин; их представление о собственном здоровье и выражение эмоций; факторы, которые влияют на поведение мужчин и их отношение к здоровью; медицинское обслуживание [5].

Таблица 1 — Основные факторы, определяющие состояние здоровья мужчин.

<i>Поведение мужчин</i>	
1.	Отношение к здоровому образу жизни
2.	Рискованное поведение
3.	Физическое насилие
4.	Социальная поддержка
5.	Поведенческий ответ на стресс
6.	Обращаемость за медицинской помощью
<i>Представление о собственном здоровье и выражение эмоций</i>	
7.	Самооценка состояния собственного здоровья
8.	Осознание подверженности риску
9.	Конституция
10.	Самоконтроль
11.	Готовность изменить нездоровое поведение
12.	Маскулинность
13.	Выражение эмоций
<i>Факторы, которые влияют на поведение мужчин и их отношение к здоровью</i>	
14.	Биология и генетика
15.	Психофизиология

Окончание таблицы 1

16.	Этническая принадлежность
17.	Социально-экономический статус
18.	Возраст
19.	Семейное положение
20.	Профессиональные вредности
21.	Безработица
22.	Лишение свободы
23.	Общественное мнение о мужественности и социальное воздействие на мужчин
24.	Средства массовой информации и реклама
25.	Медицинские знания
<i>Медицинское обслуживание</i>	
26.	Стоимость медицинских услуг
27.	Доступность медицинской помощи
28.	Влияние системы здравоохранения и научной методологии
29.	Взаимодействие «врач-пациент»
30.	Гендерные ошибки врачей

Поведение мужчин

Поведение мужчин является серьезным фактором, определяющим повышенные показатели смертности и случаи преждевременной смерти. Приблизительно половину всех случаев смерти мужчин (по данным исследований, проводившихся в США) можно предотвратить путем изменения индивидуального поведения [6]. Результаты последних крупных исследований, статистические данные и мета-анализы показали, что мужчины и мальчики гораздо чаще избирают стратегии поведения, которые повышают риск заболеваний, травм и смерти. В этом разделе объединены данные о шести аспектах мужского поведения: отношение к здоровому образу жизни, рискованное поведение, физическое насилие, социальная поддержка, поведенческий ответ на стресс, обращаемость за медицинской помощью.

Отношение к здоровому образу жизни

В целом мужчины ведут менее здоровый образ жизни, чем женщины, они намного реже занимаются оздоровлением [6]. При этом данное гендерное различие имеет место во всех расовых, этнических и возрастных группах [7]. Например, мужчины намного чаще имеют избыточный вес, чем женщины, у них менее здоровые гастрономические предпочтения. Мужчины употребляют в пищу больше мяса, жиров и соли и меньше — клетчатки, фруктов и овощей. Они реже занимаются самообследованием; у них более высокие показатели уровня холестерина и артериального давления, причем мужчины меньше озабочены снижением этих показателей; они реже пользуются защитой от солнца, ремнями безопасности; реже применяют лекарственные препараты, витамины и пищевые добавки. Кроме того, мужчины меньше и хуже спят, хуже соблюдают постельный режим при заболеваниях.

Рискованное поведение

Мужчины и мальчики еще более усугубляют риски, связанные с нездоровым образом жизни, тем, что допускают рискованное поведение. По сравнению с женщинами они чаще употребляют алкоголь и наркотические вещества, больше курят. Взрослые мужчины и юношеские подростки чаще допускают беспечное и рискованное вождение, нарушение правил дорожного движения, а также чаще садятся за руль в нетрезвом состоянии, чем женщины и девушки-подростки. У мужчин больше половых партнеров, чем у женщин. Кроме того, они чаще занимаются деятельностью, связанной с более высоким риском, например, опасными видами спорта, экстремальным отдыхом, контактными единоборствами и т. д. Мужчины чаще женщин совершают криминальные действия [8].

Подобное рискованное поведение вредит не только их собственному здоровью, но и здоровью других мужчин, женщин и детей. Например, по данным страховых компаний, мужчины совершают дорожно-транспортные происшествия приблизительно в 8 раз чаще, чем женщины. Рискованное поведение мужчин в половой сфере в значительной степени влияет на распространение инфекций, передающихся половым путем, которые оказывают серьезное деструктивное влияние на жизнь и здоровье всей популяции.

Физическое насилие

Существует много данных, свидетельствующих о том, что мужчины и мальчики чаще, чем женщины и девушки становятся жертвами физического насилия. Около 50 % мужчин получили удары или были избиты лицом, которое в большинстве случаев являлось другим мужчиной [9]. Жестокое обращение с лицами в возрасте от 12 до 19 лет на 50 % чаще отмечается по отношению к мальчикам, чем к девочкам [10]. Например, в США среди студентов вузов

мужчины в 2 раза чаще, чем женщины, получают травмы в результате драк [11]. Среди подростков более чем 1 из 10 (12 %) сообщает о хотя бы раз применявшемся к нему физическом насилии. Хотя женщины в 2 раза чаще, чем мужчины подвергаются сексуальному насилию [12]. Смерть от суицида и убийства входит в десятку ведущих причин смерти в большинстве стран мира; частота же суицидов от 4 до 12 раз выше среди мужчин, чем среди женщин.

Социальная поддержка

Результаты исследований показывают, что у мужчин намного меньше социальных связей, чем у женщин. Мужчины и мальчики реже имеют близких друзей и меньше кому-либо доверяют, особенно если не считать супруги [6]. Ограниченные социальные связи уменьшают уровень их социальной адаптации. В моменты стресса, например, мужчины получают меньшую социальную поддержку, чем женщины. Среди подростков чаще юношам, чем девушкам не к кому обратиться за поддержкой во время стрессов, потрясений и депрессии [13]. Более того, существуют доказательства того, что недостаток социальной поддержки является фактором риска смертности — особенно для мужчин. У мужчин с очень низким уровнем социальной поддержки вероятность преждевременной смерти в 2–3 раза выше, чем у мужчин с очень высоким уровнем социальной поддержки, даже с учетом контроля за собственным состоянием здоровья и других сопутствующих факторов. Социальная изоляция мужчин значительно снижает их шанс на выживание после перенесенных инфаркта, рака и инсульта. Мужчины с более высоким уровнем социальной поддержки чаще более внимательно относятся к своему здоровью, они легче переходят к здоровому образу жизни и более подвержены лечению.

Поведенческий ответ на стресс

У мужчин более выражен патологический ответ на стресс, чем у женщин [14]. Они чаще, чем женщины используют неконтактные стратегии поведения, такие как отрицание, раздражение, злоупотребление алкоголем, реже применяют здоровые стратегии поведения и признают, что они нуждаются в помощи [15]. Вместо этого мужчины могут не замечать свои физические и эмоциональные расстройства или пытаться скрывать свои заболевания или недомогания. Среди людей с депрессией мужчины чаще, чем женщины надеются только на себя, отвергают общество и пытаются убедить себя, что депрессии у них нет. Такие поведенческие ответы приводят к неблагоприятным исходам, связанным со стрессовыми расстройствами. Например, мальчики тяжелее переносят смерть одного из родителей, а мужчины более негативно, чем женщины реагируют на смерть супруги, при этом у них повышается риск суицида.

Обращаемость за медицинской помощью

Эпидемиологические данные говорят о том, что мужчины реже, чем женщины обращаются за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические организации здравоохранения, к врачам-специалистам за обследованиями и за стационарной помощью [16]. В некоторых возрастных группах показатели обращаемости мужчин и женщин за медицинской помощью отличаются в несколько раз. Подобные половые различия в обращаемости за медицинской помощью сохраняются даже при исключении из статистики обращаемости женщин за медицинской помощью при беременности и при полостных заболеваниях [17]. Более того, во время беременности жены мужчины еще реже посещают врача. Эти различия также актуальны и для обращаемости за психиатрической помощью. Как уже отмечалось ранее, у мужчин чаще, чем у женщин имеются симптомы психических заболеваний. Но, несмотря на повышенный риск, из 3-х человек, обратившихся за психологической помощью, только один — мужчина [18].

Хотя гендерные различия в обращаемости за медицинской помощью начинают исчезать при наличии серьезных заболеваний [17], доказано, что мужчины в целом менее склонны обращаться за помощью, когда они в ней нуждаются. Один из 4-х мужчин заявляет, что он будет ждать до последнего, прежде чем проконсультироваться с врачом, если почувствует недомогание или боль или будет обеспокоен состоянием своего здоровья [19]. Кроме того, среди пациентов с проблемами со здоровьем мужчины значительно реже, чем женщины посещают врача вне зависимости от их дохода или социального статуса. Позднее обращение за медицинской помощью усугубляют последствия заболевания для мужского здоровья, тогда как ранняя диагностика часто является определяющим фактором в предотвращении болезни и смерти.

Представления о собственном здоровье и выражение эмоций

Отношение к собственному здоровью и мнение о нем могут оказывать серьезное влияние как на само здоровье человека, так и на здоровый образ жизни. В целом мужчины относятся к своему здоровью хуже, чем женщины, что оказывает влияние и на качество их жизни и на ее продолжительность. В этом разделе будут обсуждаться следующие показатели отношения к собственному здоровью: самооценка состояния собственного здоровья, осознание подверженности риску, конституция, самоконтроль, готовность изменить нездоровое поведение, маскулинность. Также оценивается связь между выражением эмоций и мужским здоровьем [5].

Самооценка состояния собственного здоровья

Несмотря на повышенный риск смерти и серьезные хронические заболевания, абсолют-

ное большинство мужчин как у нас в стране, так и в мире считают свое состояние здоровья «отличным» или «очень хорошим» и оценивают его выше, чем женщины [5]. Они реже, чем женщины жалуются на симптомы физических или психических заболеваний. Относительное нежелание мужчин обращаться за психиатрической помощью часто является причиной того, что на момент обращения к врачам у них чаще встречаются более серьезные психиатрические заболевания. Предполагается, что признание наличия у себя симптомов заболевания и образ жизни являются достоверными факторами риска для мужского здоровья, но это не всегда так. Мужчины, когда они больны, реже, чем женщины отмечают у себя симптомы заболевания. И хотя физиологический ответ на стрессовую ситуацию у них более выражен, чем у женщин, но мужчины проявляют меньшее беспокойство по этому поводу. Случаи самодиагностики артериальной гипертензии среди мужчин встречаются реже, чем среди женщин. Люди, которые считают себя здоровыми, несмотря на болезнь, и которые замалчивают или недооценивают симптомы или рискованное поведение, намного реже обращаются за медицинской помощью, соответственно, у них меньше шансов на получение своевременной консультации, диагностики и лечения.

Осознание подверженности риску

Мужчины реже, чем женщины осознают свою подверженность риску заболевания, получения травм и возникновения различных проблем со здоровьем. Несмотря на то, что у них более высок риск развития наркомании или алкоголизма, мужчины всех возрастов в значительной степени недооценивают риск, связанный с курением, употреблением алкоголя и наркотических веществ.

Но вместе с тем, как показывают исследования, они менее подвержены риску развития у них рака кожи, чем женщины и чаще недооценивают риск, связанный с пребыванием на солнце. Около трех из четырех мужчин утверждают, что они не волнуются по поводу возможности заразиться СПИДом или ИППП, даже когда по своей половой активности подвергаются высокому риску [5]. Также мужчины чаще, чем женщины недооценивают риски, связанные с участием в физически опасных действиях, в том числе с опасным вождением транспорта.

Конституция

Восприятие мужчинами собственного тела и массы тела влияет на их физическое и психическое здоровье. Ученые, изучающие расстройства питания, в основном оценивают желание похудеть, которое наиболее распространено среди женщин [20]. И только недавно они начали изучать влияние на здоровье желания быть физически крупным, которое в большин-

стве случаев имеет место среди мужчин. В многочисленной, рандомизированной выборке McCreary и Sadava установлено, что один из четырех мужчин с нормальным весом считает, что у него недостаток массы тела, а около половины мужчин с избыточной массой тела полагают, что у них нормальный вес. Мальчики с сильным желанием стать «крупнее» имеют заниженную самооценку, и у них чаще развиваются симптомы депрессии, чем у других детей [21]. Было установлено, что желание выглядеть мускулистым в некоторых случаях сопровождается психологической нагрузкой, нарушением социального функционирования и злоупотреблением различными препаратами, включая неконтролируемое применение анаболических стероидов.

Самоконтроль

Мужчины меньше, чем женщины верят в то, что они могут влиять на состояние своего здоровья в будущем или что их состояние здоровья может зависеть от их поведения. Несмотря на недостаточную изученность этого вопроса, в некоторых исследованиях было установлено, что восприятие здоровья как внутреннего контролируемого фактора, а не как удачи или случайности сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистой патологии. Также подобная зависимость отмечалась для таких стратегий поведения, как отказ от курения, культура употребления алкогольных напитков, использование ремней безопасности в транспорте, контроль массы тела, соблюдение здоровой диеты, ежемесячное самообследование яичек и в целом здоровый образ жизни [5].

Готовность изменить нездоровое поведение

Во многих исследованиях изучалась готовность людей изменить нездоровое поведение и были определены отдельные стадии, через которые проходят люди на пути к здоровому образу жизни. При гендерном анализе результатов этих исследований было установлено, что женщины чаще, чем мужчины задумываются над отказом от вредных привычек или уже ведут здоровый образ жизни [22]. А мужчины чаще, чем женщины не рассматривают возможность отказа от вредных привычек, отказываются осознавать их вред для здоровья, и как следствие, мужчины реже ведут здоровый образ жизни.

Маскулинность

Мужской пол сам по себе тесно связан с риском для здоровья [5]. Мужчины и подростки мужского пола, которые придерживаются традиционных или стереотипных взглядов на маскулинность, имеют больше рисков для здоровья, чем их сверстники, придерживающиеся менее радикальных взглядов. В исследованиях подобные традиционные взгляды были прямо связаны с вредными привычками (включая курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркоти-

ческих веществ), а также имели обратную связь с безопасным поведением, соблюдением диеты, режимом сна и отдыха и сексуальным поведением [3]. Также традиционные взгляды были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых реакций на стрессовые ситуации; более высоким уровнем тревожности, депрессии, психологического стресса, копинг-стратегий с нарушением адаптации и с более высоким риском смерти [5]. Кроме того было выявлено, что традиционные взгляды на мужскую зрелость являются одним из факторов, способствующих развитию рискованного поведения у подростков мужского пола. Мужчины, придерживающиеся традиционных взглядов на проявления маскулинности, реже, чем остальные мужчины обращаются за посторонней помощью, когда в ней нуждаются, и реже пользуются услугами здравоохранения. Аналогично, при проведении исследований среди мужчин с патологией сердечно-сосудистой системы мужчины с традиционными взглядами хуже следовали рекомендациям врачей и реже переходили к здоровому образу жизни после выписки из стационара, чем их ровесники с менее радикальными взглядами на маскулинность.

Однако несмотря на то, что в целом традиционная маскулинность связана с повышенным риском для здоровья, существуют определенные «мужские» характеристики, которые, как было выявлено, значительно повышают адаптацию мужчин (и даже женщин). К таким характеристикам относятся способность действовать независимо, быть напористым и решительным. Также было обнаружено, что подобные мужские характеристики помогают мужчинам справляться с онкологическими и хроническими заболеваниями.

Выражение эмоций

В целом женщины эмоционально более экспрессивны, чем мужчины, за исключением экспрессии злости, которую мужчины проявляют чаще [4]. Мужчины реже выражают страх или психологические переживания, чем женщины и намного реже плачут. Мужская неэкспрессивность оказывает как непосредственное, так и опосредованное влияние на здоровье мужчин. Было установлено, например, что раскрепощенное общение вызывает улучшение работы иммунной системы и здоровья в целом, но такое общение несвойственно мужчинам. Также они чаще женщин проявляют эмоциональную неэкспрессивность и чувствуют или проявляют враждебность, что связано с повышенным риском для здоровья — особенно в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, в свою очередь, являются основной причиной смертности мужчин.

Исследования также показали, что мужчины предпочитают не обсуждать болезненные ощущения или физическое недомогание. По

сравнению с женщинами они отмечают меньшую боль при аналогичных видах патологии, лучше переносят боль и у них выше порог болевой чувствительности. Несмотря на то, что гормоны могут играть определенную роль в возникновении болевых ощущений, исследования показали, что психосоциальные факторы, безусловно, вносят свой вклад [5]. Также было установлено, что мужчины высказывают меньше жалоб на здоровье врачу-женщине, чем врачу-мужчине. А нежелание признавать или сообщать о физических или эмоциональных проблемах может приводить к очень серьезным последствиям со стороны здоровья мужчины: влиять на желание обращаться за медицинской помощью, задерживать необходимые вмешательства, затруднять диагностику и срывать лечебный процесс.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Статистический обзор Национального статистического комитета Республики Беларусь за 2012 год // Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — 2013. — Режим доступа: <http://belstat.gov.by/homep/ru/indicators/population.php>. — Дата доступа: 19.03.2014.
2. Антюхова, С. И. Гендерные проблемы онкологии в Беларуси / С. И. Антюхова, В. В. Антипов, Н. Г. Шебеко // Медицинские новости. — 2013. — № 3. — С. 31–41.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). — 2000. — Washington, DC: Gomez, 2007.
4. Courtenay, W. H. A global perspective on the field of men's health / W. H. Courtenay // International Journal of Men's Health. — 2002. — Vol. 1, № 1. — P. 1–13.
5. Courtenay, W. H. Key Determinants of the Health and the Well-Being of Men and Boys / W. H. Courtenay // International Journal of Men's Health. — 2003. — Vol. 2, № 1. — P. 1–30.
6. Courtenay, W. H. Behavioral factors associated with disease, injury, and death among men: evidence and implications for prevention / W. H. Courtenay // The Journal of Men's Studies. — 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 81–142.
7. Courtenay, W. H. Gender and ethnic differences in health beliefs and behaviors / W. H. Courtenay, D. R. McCreary, J. R. Merighi // Journal of Health Psychology. — 2002. — Vol. 7, № 3. — P. 219–231.
8. Краснов, А. П. Статистика преступлений в качественной характеристике / А. П. Краснов. — М., 2003. — 56 с.
9. Department of Justice. Sourcebook of criminal justice statistics. — 2003. — № NCJ 208756. — Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
10. Department of Health and Human Services. Health, United States, 2000: With adolescent health chartbook (DHHS publication number 00-1232). Hyattsville, MD: U.S. Government Printing Office.
11. Youth Risk Behavior Surveillance / L. Kann [et al.] // United States Morbidity and Mortality Weekly Report. — 2008. — Vol. 47, № 3. — P. 1–97.
12. Dating violence against adolescent girls and associated substance use, unhealthy weight control, sexual risk behavior, pregnancy, and suicidality / J. G. Silverman [et al.] // Journal of the American Medical Association. — 2001. — Vol. 286, № 5. — P. 572–579.
13. Schoen, C. The health of adolescent boys: Commonwealth Fund survey findings / K. Davis, C. DesRoches, A. Shekhdar // New York: Commonwealth Fund. — 2002.
14. Gender, stress and health. Psychology builds a health world: Research and practice opportunities / A. L. Stanton [et al.] // Washington, DC: American Psychological Association. — 2003.
15. Kopp, M. S. Why do women suffer more and live longer? / M. S. Kopp, A. Skrabski, S. Szedmak // Psychosomatic Medicine. — 1998. — № 60. — P. 92–135.
16. Потапчик, Е. Г. Доступность медицинской помощи для населения (по материалам мониторинга экономических процессов в здравоохранении) / Е. Г. Потапчик, Е. В. Селезнева, С. В. Шишкин. — М.: Выш. шк. экономики, 2011. — 36 с.
17. Courtenay, W. H. Teaming up for the new men's health movement / W. H. Courtenay // Journal of Men's Studies. — 2000. — Vol. 8, № 3. — P. 387–392.

18. Ласый, Е. В. Гендерные различия психических расстройств, клинико-психопатологических характеристик и обращаемости за помощью лиц, предпринявших парасуицид / Е. В. Ласый, О. И. Паровая // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — 2011. — № 3 (05). — С. 4–21.
19. Sandman, D. Out of touch: American men and the health care system / D. Sandman, E. Simantov, C. An // New York: Commonwealth Fund. — 2000.
20. McCreary, D. R. An exploration of the drive for muscularity in adolescent boys and girls / D. R. McCreary, D. K. Sasse // Journal of American College Health. — 2000. — № 48. — P. 297–304.
21. McCreary, D. R. Gender differences in relationships among perceived attractiveness, life satisfaction, and health in adults as a function of Body Mass Index and perceived weight / D. R. McCreary, S. W. Sadava // Psychology of Men and Masculinity. — 2001. — № 2. — P. 108–116.
22. Sun protection behaviors and stages of change for the primary prevention of skin cancers among beachgoers in Southeastern New England / M. A. Weinstock [et al.] // Annals of Behavioral Medicine. — 2000. — Vol. 22, № 4. — P. 286–293.
23. Rosano, G. M. Oestrogens and the heart / G. M. Rosano, G. Panina // Therapie. — 2000. — Vol. 54, № 3. — P. 381–385.
24. Характеристика лиц, содержащихся в исправительных колониях для взрослых по состоянию на 2012 год // Федеральная служба исполнения наказаний Российской Федерации [Электронный ресурс]. — 2013. — Режим доступа: <http://fsin.su/structure/inspector/iao/statistika/Xar-ka%20lic%20sodergahixsya%20v%20IK/>. — Дата доступа: 19.03.2014.

Поступила 23.10.2014

УДК 576.3:612.017.1]:616-006

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ФОРМИРОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА (обзор литературы)

А. И. Козлова, Е. В. Воропаев, А. И. Конопля

Гомельский государственный медицинский университет
Курский государственный медицинский университет, Россия

В настоящее время дендритные клетки считаются главными «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками. Они играют ведущую роль в запуске адаптивного иммунного ответа и его интеграции с врожденным иммунитетом. Эти свойства ДК определили значительный интерес к возможности их использования в качестве основы для создания противоопухолевых вакцин. Результаты исследований свидетельствуют о специфическом усилении противоопухолевой активности лимфоцитов по отношению к тем видам опухолей, к которым проводилась ДК-иммунизация.

Ключевые слова: дендритные клетки, антигенпрезентирующие клетки, опухольассоциированные антигены, ДК-вакцинация.

THE ROLE OF DENDRITIC CELLS IN FORMATION OF ANTITUMORAL IMMUNITY (literature review)

A. I. Kozlova, E. V. Voropayev, A. I. Konoplya

Gomel State Medical University
Kursk State Medical University, Russia

At present, dendritic cells are thought to be the main «professional» antigenpresenting cells. They play the leading role in the triggering of the adaptive immune response and its integration with inborn immunity. These properties of dendritic cells determine significant interest for their possible use as a base for making antitumoral vaccines. The results of the study testify about the amplification of the lymphocytes antitumoral activity in relation to the types of tumors against which DC-vaccination was carried out.

Key words: dendritic cells, antigenpresenting cells, tumor-associated antigens, DC-vaccination.

В начале 1960-х годов стало понятным, что макрофаги не являются единственным типом антигенпрезентирующих клеток (АПК). В 1973 г. Р. Стайнман (R. M. Steinman) и З. Кон (Z. A. Cohn) описали «древовидные клетки» в периферических лимфоидных органах мыши и назвали их дендритными (от греч. *dendron* — дерево). В настоящее время дендритные клетки (ДК) считаются главными «профессиональными» АПК, которые играют ведущую роль в запуске адаптивного иммунного ответа и его интеграции с врожденным иммунитетом (нобелевская пре-

мия по физиологии и медицине за 2011 г. «за открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета»). Осуществляемый ДК процесс презентации антигенов Т-лимфоцитам в рамках формирования межклеточного иммунного синапса на уровне межклеточных взаимодействий является неотъемлемым звеном в формировании антиген-специфического Т-клеточного иммунитета, направленного на элиминацию как патоген-инфицированных, так и опухолевых клеток. Кроме того, ДК обладают способностью направлять развитие иммунного

ответа и способствовать поляризации Th (Т хелперов) на Th1, Th2 и Th17 [1]. Эти свойства ДК определяют все возрастающий интерес к возможности их использования для избирательной активации специфического иммунного ответа при различной патологии, особенно для создания ДК-вакцин в терапии онкозаболеваний [2].

ДК в незрелом состоянии присутствуют в очень небольшом количестве во всех тканях организма. Их основная функция — это мониторинг внутренней среды организма и распознавание «сигналов опасности» (провоспалительных цитокинов, продуктов повреждения тканей и микробных «патоген-ассоциированных паттернов»). В незрелом состоянии ДК способны очень «профессионально» захватывать и поглощать антигены путем фагоцитоза, макропиноцитоза или эндоцитоза с участием рецепторов: Fc-R, интегринов, С-лектиновых рецепторов и рецепторов «для мусора» (scavenger рецепторов) [1, 3]. После распознавания антигена они мигрируют в периферические лимфоидные органы, где завершается их созревание и происходит презентация процессированных пептидов с участием молекул МНС I и II классов Т-лимфоцитам. Также ДК способны процессировать и презентовать липидные антигены с участием «неклассических» антиген-презентирующих молекул CD1d и полисахаридные антигены при помощи С-лектиновых рецепторов. Созревание ДК сопровождается существенными функциональными и морфологическими перестройками, такими как понижение способности к фагоцитозу, повышение уровня экспрессии костимулирующих и МНС молекул на поверхности клеток, активизация процесса антигенной презентации, усиление продукции цитокинов и хемокинов, что в целом способствует формированию более мощной и оптимизированной иммунной реакции [4].

Совокупность ДК представляет собой семейство клеточных популяций, обладающих различным онтогенезом, локализацией и фенотипом. Благодаря разнообразию экспрессируемых рецепторов и способности продуцировать различные цитокины каждая популяция ДК имеет собственную специализированную иммунную функцию, основанную на особенностях взаимодействия с Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками. В зависимости от целей ДК-вакцинации для создания вакцин могут быть использованы различные категории и популяции ДК.

ДК происходят из CD34⁺ костномозговых предшественников, обнаруживаются в крови и периферических лимфоидных тканях и могут быть классифицированы на две основные категории: плазмоцитоидные (лимфоидные) и миелоидные («классические») ДК [1, 2].

Миелоидные ДК представляют собой преобладающую фракцию ДК. Они определяются

в периферических лимфоидных органах и тканях, а также в крови. Миелоидные ДК дифференцируются на два основных подкласса в соответствии с поверхностными маркерами: BDCA-1 (CD1c⁺) и BDCA-3 (CD141⁺). Оба типа клеток могут эффективно осуществлять кросс-презентацию антигенов с участием МНС I и II классов, однако BDCA-3 (CD141⁺) клетки после стимуляции продуцируют большее количество IL-12, необходимого для индукции Th1 иммунного ответа и праймирования CD8⁺ лимфоцитов [4]. Уникальная способность CD1c⁺ ДК состоит в контроле дифференцировки мукозальных CD8⁺ Т-лимфоцитов в легких [5].

Плазмоцитоидные ДК обнаруживаются, главным образом, в крови и лимфоидных органах (тимус, костный мозг, селезенка, миндалины и лимфоузлы). Они играют заметную роль в индукции противовирусного иммунитета, так как продуцируют большое количество IFN I типа в ответ на распознавание специфического патогенассоциированного молекулярного паттерна (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) или стрессорных молекул «опасности» (danger-associated molecular patterns — DAMP) [6]. В целом антигенная презентация с участием плазмоцитоидных ДК протекает менее эффективно, чем у миелоидных ДК, однако многие авторы отмечают, что эти клетки работают «синергически», поддерживая друг друга для усиления эффекторной фазы адаптивного иммунного ответа, так что в будущем для ДК-вакцинации, скорее всего, будет использован «коктейль» из нагруженных антигеном плазмоцитоидных и миелоидных ДК [7].

В коже содержатся дополнительные разновидности миелоидных ДК: эпидермальные клетки Лангерганса и дермальные CD14⁺ ДК, различающиеся между собой по ряду фенотипических и функциональных признаков. Считается, что клетки Лангерганса благодаря своей способности продуцировать IL-15 в большей степени активируют Th1, чем CD14⁺ ДК; роль последних заключается в индукции Th2 и гуморального иммунного ответа. [8]. После поглощения и процессинга антигена клетки Лангерганса эффективно «праймируют» пептид-специфические эпитопы наивным CD8⁺ Т-лимфоцитам и индуцируют их дифференциацию в цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T-lymphocytes — CTL), наиболее эффективные в киллинге опухолевых клеток [9]. В кишечнике определяются также CD14⁺ ДК, которые способны прямо воздействовать на В-клетки или наивные CD4⁺ Т-лимфоциты, что способствует дифференцировке фолликулярных Th (T_{fh}) и косвенной активации В-лимфоцитов, при этом идет слабая дифференцировка CTL. Данный момент должен учитываться при создании

ДК-вакцины на основе кишечных ДК, которая будет в большей степени генерировать гуморальный иммунный ответ, чем клеточный [5].

ДК экспрессируют большое количество неклональных патоген-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRRs), необходимых для улавливания и трансмиссии «сигналов опасности» к эффекторам адаптивного иммунитета. PRR включают мембранные С-лектины, Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors — NLR), а также сенсорные молекулы для ДНК/РНК. Данные рецепторы позволяют ДК «взаимодействовать» с патогенами, апоптотическими/некротическими клетками и стрессорными молекулами, что используется в клинических исследованиях для создания более эффективных вакцин. Недавно описаны у ДК «инфламмосомы» — цитоплазматические макромолекулярные образования, которые служат платформой для активации каспазы-1 и играют очень важную роль в индукции «иммуногенной смерти опухолевых клеток» при участии ДК (Kroemer et al., 2013).

Кроме того, ДК способны спонтанно поглощать погибшие опухолевые клетки, процессировать опухолевые антигены и осуществлять их презентацию Т-лимфоцитам. Данный факт играет существенную роль для естественной эндогенной противоопухолевой иммунизации.

В настоящее время известно, что помимо способности ДК распознавать паттерны патогенности при реализации естественного иммунитета и значительно выраженной способности активировать Т-клетки они также обладают несколькими дополнительными механизмами, позволяющими представлять антиген в комплексе не только с молекулами МНС II класса, но и МНС I класса, что является ключевым моментом для мощной генерации CTL, способных инактивировать опухолевые клетки. Это так называемое перекрестное представление (cross-presentation), когда антигены, обычно представляемые молекулами МНС II класса, могут быть представлены также и молекулами МНС I класса, соответственно происходит индукция как CD4⁺, так и CD8⁺ лимфоцитов [10]. Формирование такого «двойного» иммунного синапса способствует мощной клональной экспансии и дифференциации эффекторных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти. Стоит обратить внимание, что в отличие других АПК ДК способны предоставлять антиген наивным лимфоцитам (то есть «праймировать» антиген).

Кроме активации Т-клеток ДК также способны стимулировать наивные В-лимфоциты и В-лимфоциты памяти, NK-клетки и NKT-клетки. Известно, что NK-клетки являются очень важными неспецифическими эффекторами проти-

воопухолевого иммунитета. ДК могут участвовать в активации NK-клеток (естественных киллеров) несколькими путями: 1) для плазматоидных ДК характерна продукция IFN I типа, необходимого для активации NK-клеток; 2) для миелоидных ДК характерна продукция интерлейкинов (IL-12, IL-15, IL-18), участвующих в стимуляции цитотоксичности, пролиферации и продукции ИНФ- \square NK-клетками; 3) запуск и усиление эффекторной активности NK-клеток через их взаимодействие с коstimулирующими молекулами ДК. NK-клетки, в свою очередь, способны «взаимно» стимулировать ДК и провоцировать их дифференциацию в зрелую, активно продуцирующую IL-12 форму ДК, ответственную за поляризацию Т-клеток в сторону Th1 (так называемые ДК1) и генерировать достаточное количество CTL для эффективной элиминации опухоли. NKT-клетки представляют собой «неклассическую» разновидность Т-лимфоцитов. Условие активации этих клеток — распознавание лиганда через TCR (Т-клеточный рецептор). Лиганд презентуется NKT-лимфоцитам дендритными клетками. Показано участие NKT-клеток в противо-вирусной и противоопухолевой защите.

Таким образом, ДК участвуют в элиминации опухолевых клеток, направляя как эффекторы специфического иммунитета (CTL), так и эффекторы неспецифической цитотоксичности (NK-клетки или NKT-клетки) на соответствующие мишени [11].

При рассмотрении противоопухолевого иммунитета следует учитывать «историю» формирования опухоли. Одна из современных концепций (концепция трех «Е») предлагает трехстадийную динамику иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом: удаление (elimination), равновесие (equilibrium) и ускользание (escape). На каждом из этапов описанные выше активационные и эффекторные механизмы, в том числе и с участием ДК, могут успешно элиминировать опухоль-трансформированные клетки. Во время первой фазы «локальное воспаление», происходящее в зоне неопластической трансформации, способствует миграции эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, макрофагов, NKT-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток), цитокины которых являются хемоаттрактантами для незрелых ДК. Прибыв в место опухоль-зависимого воспаления, последние поглощают «обломки» или апоптотические остатки опухолевых клеток, далее мигрируют («хоуминг») в периферические лимфоузлы, где осуществляется процессинг и презентация иммунодоминантных пептидов МНС-рестриктированным CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитам. CD8⁺ CTL-лимфоциты, активированные под влиянием антигенного стимула и цитокинов, предос-

тавляемых ДК, направляются непосредственно к месту локализации опухоли с целью ее элиминации путем апоптоза. Этот CD8⁺ ответ в дальнейшем поддерживается ДК-активированными CD4⁺ Th1 лимфоцитами. В результате при благоприятном развитии событий происходит элиминация опухоли. Во многих исследованиях в последнее время отмечается тот факт, что ДК помимо их главной роли «дирижеров» врожденного и адаптивного иммунного ответа могут осуществлять прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки в качестве эффекторных клеток («киллерные ДК»). Механизм туморицидного действия ДК заключается в активации рецепторов программированной смерти, выделении перфоринов, гранзима В и NO. Вместе с нейтрофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами, НКТ-клетками киллерные ДК могут участвовать в уничтожении опухолевых клеток и способствовать миграции эффекторов воспаления в опухолевую ткань. Некоторые исследователи считают перспективным создание ДК-вакцин на основе этих клеток для терапии онкозаболеваний [12].

У части индивидуумов тем не менее малигнизация и прогрессирование опухоли все же имеет место. На последней фазе опухоль часто выходит из-под контроля иммунных механизмов. Многие опухоли могут экспрессировать антигены, в норме присутствующие только на тканях плода или «иммуноприлегируемых» органах (например, яички), поэтому иммунная система не развивает к ним толерантность во время лимфогенеза. Также опухоли могут обладать мутировавшими антигенами (p53) или вновь синтезированными антигенами в результате хромосомных перестроек (bcg-abl). Активация эффекторных Т-клеток на такие опухоль-ассоциированные антигены (ОАА) происходит быстрее. Однако «иммуногенные» опухоли могут подавлять иммунный ответ непосредственно, ингибируя активность ОАА-специфичных Т-клеток, и косвенно, подавляя созревание ДК. Активность ДК может быть значительно снижена за счет действия таких иммуносупрессивных факторов, секретируемых опухолью, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), IL-6, IL-10, простаноидов и др. Дефекты ДК обусловлены, прежде всего, снижением экспрессии молекул МНС и костимулирующих поверхностных молекул CD80/CD86, необходимых для адекватной презентации антигена Т-лимфоцитам, а также сниженной миграцией ДК в лимфатические узлы и уменьшением количества секретируемых IL-12, IL-2 и IFN-γ в ответ на ОАА.

Такие фенотипически и функционально «поврежденные» ДК способны индуцировать

анергию или апоптоз опухоль-специфических Т-лимфоцитов и способствовать экспансии иммуносупрессивных Т регуляторных клеток [13].

Установлен факт, что активация Т-клеток в присутствии ДК, выделенных от больных с метастазирующими опухолями, приводит к более выраженному увеличению количества апоптотических Т-лимфоцитов на фоне уменьшения доли активно пролиферирующих Т-клеток. Усиление апоптоза Т-клеток в присутствии ДК во многом обусловлено функциональными особенностями ДК, которые высоко экспрессируют PD-1-лиганд (лиганд «белка программируемой смерти 1» или programmed death ligand 1), что приводит к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов и, соответственно, нарушению противоопухолевого иммунитета [12].

Основная цель ДК-вакцинации состоит в активации наивных Т-клеток или стимуляции Th1 иммунного ответа, наиболее эффективного в элиминации опухолевых клеток. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что для оптимальной индукции опухоль-специфического иммунного ответа ДК-вакцина должна обладать следующими свойствами: во-первых, способностью к миграции в лимфатические узлы, где наиболее благоприятное микроокружение для активации Т-лимфоцитов; во-вторых, долговременностью результата, то есть ДК должны экспрессировать «зрелый фенотип» в лимфоузлах достаточно долгое время, необходимое для созревания и накопления опухоль-специфических СТЛ; в-третьих, ДК должны стабильно презентировать ОАА. Кроме того, вакцинация должна приводить к генерации долго живущих CD8⁺ Т-клеток памяти, способных предотвращать рецидивы [5].

С тех пор, как была проведена первая ДК-вакцинация (в 1996 г. у пациентов с неходжкинской В-клеточной лимфомой), описано более 100 клинических исследований в данной области, однако оптимальной стратегии создания и апробирования ДК-вакцины так и не выработано [4]. Наиболее часто используемым источником ДК являлись предшественники мононуклеаров периферической крови, однако с достаточным успехом могли использоваться и костномозговые CD34⁺ экспрессирующие лейкоциты, которые дифференцируются в ДК в основном под влиянием лиганда цитокина Flt3 (Flt-3L) [2]. Периферические мононуклеары выделяли с помощью лейкофереза и культивировали для дифференциации в незрелые ДК в присутствии «цитокинового коктейля» (как правило, это GM-CSF и IL-4, альтернативные варианты — GM-CSF + IL-15 или IFN-β + IL-3). До сих пор не существует стандартного протокола методик «нагрузки антигеном» ДК, их созревания, дозировки и способа введения

ДК-вакцины. Стратегией, обеспечивающей созревание ДК, является их сокультивирование в присутствии таких цитокинов, как GM-CSF, IL-4, IL-1 β , IL-6, TNF- α и PGE-2 (простагландин E2) или добавление лигандов TLR или немитилированных островков мотива цитозин-фосфат-гуанозина (CpG). Введение ДК-вакцины может осуществляться в различных дозах различными способами (внутрикожно, внутримышечно, внутривенно или интратуморально). Формирование эффективного противоопухолевого иммунного ответа на вакцинотерапию, как правило, требует от нескольких недель до нескольких месяцев. Поэтому клинический эффект часто является отсроченным, что отличает ее от химиотерапевтических препаратов, оказывающих немедленное и кратковременное действие. Вакцинотерапия может быть неэффективна у пациентов с быстрым опухолевым ростом, так как при прогрессировании злокачественные опухоли генетически нестабильны и это может способствовать «ускользанию» новых опухолевых клонов от распознавания иммунной системой хозяина [14].

Эффективная ДК-вакцина при терапии опухолей должна обеспечить Т-лимфоциты тремя «сигналами»: антигенным стимулом при презентации антигенного эпитопа в совокупности с молекулами МНС (сигнал 1); костимуляторными взаимодействиями через рецепторы CD80, CD86 и другие для экспансии клона Т-лимфоцитов (сигнал 2); провоспалительными цитокинами (IL-12, IL-18), ответственными за поляризацию Th на Th1, Th2 и Th17 (сигнал 3) [15]. Таким образом, терапевтическое использование ДК в качестве противоопухолевых вакцин теоретически оправдано не только их ярко выраженной способностью производить процессинг и презентацию ОАА, но обеспечением возможности дополнительных костимулирующих и поляризационных сигналов для оптимальной Т-клеточной пролиферации и дифференциации [11]. В последнее время установлено, что ДК также играют важную роль в регуляции хоуминга Т-лимфоцитов (сигнал 4). Например, установлено, что ДК и ДК-вакцины индуцируют под влиянием различных факторов (витамины А, D) Т-клеточные хемокиновые рецепторы (CCR9, CCR10), что обеспечивает предпочтительную миграцию Т-клеток в кишечник или кожу.

Для обеспечения «первым сигналом» производят нагрузку ДК антигеном. Антигены могут быть интегрированы в ДК: 1) в форме ДНК или и-РНК, кодирующих нужный антиген; 2) в форме специфических антигенов (лизаты опухолевых или бактериальных клеток); 3) в форме опухоль-специфических пептидов или пептидов из аутологичных опухолей (но их применение ограничено МНС-фенотипом пациента); 4) при образовании химер (гибридов) ДК с опу-

холевыми клетками; 5) при использовании экзосом — «антигенпредставляющих пузырьков», полученных из опухолевых клеток или ДК; 6) при трансфекции в виде вирусных векторов, содержащих генетическую информацию об интересующем опухоль-ассоциированном гене (в качестве векторов, как правило, используют тога- либо аденовирусы). Данные вакцинные конструкции могут контролировать Т-клеточный иммунитет, обеспечивая активацию Th1-клеток [2]. Использование РНК опухоли является очень дорогим способом. Также остается открытым вопрос о возможной опухолевой трансформации самих ДК при трансфекции вирусными векторами. Преимущество опухолевого лизата, очевидно, состоит в содержании широкого спектра различных антигенов, в том числе еще не известных, что позволяет избежать «ускользания» (escape) опухоли из-под иммунного надзора.

Интересной альтернативной методикой ДК-вакцинации является индукция физиологического созревания ДК *in vivo* путем введения реципиентам таких цитокинов, как GM-CSF, Flt-3L или моноклональных антител к рецепторам С-лектина (C-lectine receptors — CLR). В основе этого эффекта, очевидно, лежит пролиферация ранних предшественников ДК [4].

Таким образом, к основным параметрам, учитываемым при создании ДК-вакцины, должны относиться следующие: 1) биологическая функция выбранной ДК-популяции (например, индукция клеточного или гуморального иммунного ответа); 2) выбор соответствующего антигена и его формы; 3) набор экспрессируемых рецепторов ДК совместно с выбором соответствующего адьюванта (цитокина); 4) распределение ДК в тканях. Дальнейшее более глубокое изучение биологических особенностей ДК человека, их популяционных разновидностей и тонкостей функционирования молекулярных механизмов, направленных на активацию Т-лимфоцитов, позволит создавать более совершенные ДК-вакцины для эффективной биотерапии онкологических заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sabado, R. L. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment / R. L. Sabado, N. Bhardwaj // *Immunotherapy*. — 2010. — № 2(1). — P. 37–56.
2. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоифекционный / Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский. — М.: Практическая медицина, 2008. — С. 156–161.
3. Boudreau, J. E. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy / J. E. Boudreau, A. Bonehill, K. Thielemans // *Molecular Therapy*. — 2011. — Vol. 5, № 5. — P. 841–853.
4. Turnis, M. E. Enhancement of dendritic cell as vaccines for cancer / M. E. Turnis, C. M. Rooney // *Immunotherapy*. — 2010. — № 2(6). — P. 847–862.
5. Palucka, K. Dendritic cell-based cancer therapeutic vaccines / K. Palucka, J. Banchereau // *Immunity*. — 2013. — Vol. 39(1). — P. 38–48.
6. Demoulin, S. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms / S. Demoulin, M. Herfs, P. Delvenne // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol. 93(3). — P. 343–352.

7. Delamarre, L. Dendritic cell-targeted vaccines / L. Delamarre, L. Cohn // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — № 5. — P. 255–260.

8. Kastenmüller, W. Dendritic cell-targeted vaccines — hope or hype? / W. Kastenmüller, K. Kastenmüller, C. Kurts // *Horm. Metab. Res.* — 2008. — № 40(2). — P. 75–81.

9. Targeting human dendritic cells subsets for improved vaccines / Hideki Ueno [et al.] // *Semin. Immunol.* — 2012. — Vol. 23(1). — P. 21–27.

10. Montfoort, N. Understanding MHC class I presentation of viral antigens by human dendritic cells as a basis for rational design of therapeutic vaccines / N. Montfoort, E. Van der Aa, A. Woltman // *Front. In Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 182–185.

11. Helper activity of NK-cells during dendritic cell-mediated induction of melanoma-specific cytotoxic T-cells / J. L. Wong [et al.] // *J. Immunotherapy*. — 2011. — Vol. 34(3). — P. 270–278.

12. Hanke, N. Dendritic cell tumor killing activity and its potential applications in cancer immunotherapy / N. Henke, D. Alizadeh, E. Katsanis // *Crit. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 33(1). — P. 1–21.

13. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression / S. Ostrand-Rosenberg [et al.] // *Semin. Cancer Biol.* — 2012. — Vol. 22(4). — P. 275–281.

14. Медяник, И. А. Использование дендритных клеток в иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга / И. А. Медяник, А. П. Фраерман // *Украинский нейрохирургический журнал*. — 2004. — № 3. — С. 21–23.

15. Kalinski, P. Dendritic cell in immunotherapy of established cancer: roles of signals 1, 2, 3 and 4 / P. Kalinski // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. — 2009. — Vol. 10(6). — P. 526–535.

Поступила 05.11.2014

УДК 616.831–001–037–053.81:356.342

**ФАКТОРЫ РИСКА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОГО ТРАВМАТИЗМА
У ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА**

А. А. Ребко

Гомельский государственный медицинский университет

Мужчины во всем мире в 2–3 раза чаще переносят черепно-мозговую травму (ЧМТ), чем женщины. В обзоре представлены и обобщены 14 основных факторов риска, влияющих на частоту ЧМТ у мужчин. Наибольшие риски такой травмы возникают в результате воздействия модифицируемых факторов.

Ключевые слова: ЧМТ, факторы риска, когнитивные функции, поведение мужчин, социально-экономический статус, судимость.

RISK FACTORS FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY IN MALES

A. A. Rebko

Gomel State Medical University

Men all over the world sustain a traumatic brain injury (TBI) 2–3 times more often than women. This review presents and summarizes the 14 key risk factors affecting the TBI prevalence in men. The greatest risks for TBI arise as a result of the effect of the modifiable factors.

Key words: traumatic brain injury, risk factors, cognitive function, behavior of men, social and economic status, criminal record.

Введение

Черепно-мозговая травма является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Среди различных причин летальности и инвалидизации пациентов она занимает лидирующие позиции [1, 2, 3].

В Республике Беларусь ЧМТ ежегодно получают 6–7 взрослых и 11 детей на 1000 человек.

Смертность от тяжелой ЧМТ достигает 70 %. В целом частота смертельных исходов от ЧМТ составляет 0,21 на 1000 человек [4].

При разработке профилактических программ необходимо учитывать факторы риска травм головного мозга [1, 2, 4–8].

Основные факторы риска черепно-мозгового травматизма представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные факторы риска черепно-мозгового травматизма

1. Мужской пол
1.1. Рискованное поведение
1.2. Физическое насилие (криминальная травма)
2. Возраст
2.1. Дети до 5 лет
2.2. Лица от 15 до 24 лет
2.3. Лица старше 75 лет
3. Злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов
4. Состояние когнитивной сферы
5. Психические расстройства

Окончание таблицы 1

6. Семейное положение
7. Семейно-бытовые ссоры
8. Низкий социально-экономический статус
8.1. Уровень образования
8.2. Профессиональная деятельность пациентов
8.3. Доход
9. Безработица
10. Национальность
11. Антисоциальное поведение
11.1. Бродяжничество
11.2. Лишение свободы/судимость
12. Спорт
13. Участие в боевых действиях
14. Наличие в анамнезе перенесенной травмы головного мозга

1. Мужской пол. Доказано, что лица мужского пола гораздо чаще получают ЧМТ. Повсеместно ее распространение среди мужчин в 2–3 раза превышает таковую у женщин с сохранением этой зависимости во всех возрастных категориях, исключая младенцев и стариков. Установлено, что лица мужского пола в 2 раза чаще погибают от ЧМТ, чем женщины [3, 9].

1.1. Рискованное поведение. Как известно, лица мужского пола особенно молодого возраста чаще выбирают рискованные стратегии поведения в различных сферах жизни [10].

Необходимо отметить, что такое поведение особо опасно на дорогах. Дорожно-транспортные происшествия (ДТП) являются частыми причинами ЧМТ у молодых лиц, а также детей. В последнее время отмечается рост количества автомобилей, мотоциклов, велосипедов на дорогах Республики Беларусь. Мужчины более рискованно ведут себя за рулем автомобиля, что нередко становится причиной ДТП и, как следствие, травм головного мозга.

1.2. Физическое насилие (криминальная травма). По данным ряда авторов, около 50 % мужчин получали удары или были избиты лицом, которое в большинстве случаев являлось другим мужчиной. Жестокое обращение в возрасте от 12 до 19 лет на 50 % чаще отмечается по отношению к мальчикам, чем к девочкам [10]. По данным проведенного нами исследования, в период с 2006 по 2012 гг. у лиц мужского пола г. Гомеля в возрасте от 15 до 27 лет причиной легкой ЧМТ в среднем в 30,1 % случаев являлось нанесение побоев иными лицами (криминальная травма) [6].

2. Возраст. В популяции выше риск получения ЧМТ имеют лица в возрасте от 15 до 24 лет и лица старше 75 [11]. Детский возраст, особенно младше 5 лет, также является фактором риска получения травмы головного мозга.

2.1. Дети до 5 лет. По данным национального регистра детской травмы, ежегодно в

США более 30 тыс. детей становятся инвалидами в результате ЧМТ. Отмечается, что в этой стране наиболее высокий риск ее получения фиксируют во второй половине дня после школьных занятий, в течение выходных и каникул, особенно в летнее время. Около половины (42,6 %) всех детских травм получено на дорогах, 34,3 % — дома и 6,6 % — на площадках для игр [11].

Интересно отметить, что риск получения ребенком ЧМТ в неблагополучных семьях намного выше. Многочисленные травмы мозга, перенесенные в результате насилия со стороны родителей, могут являться причиной развития дефицита когнитивных функций, и как следствие, повышать риск асоциального поведения в будущей взрослой жизни.

2.2. Лица от 15 до 24 лет. Трудоспособный молодой возраст — характерная черта нейротравматизма. Этому способствует ряд факторов. Данный возраст является наиболее активным периодом жизни человека. Обучение, приобретение профессии, специальности требует от личности напряжения психоэмоциональной сферы, значительных физических усилий.

2.3. Лица старше 75 лет. Значительную часть пациентов с ЧМТ составляют лица пожилого и старческого возраста. Течение такой травмы в пожилом возрасте имеет ряд особенностей, обусловленных наличием инволюционных изменений организма и сопутствующих соматических заболеваний. Незначительный удар по голове нередко приводит к развитию тяжелой ЧМТ [5].

Основной причиной травм головы у лиц пожилого возраста является падение. Факторы, способствующие падению, можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние причины связаны с возрастными изменениями опорно-двигательного аппарата, органов зрения и сердечно-сосудистой системы. Внешние причины обусловлены неправильной организацией движения, низкой безопасностью жилища, неудобной обувью, отсутствием вспомогательных средств передви-

жения (трости, ходунки) и т. п. Немаловажное значение имеют и такие факторы, как гололед в зимний период, неровная поверхность дороги, плохая освещенность, отсутствие посторонней помощи у нуждающихся в ней людей и др. [12].

3. Злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов. Алкоголизация населения Республики Беларусь представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Согласно последнему докладу ВОЗ, потребление чистого спирта на душу населения в нашей стране составляет 17,5 л в год («Global status report on alcohol and health, 2014»). Европа является регионом с самым высоким потреблением спирто-содержащих напитков на одного человека.

При исследовании случаев госпитализации мужчин молодого возраста с диагнозом: «Сотрясение головного мозга» (S06.0) нами выявлено, что в 28,8 % случаев пациенты поступали в состоянии алкогольного опьянения. Также было установлено, что у таких лиц ниже комплаенс к лечению. Так, 12,9 % пациентов в состоянии алкогольного опьянения с легкой ЧМТ, поступивших в травматологический стационар Гомельской городской клинической больницы № 1, самовольно покинули его на следующие сутки. Трезвые пациенты нарушали таким образом режим почти в два раза реже (7,4 %) [6].

По нашим данным, мужчины молодого возраста в состоянии алкогольного опьянения чаще получали травмы в результате физического насилия (криминальная травма) в сравнении с трезвыми пациентами. Так, в 40,3 % случаев у пациентов в состоянии алкогольного опьянения причиной травмы явилось физическое насилие (нанесение побоев другим мужчиной). У трезвых пациентов — в 33,4 % случаев. Тесная взаимосвязь прослеживается между алкогольным опьянением и ДТП. В 16,1 % случаев у пациентов, перенесших легкую ЧМТ в состоянии алкогольного опьянения, причиной травмы явилось ДТП. При этом у трезвых пациентов данная причина встречалась в 9,2 % случаев [6].

Западными авторами отмечается, что госпитализация по поводу острой интоксикации алкоголем значительно чаще была среди лиц, перенесших одну и в особенности несколько легких травм головного мозга [1].

Наркотическая зависимость является значимым фактором риска ЧМТ. У лиц, принимающих наркотические препараты, зачастую имела место травма головного мозга в анамнезе. G. Simpson и R. Tate выявили, что лица, перенесшие такую травму и при этом страдающие от депрессии и наркотической зависимости, в 21 раз чаще совершают суицидальные попытки, чем лица в общей популяции [13].

4. Состояние когнитивной сферы. Интеллектуально-мнестическое снижение когни-

тивной функции человека рассматривается сегодня рядом ученых как фактор риска получения ЧМТ. Отмечается постепенный рост частоты получения травм головного мозга с одновременным снижением уровня когнитивных функций пациентов. Высшие мозговые функции нарушаются чаще у лиц, имеющих травму мозга в анамнезе [1].

Установлено, что среди отдаленных последствий травматического поражения головного мозга даже легкой степени тяжести когнитивные нарушения занимают важнейшее место [1, 3, 14].

При легкой ЧМТ отклонения в двигательной, рефлекторной и координаторной сферах часто отсутствуют или регрессируют в течение нескольких часов или суток. В то же время жалобы на снижение памяти и умственной работоспособности могут сохраняться длительное время, существенно снижая качество жизни пациентов и негативно влияя на трудоспособность [1, 3]. Из этого следует, что отсутствие жалоб и отчетливых неврологических симптомов у лиц, перенесших ЧМТ, в ближайшие сроки после травмы не должно служить основанием для преждевременного возвращения их к трудовой и социальной деятельности, особенно если профессия требует повышенного внимания, связана с высоким риском или со значительной эмоциональной нагрузкой. Значимым является вопрос исключения или своевременной коррекции когнитивных нарушений на амбулаторно-поликлиническом уровне или при первичном после травмы лечении в стационаре [3].

5. Психические расстройства. Многочисленные исследования подтверждают, что психические расстройства являются значимым фактором риска ЧМТ [15].

Так, J. R. Fann et al. (США) выявили, что у пациентов с признаками психических заболеваний был выше риск получения травм мозга в сравнении с лицами, таких признаков не имеющих. Это связано с тем, что нередко у лиц с различными психическими расстройствами проявляется агрессивное поведение. Распространение насилия среди данного контингента трудно предупредить. Существенное влияние на формирование агрессивного поведения и его реализацию могут оказывать психопатологические проявления. Ряд исследователей подчеркивает разную степень опасности психопатологических состояний, из которых наименее опасными являются астенические проявления. Умеренную опасность представляют галлюциаторно-бредовые, бредовые, аффективные и психопатоподобные синдромы.

При изучении анамнеза пациентов психиатрических клиник было выявлено, что в некоторых случаях травма мозга предшествовала

появлению симптомов психического заболевания. Получены данные, свидетельствующие о том, что риск получения ЧМТ ассоциирован с высокими уровнями депрессии и тревожности пациентов, а прием лекарственных средств из групп анксиолитиков и антидепрессантов не способствует его снижению [15].

6. Семейное положение. Семейное положение является важным фактором, влияющим как на здоровье, так и опосредованно на риск получения травмы головного мозга [7, 10].

Последние проведенные исследования в Российской Федерации свидетельствуют о том, что у овдовевших, разведенных и неженатых мужчин больше риска получить травму мозга, чем у женатых. Так, холостые или разведенные мужчины в среднем в два раза чаще получали ЧМТ, чем женатые.

Также было доказано, что холостые и разведенные мужчины больше пьют и курят, вследствие чего риск нейротравматизма у них выше, чем у женатых мужчин [10].

7. Семейно-бытовые ссоры. Несмотря на то, что женатые мужчины реже получают ЧМТ по сравнению с холостыми, наличие в семье неблагоприятного микроклимата увеличивает риск получения таких травм. Непонимание, неудовлетворенность отношениями, скандалы, по мнению ряда иностранных авторов, являются значимым фактором риска ЧМТ [7, 8].

Семейное насилие — это повторяющийся с увеличением частоты цикл физического, сексуального, словесного, психологического и экономического оскорбления и давления по отношению к своим близким с целью обретения над ними власти и контроля. Статистика семейного насилия в нашей стране очень тревожна. По результатам исследования Центра социологических и политических исследований Белорусского государственного университета, 6,5 % опрошенных мужчин и 11,3 % женщин подвергались избиению [16].

8. Низкий социально-экономический статус. Американская психологическая ассоциация в 2006 г. провела исследование под руководством S. C. Saeger и представила доклад, в котором рассматриваются социально-экономические факторы как «фундаментальные детерминанты, определяющие развитие, благополучие, психическое и психологическое здоровье на протяжении всей жизни человека». Социально-экономическим статусом называется положение индивида или малой группы в социальной иерархии, которое характеризуется образованием, доходом и профессией. Он указывает на различия в доступе к ресурсам, на дисбаланс привилегий, власти и контроля [17].

8.1. Уровень образования. Согласно последней переписи населения Республики Бела-

русь (2009), у мужчин уровень высшего образования составляет 166 человек (чел.) на 1000, среднего специального образования — 232 чел., профессионально-технического — 133 чел., общего среднего — 243 чел., общего базового — 98 чел. и общего начального — 98 чел. на 1000 [18]. Согласно докладу о развитии человека за 2011 г., в рейтинге по индексу образования Беларусь заняла 52 место среди 188 стран и территорий мира, войдя в число стран с высоким уровнем образования и развития человеческого потенциала.

Если сравнивать распространенность ЧМТ в странах с высоким уровнем образованности населения, таких как США (5 место по индексу образования) и в Республике Беларусь, то отмечается одинаковая тенденция по данной патологии. В расчете на 1000 чел. она составляет в Беларуси 5,5, в США — 5,3.

Результаты исследований, посвященных изучению черепно-мозгового травматизма, свидетельствуют о том, что большинство пациентов, перенесших ЧМТ, имели низкий уровень образования, который соответствовал базовому школьному, среднему или средне-специальному [1, 6]. Такой уровень образования обуславливает занятость мужчин на рабочих специальностях, зачастую связанных с тяжелым физическим трудом, и как следствие, наличие рисков травматизации. При изучении нами медико-социальных аспектов легкой травмы головного мозга у молодых лиц мужского пола было выявлено, что из общей выборки только 4,8 % пациентов были заняты на должностях, требующих высшего образования.

Схожие данные были получены при проведении общенационального исследования в Швеции. Выявлено, что уровень образования пациентов был обратно пропорционален количеству полученных ими легких ЧМТ. При этом у пациентов, перенесших легкую ЧМТ, низкий уровень образования в сочетании со стрессом и астенизацией увеличивал риск снижения когнитивных функций в периоде отдаленных последствий травмы [1].

8.2. Профессиональная деятельность пациентов. Тяжелый физический труд, работа на потенциально-опасных объектах, функционирование которых связано с риском возникновения аварий и повреждающим действием механической энергии (движущиеся части механизмов, использование систем с высоким давлением), служба в милиции, Вооруженных силах, профессиональный спорт, вождение автотранспорта — характерны для лиц мужского пола [10]. Это является независимым фактором риска черепно-мозгового травматизма, особенно для лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста [6].

При проведении нами исследования было выявлено, что более половины пациентов, пе-

ренесших сотрясение головного мозга, заняты на рабочих специальностях (51,5 %), а их труд связан с тяжелыми физическими нагрузками, требующими повышенного внимания (соблюдение правил техники безопасности, вредные условия труда и т. д.) [6]. Анализ динамики нейротравматизма по дням недели выявил тенденцию к увеличению количества травм со вторника до пятницы и незначительное их уменьшение в выходные дни. Таким образом, пик травматизма наступает к концу рабочей недели, когда усталость человека усиливается и реакция на внешние раздражители уменьшается [7].

8.3. Доход. Мужчины, находящиеся в экономически неблагоприятных условиях, имеющие низкий доход, чаще не имеют отдельного жилья, более подвержены вовлечению в криминальную среду, нередко попадают под воздействие вредных факторов, недостаточно получают медицинскую информацию и подвергаются значительно более серьезным стрессовым нагрузкам [10]. Подтверждением тому, что низкий совокупный годовой доход является фактором риска черепно-мозгового травматизма, являются результаты вышеупомянутого общенационального исследования, проведенного в Швеции между 1989 и 1994 гг. Было установлено, что уровень образования пациентов мужского пола молодого возраста был обратно пропорционален количеству полученных ими легких ЧМТ ($p < 0,001$), на фоне низкого совокупного дохода [1].

9. Безработица. Безработица — это социально-экономическое явление, с которым сталкивается любое государство и общество. Высокий уровень безработицы по своим последствиям стоит в одном ряду с бедностью и социальной нестабильностью, что, в свою очередь, увеличивает риск агрессивного, рискованного, криминального поведения и, как результат, повышение травматизма, включая нейротравматизм. Согласно данным Министерства труда и социальной защиты, в Республике Беларусь на 1 февраля 2014 г. зарегистрированная безработица находится на уровне 0,5 % экономически активного населения (22,7 тыс. человек) [19].

Наши данные подтверждают, что безработица является фактором риска черепно-мозгового травматизма. Так, при анализе занятости пациентов, перенесших легкую ЧМТ, было выявлено, что из общей выборки 25,9 % составляли безработные лица, то есть каждый четвертый пациент [6].

10. Национальность. По данным многих авторов, национальность является сильным независимым фактором риска черепно-мозгового травматизма [2, 8]. Для Республики Беларусь он менее критичен, чем для других многонациональных стран, однако, учитывая, что 19 % населения представлены другими национальностями, частота получения ЧМТ среди них может быть различной.

Известно, что в США данной проблеме посвящен ряд исследований. При этом было установлено, что афроамериканцы чаще получают ЧМТ, чем лица белой расы, и смертность от травмы мозга у них достоверно выше: 25,5 чел. на 100 тыс., в то время как у белого населения — 19 чел. на такое же число населения [8, 11].

11. Антисоциальное поведение. Антисоциальное поведение — это поведение, которое противоречит правовым, морально-этическим и культурным нормам.

Многочисленные исследования подтверждают, что антисоциальное поведение является фактором риска черепно-мозгового травматизма [1, 5, 6, 8]

11.1. Бродяжничество. Бродяжничество — это разновидность антисоциального поведения, которое является результатом двойного конфликта: неудач в стремлении достичь цели законными средствами и неспособностью прибегнуть к незаконным способам вследствие внутреннего запрета [20]. Лица без определенного места жительства намного чаще встречаются среди лиц мужского пола. Исследования, проведенные в последнее время, показывают наличие высокого уровня черепно-мозгового травматизма среди лиц данного контингента.

При обследовании 3 тыс. бездомных, проведенном в США, более половины респондентов указывали на многочисленные перенесенные в детстве травмы головного мозга, причиной которых являлись насильственные действия со стороны родителей. При этом большинство лиц отмечали ухудшение памяти, внимания, что являлось причиной академической неуспеваемости, проблем с поведением и, как следствие, перевода их в специализированные образовательные классы. Очень немногим из бездомных, перенесших в детстве ЧМТ, удалось окончить школу или получить какое-либо специальное образование [20].

11.2. Лишение свободы/судимость. Преступность — наиболее опасное отклонение от социальных норм. Агрессивное поведение, криминальные действия, и как следствие, судимость и лишение свободы наблюдаются чаще у мужчин. Даже с учетом того, что в государстве женского населения больше, чем мужского, в тюрьму мужчины попадают в 10–12 раз чаще женщин [10]. Вследствие этого риск получения ЧМТ у таких лиц выше, чем в общей популяции.

Достоверные данные приводит ряд западных авторов, изучающих распространенность ЧМТ среди лиц, находящихся в неблагоприятной социальной среде, местах лишения свободы, психиатрических клиниках. Так, Lewis в 1986 г., изучая распространенность черепно-мозгового травматизма среди заключенных, выяснил, что 100 % осужденных, приговорен-

ных к смертной казни, перенесли одну или несколько ЧМТ. В целом у 42–87 % заключенных перенесенная ЧМТ предшествовала началу криминальной деятельности [20]. Насилие, хронический стресс, приверженность определенному стереотипу поведения в отношении с другими лицами увеличивают риск получения травм мозга у заключенных, находящихся в исправительных учреждениях.

Данные, полученные нами, свидетельствуют о том, что судимость является важным фактором риска ЧМТ. Так, из общей выборки молодых мужчин, перенесших легкую ЧМТ, 28,9 % имели судимость [6].

12. Спорт. Значительную часть общего спортивного травматизма (до 18 %) составляет ЧМТ. Наиболее часто закрытые черепно-мозговые травмы, в том числе и повторные встречаются в боксе, велосипедном и конном спорте, слаломе, прыжках на лыжах с трамплина, гандболе, футболе, спортивной гимнастике. Особенно часто происходит сотрясение головного мозга легкой степени, которое составляет до 87 % всех случаев. При этом неврологические симптомы минимизированы, однако достаточно часто наблюдается снижение концентрации, развиваются незначительные психологические и вегетативные нарушения, что косвенно влияет на спортивные результаты. Негативная статистика осложнений ЧМТ усугубляется тем, что спортивная медицина не располагает специальными средствами защиты мозга при нейротравме [21].

13. Участие в боевых действиях. На протяжении последних 50 лет в мире постоянно возникают вооруженные конфликты, ведутся локальные войны. Совершенствование поражающих качеств новых видов оружия приводит к возрастанию удельного веса нейротравматизма.

В боевых действиях на территории Афганистана приняли участие 30577 граждан БССР. Более 1,5 тыс. человек получили ранения, контузии, увечья на той войне, 718 — вернулись домой инвалидами (на сегодняшний день их насчитывается 650), 771 — погиб, в том числе 4 женщины, а 12 чел. до настоящего времени числятся пропавшими без вести [22].

Высокая распространенность минно-взрывной травмы с повреждением головного мозга является отличительной особенностью современных боевых действий. Если сравнивать частоту взрывных повреждений черепа и головного мозга в общей структуре ЧМТ во время участия в различных вооруженных конфликтах, то данные свидетельствуют: в войнах начала XX в. они составляли всего 6,7 %, в годы Великой Отечественной войны — 56,2 %, а во время войны в Афганистане — 70 %.

Удельный вес повреждений нервной системы в структуре санитарных потерь при соче-

танной травме, полученной в результате взрыва, составляет 25–70 % от общего числа травм. Таким образом, участие мужчин в боевых действиях является мощным фактором риска черепно-мозгового травматизма в современном мире.

Наличие в анамнезе перенесенной травмы мозга. Перенесенная травма мозга увеличивает риск получения новой ЧМТ. Это подтверждают многочисленные работы, посвященные исследованию нейротравматизма [1, 5, 8]. A. Nordström et al. при изучении факторов риска легкой ЧМТ у молодых мужчин доказали, используя модель логистической регрессии, что перенесенная травма головного мозга в анамнезе увеличивает риск получения легкой ЧМТ в будущем [1].

Выводы

1. Представленный обзор и краткое пояснение основных факторов риска, оказывающих влияние на частоту получения ЧМТ лицами мужского пола, может иметь практическое применение в области организации профилактики черепно-мозговых травм.

2. Для предотвращения постоянного роста (2 % в год, по данным ВОЗ) нейротравматизма среди мужчин необходимы социальные и культурные изменения, коррекция профессиональных и других факторов жизни мужского населения.

3. Программы с научно-обоснованными методами коррекции последствий ЧМТ могут улучшить качество жизни пациентов и способствовать снижению травматизации их в будущем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cognitive function and other risk factors for mild traumatic brain injury in young men: nationwide cohort study / A. Nordström [et al.] // *BMJ: British Medical Journal* — 2013. — Vol. 346. — P. 15.
2. Hux, K. Misconceptions about brain injury: A survey replication study / K. Hux, C. Schram, T. Goeken // *Brain. Inj.* — 2006. — Vol. 20. — P. 547–553.
3. Дроздова, Е. А. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга / Е. А. Дроздова, В. Н. Захаров // *Вопр. нейрохир.* — 2009. — № 2. — С. 15–20.
4. Святская, Е. Ф. Значение нейровизуализации в оценке социальных последствий черепно-мозговой травмы / Е. Ф. Святская // *Мед. новости.* — 2005. — № 1. — С. 25–27.
5. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме // под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: Антидор, 1998. — Т. 1. — 544 с.
6. Ребко, А. А. О некоторых аспектах черепно-мозгового травматизма у лиц молодого возраста и их призыва в Вооруженные Силы / А. А. Ребко // *Воен. мед. журн.* — 2014. — № 1. — С. 64–68.
7. Социальные аспекты черепно-мозгового травматизма / А. Г. Мордовцев [и др.] // *Успехи современного естествознания.* — 2007. — № 1. — С. 63–64.
8. Traumatic Brain Injury and Suicide // J Huggins. — 2014. — 33 p.
9. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы / А. А. Попов [и др.] // *Вопр. нейрохир.* — 2009. — № 2. — С. 3–8.
10. Семутенко, К. М. Основные факторы, определяющие состояние здоровья мужчин / К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршаква // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения.* — 2014. — № 2. — С. 36–46.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Nonfatal Traumatic Brain Injuries Related to Sports and Recreation Activities Among Persons Aged ≤ 19 Years — United States, 2001–2009 // *MMWR.* — 2011 — Vol. 60(39). — P. 1337–1342.
12. Профилактика травм у пожилых людей // 6 городская клиническая больница [Электронный ресурс]. — 2014. — Режим доступа: <http://6gkb.by>. — Дата доступа: 09.10.2014.

13. *Simpson, G.* Clinical Features of Suicide Attempts After Traumatic Brain Injury / G. Simpson, R. Tate // *The Journal of Nervous and Mental Disease* — 2005. — P. 680–685.

14. Алгоритм диагностики вторичных когнитивных нарушений в амбулаторно-поликлинической звене / С. В. Воробьев [и др.] // *Воен.-мед. журн.* — 2011. — № 6. — С. 38–42.

15. Psychiatric risk factors for traumatic brain injury / J. L. Vassallo [et al.] // *Brain Inj.* — 2007. — № 21(6). — P. 567–573.

16. Актуальные проблемы современного белорусского общества / под ред. Д. Г. Ротмана [и др.]. — Минск: БГУ, 2011. — 271 с.

17. Report of the APA Task Force on Socioeconomic Status / S. C. Saegert [et al.] // *American Psychological Association*, 2006.

18. Итоги переписи населения Республики Беларусь / Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс] — 2009 — Режим доступа: <http://census.belstat.gov.by>. — Дата доступа: 09.10.2014.

19. Безработица в Беларуси сохраняется на уровне 0,5 % / Белорусское телеграфное агентство [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.belta.by>. — Дата доступа: 09.10.2014.

20. Traumatic brain injury among homeless persons / National health care for the homeless council [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nhchc.org>. — Дата доступа: 09.10.2014.

21. *Шевелев, О. А.* Перспективы применения терапевтической гипотермии в ранней профилактике осложнений спортивной черепно-мозговой травмы / О. А. Шевелев, А. В. Смоленский, Д. В. Чебоксаров // *Материалы III всерос. конгресса «Медицина для спорта - 2013»*. — М., 2013. — С. 317–319.

22. Около 30 тыс. граждан Беларуси воевали в Афганистане / Аргументы и факты в Беларуси [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.aif.by>. — Дата доступа: 09.10.2014.

Поступила 16.10.2014

УДК 615.275.3

**ЛЕФЛУНОМИД: ТОКСИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
(обзор литературы)**

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница
Гомельская городская клиническая больница № 1**

С недавнего времени в лечении ревматоидного артрита начали активно использовать новый иммуносупрессивный препарат — лефлуномид. По своей эффективности он не уступает давно известному базисному препарату — метотрексату. В большинстве случаев лефлуномид хорошо переносится. Однако у части пациентов он способен вызывать зачастую тяжелые побочные эффекты. Наиболее распространенными нежелательными эффектами лефлуномида являются желудочно-кишечные расстройства, потеря веса, артериальная гипертензия, инфекции кожи, нейро- и гематотоксичность. При длительной терапии он оказывает гепатотоксические и тератогенные эффекты. В 2010 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) рекомендовало внести в инструкцию к лекарственному средству предупреждение «черный ящик», что означает, что клинические исследования показали, что лефлуномид обладает значительным риском развития серьезных и даже опасных для жизни побочных эффектов.

Ключевые слова: лефлуномид, ревматоидный артрит, токсичность.

**LEFLUNOMID: TOXIC FEATURES
(literature review)**

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova, G. G. Dundarova, E. E. Karpenko

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel City Clinical Hospital No.1**

The new immunosuppressive drug Leflunomide has been used in the treatment of rheumatoid arthritis recently. By its efficiency Leflunomide is not inferior to the long known basic drug - Methotrexate. In most cases, Leflunomide is well tolerated. However, it can cause severe side effects in some patients. The most common adverse effects of Leflunomide are gastrointestinal disorders, weight loss, hypertension, skin infections, neuro- and hematotoxicity. Long-term therapy with Leflunomide has hepatotoxic and teratogenic effects. In 2010, the Food and Drug Administration (FDA) recommended to label the drug as a «black box» in the instructions, which means that clinical studies have shown that Leflunomide has a significant risk for serious and even life-threatening side effects.

Key words: Leflunomide, rheumatoid arthritis, toxicity.

Лефлуномид был одобрен Министерством пищевой и лекарственной промышленности США (FDA) в сентябре 1998 г. в качестве базисного лекарственного средства у пациентов с ревматоидным артритом. Согласно пока еще немногочисленным исследованиям, наиболее распространенными нежелательными эффектами

лефлуномида считаются желудочно-кишечные расстройства, потеря веса, артериальная гипертензия, инфекции кожи, нейро- и гематотоксичность [1]. Из серьезных побочных явлений отмечают острый панкреатит и гепатотоксичность, которая у большинства пациентов проявляется повышением уровня ферментов печени.

Гастроинтестинальные реакции

Желудочно-кишечные проявления считаются в настоящее время наиболее распространенными и наименее опасными побочными эффектами лефлуномида. Они включают диарею (27 %), тошноту (13 %), рвоту и диспепсию (10 %). Описаны единичные эпизоды развития лимфоцитарного колита. Так, С. Gugenberger и соавт. (2008) описали случай развития диареи, лимфоцитарного колита и потери веса у пациентки с ревматоидным артритом, находящейся на долгосрочной терапии лефлуномидом [2]. К счастью, этот побочный эффект оказался обратимым и полностью исчез после прерывания лечения. Диарея прекратилась в течение нескольких дней, проявления лимфоцитарного колита прошли через 3 месяца. По мнению исследователей, гастроинтестинальные побочные эффекты вероятнее всего возникают вследствие индукции циклооксигеназы 2 (COX-2) и индуцибельной синтазы оксида азота, которые приводят к ингибированию синтеза простагландина E2 [3].

Гепатотоксические реакции

В большинстве случаев проявления гепатотоксичности лефлуномида отмечаются в течение первых 6 месяцев его применения. В качестве нежелательных явлений со стороны печени отмечают желтуху, гепатит, реже некроз и цирроз печени [4–6]. Уровни трансаминаз, как правило, возвращаются к нормальным значениям в течение 4–6 недель после прекращения лечения или уменьшения дозы лефлуномида с 20 мг/день до 10 мг/день [7]. Предполагают, что повышение уровня печеночных ферментов связано с полиморфизмом фермента цитохрома P450 CYP2C9 [8]. Как показали токсикологические исследования на культуре гепатоцитов крыс, цитотоксичностью обладает не только лефлуномид, но и его основной метаболит A771726. Установлено, что эти вещества значительно токсичнее для гепатоцитов, чем их метаболиты. Следовательно, превращения лефлуномида можно рассматривать не как событие, инициирующее развитие гепатотоксичности, а в большей степени как сложный, но необходимый для организма дезинтоксикационный процесс [9]. Несмотря на имеющиеся предположения о связи лефлуномид-индуцированной гепатотоксичности с полиморфизмом CYP2C9, ее механизм до настоящего времени точно не установлен. Предполагают, что гепатотоксичность во многом определяется дозой препарата и может успешно контролироваться путем ее снижения до 10 мг/день [7].

Потеря веса

По результатам проведенных исследований у 7,1 % пациентов, находящихся на лечении лефлуномидом, наблюдается разная по выраженности потеря веса. При этом пациенты

теряют от 14 до 26 % от исходной массы тела. Потеря веса сопровождается как монотерапию лефлуномидом, так и комбинированную терапию лефлуномида с метотрексатом. Предполагают, что основной причиной снижения массы тела являются диарея или иные гастроинтестинальные побочные эффекты. В то же время, как продемонстрировали S. C. Jonathan с соавт. (2001), основным патогенетическим механизмом этого явления может быть вмешательство лефлуномида в сложный процесс окислительного фосфорилирования и образование в митохондриях АТФ или других похожих флавиновых ферментов. По их мнению, путем нарушения процесса окислительного фосфорилирования дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) может неспецифически подавлять митохондриальные цепи переноса электронов, позволяющие запасать энергию в форме трансмембранного протонного потенциала [10].

Артериальная гипертензия

В единичных исследованиях в качестве еще одного побочного эффекта лефлуномида упоминается артериальная гипертензия. Так, по данным клинического испытания лефлуномида II фазы артериальное давление повышалось у 10,6 % пациентов, получающих лекарственное средство в дозе 25 мг/день. В клиническом исследовании лефлуномида III фазы в 2,1 % случаев наблюдалось повышение как систолического, так и диастолического артериального давления на 2,2 и 1,9 % соответственно [11].

Кожные реакции

Несмотря на относительно хорошую переносимость лефлуномида, менее чем в 1 % случаев у пациентов могут развиваться синдром Стивенса Джонсона, облысение, обесцвечивание волос, макулопапулезная сыпь и токсический эпидермальный некролиз [12, 13]. Например, в клиническом испытании II фазы J. S. Smolen (1999) и соавт. показали, что у 10 и 8 % пациентов соответственно лефлуномид вызывает сыпь и алопецию. По мнению исследователей, такие проявления непереносимости лефлуномида следует расценивать как синдром лекарственной гиперчувствительности (DRESS), характерными чертами которого являются позднее наступление реакции, лихорадка, распространенная и резистентная к лечению кожная сыпь, поражение внутренних органов. Патогенез синдрома лекарственной гиперчувствительности до сих пор до конца не выяснен. Предполагают, что в его основе лежит частично унаследованная повышенная чувствительность к токсическим эффектам промежуточных продуктов окислительного метаболизма, которая вызывает иммунологические реакции за счет формирования или гаптенных, или «сигналов опасности» [15, 16].

Неврологические реакции

Со стороны нервной системы при длительной терапии лефлуномидом возможно появление таких редких побочных явлений, как периферическая нейропатия, инсульты головного мозга, менингит и цистойдный отек макулы [17]. Описаны случаи токсической нейропатии, появление которой исследователи связывают с известными факторами риска [18]. В одном исследовании, проведенном на юге Индии, продемонстрировано, что частота периферической нейропатии на фоне лечения лефлуномидом значительно выше по сравнению с метотрексатом (10 и 0,8 % соответственно) [19]. Считают, что основной причиной появления периферической нейропатии является развитие у ряда пациентов тяжелого лефлуномид-ассоциированного васкулита [19, 20]. В 2004 г. А. Bharatdwaј и соавт. описали эпизод возникновения тяжелого цистойдного отека макулы у 67-летнего пациента, находящегося на долгосрочной терапии лефлуномидом по поводу ревматоидного артрита [21]. Как известно, к цистойдному отеку макулы может привести и применение других лекарственных средств. К ним в первую очередь относят ланатопрост и гипотензивные липиды. Считают, что они приводят к индукции биосинтеза эндогенных простагландинов, нарушению барьера между кровью и жидкостью и формированию цистойдного отека макулы. Предполагают, что подобный механизм может иметь место и в случае с лефлуномидом [22].

Гематотоксические реакции

Благодаря наличию иммуносупрессивных свойств, лефлуномид может использоваться в лечении не только ревматоидного артрита, но и других аутоиммунных заболеваний. Считают, что супрессия костного мозга приводит к угнетению лимфоцитарной пролиферации и развитию таких неблагоприятных гематологических событий, как лейкопения, тромбоцитопения, анемия, гранулоцитопения, панцитопения, лейкоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, эозинофилия и лимфопения [23].

A771726, являясь активным метаболитом лефлуномида, ингибирует DHODH и приводит к нарушению синтеза пиримидина. Прекращение пролиферации Т-лимфоцитов и миелосупрессию считают основным механизмом панцитопении. В свою очередь, прямое повреждение как пролиферирующих, так и покоящихся кроветворных клеток может привести к нарушению ДНК репликации и запуску апоптоза [24]. К счастью, этот процесс обратим и полностью купируется после прекращения лечения лефлуномидом. Прием холестирамина вызывает существенное снижение признаков гематотоксичности, благодаря ускоренному выведению лефлуномида из организма человека [25].

Инфекционные осложнения

Лефлуномид и его активный метаболит A771726 обладают иммунодепрессивным действием. Подавление TNF- α и IL-1 β , образующихся при активации межклеточных контактов между Т-лимфоцитами и моноцитами, и непосредственное ингибирование синтеза коллагена звездчатыми клетками являются двумя наиболее вероятными механизмами иммуносупрессивного действия лефлуномида. В свою очередь, иммунодепрессивное действие лефлуномида приводит к возможности развития оппортунистической инфекции, туберкулеза легких, абсцесса мозга, сепсиса, постхирургического остеомиелита и эндофтальмита, вызванного *Propionibacterium acnes* [17].

Тератогенность

На сегодняшний день существуют единичные исследования, отражающие эмбриотоксический и тератогенный потенциалы лефлуномида. Впервые их наличие было доказано в 2001 г. в токсикологических опытах, проведенных на лабораторных животных. Эмбриотоксический эффект лефлуномида характеризовался нарушением развития или гибелью плода. Тератогенный эффект проявлялся у крыс пороками развития головы, позвоночника, ребер и конечностей, а у кроликов — пороками развития головы и двусторонней дисплазией лопаточных костей [26]. В 2005 г. при проведении клинического испытания «ARAVA» тератогенный потенциал лефлуномида был впервые продемонстрирован на людях, что явилось основанием для внесения с 1998 г. в инструкцию по применению лекарственного средства беременности и лактации в качестве противопоказаний для назначения лефлуномида [27]. В 2007 г. FDA добавил в раздел «Предупреждение в рамке» (black box warning) предостережение о тератогенном потенциале у беременных женщин [28].

В 2009 г. тератогенный эффект лефлуномида был снова продемонстрирован в токсикологических исследованиях на мышах, крысах и кроликах [29]. Было установлено, что лефлуномид ингибирует ферментативную активность белковых тирозинкиназ и DHODH, которая участвует в de novo синтезе пиримидиновых нуклеотидов. DHODH, ингибированная препаратом, блокирует клеточный цикл от G0-фазы до S-фазы, приводит к ингибированию синтеза ДНК и пиримидинов. Угнетение синтеза уридина признали ответственным за развитие эмбриотоксического и тератогенного эффектов [26, 30, 31].

Легочные осложнения

В немногочисленных исследованиях было показано, что, являясь иммунодепрессантом, лефлуномид может приводить к повышению восприимчивости к многочисленным оппорту-

нистическим инфекциям, вызванным не только бактериями, но и различными вирусами и грибами. Например, при первых применениях лефлуномида в 2003 г. в Японии со стороны органов дыхания были зарегистрированы немногочисленные, но зачастую тяжелые неблагоприятные явления, характеризующиеся развитием скоротечных интерстициальных заболеваний легких, в некоторых случаях сопровождающихся даже смертельными исходами. Так, сообщалось о развитии примерно у 30 % пациентов фатальной интерстициальной пневмонии [32, 33]. Показано, что при длительной монотерапии лефлуномидом или его комбинации с метотрексатом в ряде случаев у пациентов возможно появление абсцесса легких, легочной гипертензии, микобактериальной абсцедирующей инфекции, туберкулеза легких, ревматоидных узелков в легких, атипичной пневмонии и аспергиллеза легких [17]. Считают, что факторами риска идиопатической легочной патологии являются ее наличие в анамнезе или смена метотрексата на лефлуномид [34].

В 2003 г. исследование, проведенное в Испании, показало, что у пациентов, принимающих лефлуномид, шансы заболеть туберкулезом возрастают в 4 раза [35]. Считают, что активный метаболит лефлуномида угнетает T- и B-клеточные сигналы и ингибирует тем самым провоспалительные цитокины. Он также ингибирует TNF- α -индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B. В то же время оптимальная активность TNF- α и других цитокинов имеет решающее значение для развития механизмов защиты организма хозяина. В случае недостаточной активности TNF- α и других цитокинов возникает ситуация, угрожающая развитием различной оппортунистической инфекции, в том числе туберкулеза. Для доказательства этого предположения в исследованиях на животных моделях было продемонстрировано, что ингибирование TNF- α увеличивает частоту развития и реактивации туберкулеза [36, 37].

Таким образом, актуальность проблемы применения лефлуномида на сегодняшний день далеко не исчерпана. Выбор его в качестве базисного препарата в лечении ревматоидного артрита определяется в первую очередь его фармакологическими эффектами. Не оспаривая клиническое преимущество лефлуномида перед другими иммуносупрессивными препаратами, в том числе и метотрексатом, следует отметить высокую стоимость лекарственного средства и относительно плохую переносимость. Многочисленные побочные явления лефлуномида, некоторые из которых требуют даже отмены лекарственного препарата, являются поводом для проведения дополнительных исследований в этом направле-

нии и поиска нового фармакологически обоснованного подхода к его использованию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Prakash, A. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis / A. Prakash, B. Jarvis // *Drugs*. — 1999. — № 58. — P. 1137–1164.
2. Gugenberger, C. Persistent diarrhea and loss of weight during therapy with leflunomide / C. Gugenberger, P. Donner, A. Naami // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2008. — № 133. — P. 1730–1732.
3. Bakhleca, Y. A. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation / Y. A. Bakhleca, R. M. Botting // *Mediators Inflamm.* — 1996. — № 5. — P. 305–323.
4. Kumar, V. Basic Pathology / V. Kumar, N. Fausto, A. Abbas // Saunders. — 2004. — № 7. — P. 632–666.
5. Internet website [Electronic recourse]. — Mode of access: 12.09.2013.
6. Mehta, V. Leflunomide / V. Mehta, S. Kisalaya, C. Balachandran // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2009. — № 75. — P. 422–424.
7. Gupta, R. Risk of hepatotoxicity with add on Leflunomide in a patient / R. Gupta, J. Bhatia, S. K. Gupta // *Arzneimittelforschung*. — 2011. — № 61. — P. 312–316.
8. Leflunomide induced acute hepatitis / C. Sevilla-Mantilla [et al.] // *Dig. Liv. Disease*. — 2004. — № 36. — P. 82–84.
9. Hepatic cytochrome P450s attenuate the cytotoxicity induced by Leflunomide and its active metabolite A771726 in primary cultured rat hepatocyte / S. Qiang [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2011. — № 122. — P. 579–586.
10. Jonathan, S. C. Leflunomide-Associated Weight Loss in Rheumatoid Arthritis / S. C. Jonathan, S. Nancy, H. Simon // *Arthritis Rheum.* — 2001. — № 44. — P. 1048–1051.
11. Leflunomide and hypertension / B. Rozman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — № 61. — P. 567–569.
12. Yuyuan, L. Leflunomide-induced acute liver failure: a case report / L. Yuyuan, Z. Xuqing // *J. Med. Coll. PLA.* — 2010. — № 25. — P. 62–64.
13. Mehta, V. Leflunomide / V. Mehta, S. Kisalaya, C. Balachandran // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2009. — № 75. — P. 422–424.
14. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial / J. S. Smolen [et al.] // *Lancet*. — 1999. — № 353. — P. 259–266.
15. Sullivan, J. R. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? / J. L. Sullivan, N. H. Shear // *Arch. Dermatol.* — 2001. — № 137. — P. 357–364.
16. Sandra, R. K. Idiosyncratic drug reaction; The reactive metabolite syndrome / R. K. Sandra, J. Vetrechi, N. H. Shear // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 1587–1591.
17. Wise, D. M. Suppressed Wound Healing In a Patient with Rheumatoid Arthritis Taking Leflunomide (Arava) / D. M. Wise // *J. Permanente*. — 2011. — № 15. — P. 70–74.
18. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? / K. Martin [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2007. — № 16. — P. 74–78.
19. Bharatdwaj, A. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide / A. Bharatdwaj, N. Haroon // *Rheumatology*. — 2004. — № 43. — P. 934–939.
20. Chan, A. T. Y. Leflunomide induced vasculitis a dose response relationship / A. T. Y. Chan, A. Bradlow, J. McNally // *Rheumatology*. — 2003. — № 42. — P. 492–493.
21. Barak, A. Leflunomide (Arava)-induced cystoid macular oedema / A. Barak, L. S. Morse, I. Schwab // *Rheumatology*. — 2004. — № 43. — P. 246–248.
22. Camras, C. B. Latanoprost may trigger the biosynthesis of endogenous prostaglandins in early postoperative pseudophakias / C. B. Camras // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — № 117. — P. 1265–1266.
23. WHO Drug Information. Leflunomide: haematologic, hepatic and respiratory reactions. — 2002. — № 16. — P. 205–268.
24. Wüsthof, M. Severe aplastic anaemia following leflunomide therapy / M. Wüsthof // *Rheumatology*. — 2010. — № 49. — P. 1016–1017.
25. Toyokawa, Y. Pancytopenia, including macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient / Y. Toyokawa, I. Kingzetsu, C. Yasuda // *Mod. Rheumatol.* — 2007. — № 17. — P. 436–440.
26. Brent, R. L. Teratogen Update: Reproductive Risks of Leflunomide (Arava™); A Pyrimidine Synthesis Inhibitor: Counseling Women Taking Leflunomide Before or During Pregnancy and Men

Taking Leflunomide Who Are Contemplating Fathering a Child / R. L. Brent // *Teratology*. — 2001. — № 63. — P. 106–112.

27. Leflunomide: assessment of teratogenic risk in the first trimester of pregnancy / C. C. Sorni [et al.] // *Hospital Pharmacy*. — 2005. — № 29. — P. 265–268.

28. Internet website [Electronic recourse] — Mode of access: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218912.htm>. — Date of access: 12.09.2013.

29. Inhibiting the Teratogenicity of the Immunosuppressant Leflunomide in Mice by Supplementation of Exogenous Uridine / R. Fukushima [et al.] // *Toxicol Sci*. — 2009. — № 108. — P. 419–426.

30. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase / J. P. Davis [et al.] // *Biochemistry*. — 1996. — № 35. — P. 1270–1273.

31. Herrmann, M. Cell cycle control of the de novo pyrimidine synthesis inhibitor leflunomide through the p53 and p21 pathways / M. Herrmann, C. G. Grangou, B. Kirschbaum // *Arthritis Rheum*. — 1997. — № 40. — P. 177–179.

32. Ito, S. Interstitial lung disease associated with leflunomide / S. Ito, T. Sumida // *Intern. Med*. — 2004. — № 43. — P. 1103–1104.

33. Kamata, Y. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction / Y. Kamata, H. Nara, T. Kamimura // *Intern Med*. — 2004. — № 43. — P. 1201–1204.

34. Chikura, B. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis / B. Chikura, S. Lane, J. K. Dawson // *Rheumatology*. — 2009. — № 48. — P. 1065–1068.

35. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis / L. Carmona [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2003. — № 30. — P. 1436–1439.

36. Cannon, G. W. Leflunomide / G. W. Cannon, J. M. Kremer // *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. — 2004. — № 30. — P. 295–309.

37. Bieber, J. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments / J. Bieber, A. Kavanaugh // *Rheum. Dis. Clin. North Am*. — 2004. — № 30. — P. 257–270.

Поступила 29.05.2014

УДК 616.831-005:159.9

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
(обзор литературы)**

Н. Н. Усова, Н. В. Галиновская, А. А. Левшенкова, Л. А. Лемешков

Гомельский государственный медицинский университет

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей проблемой современной неврологии. В статье отражены взгляды практического невролога на вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, головной мозг, патогенез, клиника, диагностика.

**COGNITIVE DISORDERS IN VASCULAR CEREBRAL DISEASES
(literature review)**

N. N. Usova, N. V. Galinovskaya, A. A. Levshenkova, L. A. Lemeshkov

Gomel State Medical University

Cerebral vascular diseases are a most topical problem of modern neurology. The article reflects views of a practicing neurologist on the questions of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment for vascular cognitive disorders.

Key words: cerebral vascular diseases, cognitive disorders, cerebrum, pathogenesis, clinical picture, diagnosis.

Введение

Когнитивные, или познавательные функций человека включают наиболее сложные механизмы работы головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации, ее обработка, анализ, запоминание, хранение и обмен, а также построение и осуществление программы действий [1].

Наиболее часто к нарушениям когнитивных способностей могут приводить такие процессы, как острые и хронические формы сосудистой патологии, нейродегенеративные заболевания, опухоли, травматические поражения мозга, нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания, ликвородинамические нарушения [2, 3].

Цереброваскулярные заболевания остаются одной из важнейших медико-социальных проблем, нанося огромный экономический ущерб и являясь основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимают третье, а по данным некоторых авторов — второе место среди причин смертности взрослого населения [4].

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) — это нарушения высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии. В целом СКР различной степени тяжести выявляются у 40–70 % пациентов, перенесших инсульт, в среднем — примерно у половины пациентов. Распространенность когнитивных нарушений в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 ме-

сяцев — от 8 до 26 %. Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта. Наличие когнитивных расстройств ухудшает прогноз у данной категории пациентов [2, 4].

Особенностью СКР является их потенциальная обратимость при условии своевременной адекватной терапии. Знание врачами общей практики основных причин когнитивных нарушений необходимо для правильной диагностики данного страдания с назначением своевременного лечения.

Цель

Проведение аналитического обзора литературных данных по проблеме когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга.

Определение и классификации

В 1993 г. V. Natchinski [5] предложил термин «сосудистые когнитивные расстройства» для обозначения нарушений высших корковых функций, возникающих вследствие цереброваскулярного заболевания. При анализе структуры СКР им предложено рассматривать собственно сосудистую деменцию, нарушение когнитивных функций вследствие сочетания сосудистой и нейродегенеративной патологии головного мозга (имеется в виду смешанная деменция с сосудистым компонентом), а также сосудистые когнитивные расстройства, не достигающие степени деменции [5, 6].

Классификация СКР (В. В. Захаров, Н. Н. Яхно, 2005):

- легкие когнитивные расстройства;
- умеренные когнитивные расстройства (mild cognitive impairment);
- тяжелые когнитивные нарушения (деменция).

Выделяют патоморфологическую классификацию сосудистой деменции (J. L. Cummings et al., 1992):

- корковая (в процесс вовлекается кора с развитием корковой дисфункции);
- подкорковая (субкортикальная) с поражением (обычно билатеральным) таламуса, гиппокампа, характеризуется нарушением памяти и другими когнитивными нарушениями;
- смешанная.

Факторами риска развития СКР являются возраст и пол пациентов, наличие семейного анамнеза, артериальной гипертензии, атеросклероза и дислипидемии, микроангиопатии, коронарной патологии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии, депрессии. Также когнитивные нарушения чаще формируются у лиц с низким уровнем образования и курильщиков [1, 2].

Патогенез СКР

Выделяют 2 компонента патогенеза СКР, которые включают патологию сосудистой сис-

темы с развитием эндотелиальной дисфункции, а также прогрессирование нейротрансмиттерных нейрональных нарушений (норадренергическая, дофаминергическая, ацетилхолинергическая, серотонинергическая, глутаматергическая и другие системы).

Принято разделять СКР на расстройства при патологии крупных сосудов и нарушения при патологии мелких сосудов. Поражение крупных церебральных артерий, такие как атеросклероз, кардиогенная эмболия практически всегда приводит к крупноочаговым инфарктам мозга корковой локализации. Поскольку когнитивные функции обеспечиваются интегративной деятельностью всего головного мозга, нарушения в данном случае возникают при самой различной локализации ишемического очага. При этом характер когнитивных расстройств напрямую будет зависеть от локализации инфаркта мозга, а выраженность, в свою очередь, от его размера. Таким образом, когнитивные нарушения при патологии крупных церебральных артерий представляют собой весьма разнородную по характеру и выраженности группу нейropsychологических синдромов [7, 8, 9].

Несколько более однородными по клинической картине являются СКР, связанные с патологией сосудов малого калибра. Одной из самых частых причин поражения малых сосудов является артериальная гипертензия. Анатомические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при неконтролируемом повышении артериального давления в первую очередь страдают глубинные отделы белого вещества головного мозга и подкорковые базальные ядра. Указанные отделы головного мозга являются «излюбленным» местом локализации лакунарных инфарктов [10, 11]. Базальные ганглии — это очень важные для когнитивной деятельности интегративные образования, через которые связываются между собой ассоциативные зоны передних и задних отделов коры головного мозга [10, 11]. Поражение белого вещества вызывает когнитивную дисфункцию, так как ведет к деafferентации лобных долей головного мозга («феномен разобщения»). Таким образом, преимущественным результатом поражения глубинных отделов белого и серого вещества является вторичная дисфункция передних отделов головного мозга [12, 13].

Клинические особенности СКР

Клиническая картина СКР при патологии крупных сосудов весьма гетерогенна и определяется локализацией перенесенных инсультов. В то же время расстройства при артериальной гипертензии достаточно единообразны в силу анатомических особенностей кровоснабжения головного мозга. Типичными проявлениями СКР при патологии сосудов малого калибра

являются нейропсихологические симптомы лобной дисфункции [1, 2, 11]. Самыми первыми из них появляется замедленность мышления и снижение его продуктивности. Достаточно характерны нарушения произвольного внимания: пациенты начинают все чаще отвлекаться от заранее намеченной программы либо же наоборот начинают испытывать трудности в переключении внимания с одного объекта деятельности на другой. Наблюдаютсяperseverации и излишняя импульсивность. Характерно нарушение аналитических способностей: возникают трудности при обобщении понятий или при попытках объяснить значение пословиц и поговорок [2, 11, 13].

Базальные ганглии являются важным сенсорным реле и участвуют в формировании пространственных представлений [11]. Их поражение может приводить к возникновению зрительных нарушений в виде гемианопсий.

Нарушение памяти на текущие события не характерно для СКР, и обнаружение признаков, свидетельствующих о нарушении данного вида памяти, заставляет заподозрить наличие нейродегенеративного процесса, сопутствующего рассматриваемой патологии. Однако могут развиваться нарушения оперативной памяти. В таком случае пациентам достаточно сложно удерживать большие объемы информации и быстро переключаться с одного источника информации на другой. Нарушения оперативной памяти существенно затрудняют процессы обучения, получения новых навыков, но не распространяются на запоминание и воспроизведение событий жизни [1, 2, 14].

Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях в подавляющем большинстве случаев сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами. В основе этого лежит вторичная дисфункция лобных долей. При этом легкая депрессия часто отмечается уже на самых ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности. Именно данный вид эмоциональных нарушений лежит в основе неспецифических жалоб на головную боль, тяжесть в голове, несистемное головокружение, повышенную утомляемость, которые регулярно встречаются на I стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Более выраженные нарушения могут сопровождаться эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, неадекватностью поведения [2, 13].

Нарушения когнитивных функций при сосудистой мозговой недостаточности достаточно вариативны по выраженности [15].

Диагностическими критериями легких когнитивных расстройств, согласно Н. Н. Яхно и др. (2005), являются: изменение личности пациента, выражающиеся в пассивности или беспокойстве; потеря критической самооценки;

ухудшение абстрактного мышления; речевые расстройства; ухудшение узнавания известных ранее объектов, знакомых, друзей; ухудшение способности к логическому мышлению [9, 10].

По критериям R. Petersen (2004), диагностика умеренных когнитивных расстройств основана на жалобах на повышенную слабость или снижение умственной работоспособности; сведениях от родных о снижении когнитивных функций; объективные свидетельства мнестических или других нарушений по сравнению с возрастной нормой. При этом когнитивные расстройства не приводят к утрате профессиональных или социальных навыков и диагноз деменции не может быть выставлен [16].

Выделяют следующие клинические варианты умеренных когнитивных расстройств: амнестический; с множественной когнитивной недостаточностью; с нарушениями одной из когнитивных функций при сохранности памяти.

Наиболее тяжелой степенью СКР является сосудистая деменция — выраженное нарушение когнитивных функций вследствие ишемического или геморрагического цереброваскулярного заболевания либо кардиоваскулярных расстройств, а также нарушений системной гемодинамики, приводящих в конечном итоге к повреждению отделов головного мозга, ответственных за осуществление мнестических и других когнитивных функций, а также поведения [9, 10, 17].

Выделяют следующие основные типы сосудистой деменции:

- мультиинфарктная деменция;
- деменция при одиночных инфарктах в стратегически значимых для когнитивных функций зонах мозга;
- деменция, связанная с поражением артерий небольшого диаметра в субкортикальных структурах мозга;
- деменция при гипоперфузии;
- постгеморрагическая деменция;
- смешанная сосудисто-атрофическая деменция;
- синдром CADASIL (церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Не каждый очаг ишемии мозговой ткани приводит к развитию СКР. Выделяют так называемые стратегически важные для когнитивных функций зоны согласно критериям NINDS-AIREN, которые имеют следующую локализацию:

- двусторонние обширные инсульты в бассейнах передней мозговой артерии;
- левосторонний обширный инсульт в бассейне задней мозговой артерии;
- левосторонний обширный инсульт, затрагивающий одну из ассоциативных областей: теменно-височную или височно-затылочную, вклю-

чающую заднюю область над гиппокампом, ангулярную извилину;

- левосторонний обширный инсульт в одной из зон: верхней фронтальной извилине или теменной доле;

- не менее 2 очагов в двух подкорковых узлах и, по меньшей мере, 2 лакуны в белом веществе лобных долей размером не менее 2 мм;

- двусторонние таламические очаги размером не менее 1 или 2 см.

Необходимо упомянуть о синдроме CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), который также является причиной СКР в достаточно молодом возрасте. Это церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, вызванная мутацией гена Notch 3 на 19-й хромосоме. Синдром характеризуется повторными транзиторными ишемическими атаками, мигренью и СКР, которые возникают у пациентов в возрасте от 40 до 50 лет [8, 10].

Также выделяют энцефалопатию Бинсвангера, которая относится к микроангиопатическим деменциям. Впервые описана О. Binswanger в 1894 г., выделившим ее как разновидность сосудистого слабоумия с преимущественным поражением белого подкоркового вещества. Патологические изменения мозга при энцефалопатии Бинсвангера включают обширную диффузную или пятнистую демиелинизацию семиовального центра, включая U-волокна, астроцитарный глиоз, микрокисты (лакунарные инфаркты) в подкорковом белом и сером веществе. Возможны единичные корковые инфаркты. Характерно выраженное истончение, склероз и гиалиноз мелких мозговых сосудов, питающих подкорковую область, расширение периваскулярных пространств. До введения методов нейровизуализации энцефалопатию Бинсвангера диагностировали почти исключительно посмертно и считали редкой болезненной формой. Методы нейровизуализации, позволяющие увидеть белое подкорковое вещество головного мозга и его патологию, устанавливают эту форму прижизненно. Она составляет около 1/3 всех случаев сосудистой деменции. Факторами риска развития энцефалопатии Бинсвангера является прежде всего стойкая артериальная гипертензия, которая имеет место у 75–70 % пациентов. Но у лиц старческого возраста таким фактором может быть и артериальная гипотония. Более чем в 80 % случаев болезнь дебютирует в возрастном промежутке от 50 до 70 лет. Она развивается чаще всего исподволь, характерны повторные переходящие нарушения мозгового кровообращения, а также так называемые малые инсульты (с обратимыми гемипарезами, чисто моторны-

ми гемисимптомами, неравномерностью рефлексов, акинезией) [8, 9, 11]. Строгая коррекция артериального давления, а также должная нейротекция позволяют замедлить прогрессирование данной патологии.

К начальным симптомам деменции можно отнести снижение инициативности, ограничение интересов, возрастание зависимости от окружающих, трудности обучения и усвоения информации, а также выполнения сложных бытовых задач, ослабление и (или) ухудшение мыслительных процессов, проблемы ориентировки в пространстве, речевые (дисфатические) расстройства, изменения настроения или поведения.

Диагностика СКР

Диагностика СКР, согласно рекомендациям EFNS 2007 года, базируется на сборе анамнеза; общем неврологическом и физикальном обследовании; оценке психического статуса и нарушений когнитивной функции (общая оценка, память, исполнительные и повседневные функции, активность, поведение, психотические симптомы); выявлении и анализе сопутствующих заболеваний; анализе крови и ликвора.

Важную роль в обследовании пациентов и установлении сосудистой природы симптомов играют методы нейровизуализации: компьютерная рентгеновская (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. С помощью них удастся зафиксировать основные морфологические изменения, лежащие в основе многих сосудистых заболеваний головного мозга. Наиболее доказательным признаком цереброваскулярного заболевания являются инфаркты мозга, в то время как, например, церебральная атрофия может развиваться и при других патологических состояниях (дегенеративных, дисметаболических, демиелинизирующих и др.).

К МРТ-признакам СКР (Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин, 2004) относят [12]:

- расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормой, что отражает как наличие внутричерепной гипертензии, так и развитие атрофии мозга;

- наличие перивентрикулярных зон гиперинтенсивности на T2-ВИ (лейкоареоз), которые преимущественно локализируются в области рогов боковых желудочков или протягиваются вдоль тел желудочков в виде узкой полосы толщиной 3–5 мм;

- наличие множественных мелких гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга диаметром от 0,1 до 1 см, которые лучше всего видны на 2-м эхо-изображении T2-взвешенных томограмм.

Весьма актуальной задачей клиницистов является дифференциальный диагноз между различными видами церебральной патологии,

сопровождающимися когнитивными нарушениями. Для этого рекомендуется использовать следующие лабораторные тесты: общий анализ крови, определение ионов кальция и глюкозы, оценка функционирования печени и почек, тест на гормоны щитовидной железы, содержание в крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, серологические реакции на ВИЧ и сифилис.

Для дифференциального диагноза СКР и нейродегенеративного процесса, а также выявления сочетанных форм патологии используется модифицированная шкала Хачинского (V. Nachevski et al., 1974), согласно которой результат более 7 баллов свидетельствует о сосудистой этиологии когнитивных нарушений [18]:

- внезапное начало (2 балла);
- ступенеобразное течение (1 балл);
- наличие флюктуаций (2 балла);
- ночная спутанность (1 балл);
- относительная сохранность личности (1 балл);
- депрессия (1 балл);
- соматические жалобы (1 балл);
- несдержанность эмоциональных реакций (1 балл);
- артериальная гипертензия (в анамнезе или в настоящее время) (1 балл);
- инсульт в анамнезе (2 балла);
- другие соматические признаки атеросклероза (1 балл);
- субъективная неврологическая симптоматика (2 балла);
- объективная неврологическая симптоматика (2 балла).

Для установления диагноза сосудистой деменции руководствуются следующими критериями:

- множество инфарктов (как правило, небольших), обнаруживаемых при КТ или МРТ, или единичные инфаркты в функционально значимых зонах (переднемедиальные отделы зрительного бугра);
- выраженный лейкоареоз при КТ- и МРТ-исследованиях;
- преходящие нарушения мозгового кровообращения и инсульты в анамнезе;
- наличие таких факторов риска развития сосудистых заболеваний мозга, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердца;
- сумма 7 баллов и выше по шкале Хачинского.

Кроме того, без хотя бы минимального нейропсихологического тестирования выявление когнитивных нарушений просто невозможно. Учитывая преобладание у значительной части пациентов в нейропсихологическом статусе регуляторных и нейродинамических нарушений той или иной степени выраженности, применение в качестве скринингового инструмента ставшей популярной в последние годы Краткой шкалы психического статуса (MMSE), недостаточно чувствительной к этому типу нарушений, мо-

жет быть причиной неправильной диагностики. Однако в этом случае судить о наличии болезни врач может по динамике результатов (сравнивать результаты, показанные с интервалом в несколько месяцев): если у человека развивается деменция, результаты будут ухудшаться; при отсутствии заболевания показанный балл будет стабильным. Некоторыми авторами рекомендовано для скринингового исследования в клинической практике три простых нейропсихологических теста, выполнение которых в совокупности занимает не более 5–7 минут, но позволяет получить точное представление о состоянии когнитивных функций у пациента: 1) тест — рисование часов; 2) тест на речевую активность (семантически и фонетически опосредованные ассоциации); 3) тест на зрительную или слухоречевую память с оценкой отсроченного воспроизведения, узнавания или эффективности семантических подсказок [1, 2, 9].

Общие подходы к лечению когнитивных нарушений при СКР

Цели терапии СКР включают вторичную профилактику деменции, замедление темпа прогрессирования когнитивных расстройств, а также уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений, чтобы улучшить качество жизни пациентов и их родственников [19–22].

Основными группами фармакологических препаратов являются (О. С. Левин, 2005) [19, 21]: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (нейромидин, реминил, ривастигмин); антагонисты NMDA-рецепторов к глутамату (акатинола мемантин); вазоактивные препараты (сермион, кавинтон, инстенон, пентоксифиллин); дофаминергические препараты (проноран); пептидергические препараты (кортексин, церебролизин); нейрометаболические препараты (цитиколин, холина альфосцерат, актовегин, пирацетам и др.) и другие.

Лечение СКР должно проводиться комплексно и включает меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических проявлений заболевания. Одной из наиболее эффективных мер по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего, правильная гипотензивная терапия. В ряде исследований показано, что она может замедлять развитие когнитивного дефицита. По некоторым данным, особую роль в коррекции СКР играют гипотензивные средства, относящиеся к ингибиторам АПФ и блокаторам ангиотензиновых рецепторов. Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), а также предупреждает прогрессирование ишемической

болезни сердца. Статины помимо снижения уровня холестерина могут оказывать антитромбогенный и антиоксидантный эффекты, замедлять накопление в мозге бета-амилоида. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (периндоприл, статины), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока. При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности, сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т. д. [9, 19–22].

Заключение

Таким образом, представленный краткий обзор литературы позволяет говорить о целесообразности направленного исследования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Более глубокое изучение вопросов когнитивной сферы, диагностики и выявления факторов риска развития деменции, а также оценки существующих методов лечения с целью дальнейшей разработки методик реабилитации и ведения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга является одним из самых приоритетных и актуальных направлений современной ангионеврологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Когнитивные функции и качество жизни пациентов с инфарктом мозга: науч. изд. / В. Я. Латышева [и др.]. — М.: Интеграция, 2013. — 170 с.
2. Когнитивные нарушения в неврологической практике: науч.-практ. пособие / В. В. Евстигнеев [и др.]; под общ. ред. проф. В. В. Евстигнеева. — Минск: Белпринт, 2009. — 224 с.
3. Яхно, Н. Н. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 4–8.

4. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга / А. А. Скоромец [и др.] // Мир медицины. — 1998. — № 9–10. — С. 98.
5. Hachinski, V. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies / V. Hachinski, J. V. Bowler // Neurology. — 1993. — № 43. — P. 2159–2160.
6. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment / K. Rockwood [et al.] // Neurology. — 2000. — № 54. — P. 447–451.
7. Верещагин, Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин; под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. — М., 2002. — 208 с.
8. Болезни нервной системы: рук-во для врачей / А. И. Авечерочкин [и др.]; под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — 3-е изд. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — 743 с.
9. Яхно, Н. Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 12. — С. 789–793.
10. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Н. Н. Яхно // Неврол. журн. — 2006. — Прил. 1. — С. 4–12.
11. Subcortical ischemic vascular dementia / G. C. Roman [et al.] // Lancet Neurology. — 2002. — № 1. — P. 426–436.
12. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврол. журн. — 2001. — № 3. — С. 10–19.
13. Захаров, В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. — М.: ГеотарМед, 2003. — 158 с.
14. Пономарев, В. В. Нейродегенеративные заболевания / В. В. Пономарев. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2013. — 200 с.
15. Левин, О. С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О. С. Левин, Л. В. Голубева // Консилиум. — 2006. — № 12. — С. 106–110.
16. NINDS and Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards / V. C. Hachinski [et al.] // Stroke. — 2006. — № 37. — P. 2220–2241.
17. Vascular cognitive impairment / J. T. O'Brien [et al.] // Lancet Neurology. — 2003. — № 2. — P. 89–98.
18. Hachinski, V. C. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly / V. C. Hachinski, N. A. Lassen, Y. Marshall // Lancet. — 1974. — № 2. — P. 207.
19. Левин, О. С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин // Трудный пациент. — 2009. — № 2. — С. 10–19.
20. Клигуненко, Е. Н. Нейропротекция: настоящее и будущее / Е. Н. Клигуненко, Е. А. Емельянова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 75–81.
21. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / под ред. М. Бэра; пер. с англ.; под ред. В. П. Зыкова, П. Р. Камчатнова. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 429 с.
22. Островая, Т. В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т. В. Островая, В. И. Черный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2 (9). — С. 48–52.

Поступила 30.06.2014

УДК 616-008.9:613.25

ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (лекция, часть II)

Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко

Гомельская областная клиническая больница
Гомельский государственный медицинский университет

Ожирение — хроническое многофакторное гетерогенное заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме (у мужчин — не менее 20 %, у женщин — 25 % массы тела, индекс массы тела (ИМТ) более 25–30). Ожирение можно также охарактеризовать как нарушение обмена веществ у лиц с генетической предрасположенностью, приводящие к избыточному отложению жира в организме, увеличение массы тела более 10 % в сравнении с физиологической нормой и может сопровождаться жировой дистрофией внутренних органов — сердца, печени, почек.

Ключевые слова: ожирение, факторы развития, патогенез, принципы терапии.

OBESITY: MODERN POINT OF VIEW ON THE PROBLEM (lecture, part II)

N. M. Turchenko, S. Yu. Turchenko

Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel State Medical University

Obesity is a chronic multifactorial heterogeneous disease characterized by excessive accumulation of body fat (in men — at least 20 % and in women — 25 % of body weight, body mass index (BMI) is more than 25–30). Obe-

sity can also be described as a metabolic disorder in individuals with genetic predisposition leading to excessive deposition of fat in the body weight, overweight being more than 10 % compared to the physiological norm, and may be accompanied by fatty degeneration of internal organs — heart, liver, kidneys.

Key words: obesity, development factors, pathogenesis, treatment principles.

Клиническая картина

Ожирение, независимо от причин, сопровождается вторичными изменениями во многих внутренних органах. У больных с ожирением появляется склонность к вторичным воспалительным процессам (фолликулиты, упорный фурункулез, флегмоны, микозные поражения кожи и ее придатков, экземы). У многих больных эти проявления сочетаются с симптомами нарушения трофики кожи (цианоз, выпадение волос, повышенная ломкость ногтей). Особого внимания заслуживает появление на теле больных полос растяжения. В начале они имеют темно-розовый цвет, впоследствии приобретают серо-желтую окраску (исключение составляют багрово-цианотичные стрии, появляющиеся на теле при гиперкортицизме). Расположение полос обычно симметричное, в местах максимального скопления жировой ткани (живот, бедра, ягодицы, грудные железы). Для появления полос растяжения имеет значение механический фактор перерастяжения кожи и трофический фактор, обуславливающий нарушения белкового обмена (снижается образование коллагена). В результате снижения эластичности кожи и ослабления мышечного тонуса могут появляться грыжевые выпячивания (пупочные, паховые, бедренные), расхождение прямых мышц живота. Отмечаются изменения сосудистой системы кожи, которые проявляются в виде телеангиоэктазий. Характерным признаком ожирения является лимфостаз нижних конечностей [7, 9, 11, 14].

Избыточная масса тела оказывает чрезмерную нагрузку на опорно-двигательный аппарат с развитием в нем различных дегенеративных процессов. Характерные изменения костно-суставной системы следующие:

- дегенеративные изменения в суставах позвоночника и конечностей с развитием деформирующего спондилеза или остеоартроза крупных суставов;
- системный остеопороз;
- вальгусная деформация стоп и коленей, плоскостопие.

Свойственными ожирению нарушениями являются изменения дыхательной системы. Уже на ранних стадиях появляется одышка после незначительной физической нагрузки вследствие изменения подвижности диафрагмы и расширяемости самой грудной клетки. На этом фоне у больных появляется сонливость, периодическое поверхностное дыхание, цианоз, вторичная эритремия, гипертрофия правого желудочка и прогрессирующее развитие недостаточности кровообращения. Нарушение легочной вентиляции на фоне сниже-

ния неспецифической резистентности часто сопровождается развитием длительно протекающих воспалительных процессов.

Изменения функции почек при ожирении носят обратимый характер и проявляются в виде полиурии и в незначительном увеличении СКФ, гиперуриемии. Типичным для ожирения является развитие нефролитиаза (чаще уратного или оксалатного) с присоединением вторичной инфекции в виде пиелонефрита, цистита, уретрита.

Сердечно-сосудистые поражения у больных с ожирением встречаются в виде ИБС, системного атеросклероза, миокардиодистрофии, АГ. При миокардиодистрофии увеличивается количество жировой ткани вне перикарда, между волокнами, в самих кардиомиоцитах. Увеличение массы тела сопровождается его гипертрофией. Обильная васкуляризация тканей приводит к повышенному потреблению кислорода, что требует компенсаторного увеличения минутного объема сердца. Указанные гемодинамические изменения сопровождаются утомляемостью, учащенным сердцебиением, одышкой, стенокардитическими болями в области сердца. При перкуссии определяется увеличение относительной сердечной тупости, преимущественно за счет увеличения левых отделов сердца. Аускультативно — тоны сердца приглушены.

В развитии АГ участвуют многие факторы: конституциональные, увеличение систолического выброса сердца, изменение функции коры надпочечников; механический фактор, обусловленный увеличением плеча; избыточный объем жидкости (увеличение ЦК). Гиперлипидемия, развивающаяся на фоне ожирения, способствует прогрессированию атеросклеротических процессов. Наиболее частыми локализациями являются коронарные, мозговые и почечные артерии. В результате наличия на фоне ожирения подавляющего большинства из факторов риска развития ИБС (гиподинамия, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, гиперкоагуляция) она развивается в более молодом возрасте и имеет прогрессирующее течение. Именно эти поражения являются основной причиной летальности при ожирении. Гиперкоагуляционный синдром определяется повышением уровня протромбина, увеличением адгезии тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови. В результате развития гиперкоагуляции повышается склонность у больных к образованию внутрисосудистых тромбов или эмболов [9, 10, 12].

Четкие изменения прослеживаются со стороны печени и ЖВП. При прогрессирующем ожире-

нии увеличивается масса тела за счет ее жировой инфильтрации, отмечается отложение жира в капсуле печени, в РЭС, прогрессирующее снижение в ней гликогена. Ожирение является предрасполагающим к развитию ЖКБ, холецистита, дискинезии ЖВП. В основе этих процессов лежат дискинезия, способствующая застою желчи. ЖКБ протекает с очень скудной симптоматикой и поэтому часто диагностируется с опозданием [1, 4, 7, 9].

Различные клинические формы панкреатита чаще встречаются на фоне ожирения. При

этом отмечается снижение активности внешней секреторной части (со снижением активности и количества амилазы, липазы, трипсина) и нарушением ее внутрисекреторной функции с развитием нарушенной толерантности к глюкозе или сахарного диабета 2 типа [4, 7, 8, 9].

Нарушение половой функции проявляется на фоне II–III степеней ожирения и выражается у мужчин в виде нарушений потенции, а у женщин — в виде дисменореи и нарушений фертильности [4, 6, 8, 9].

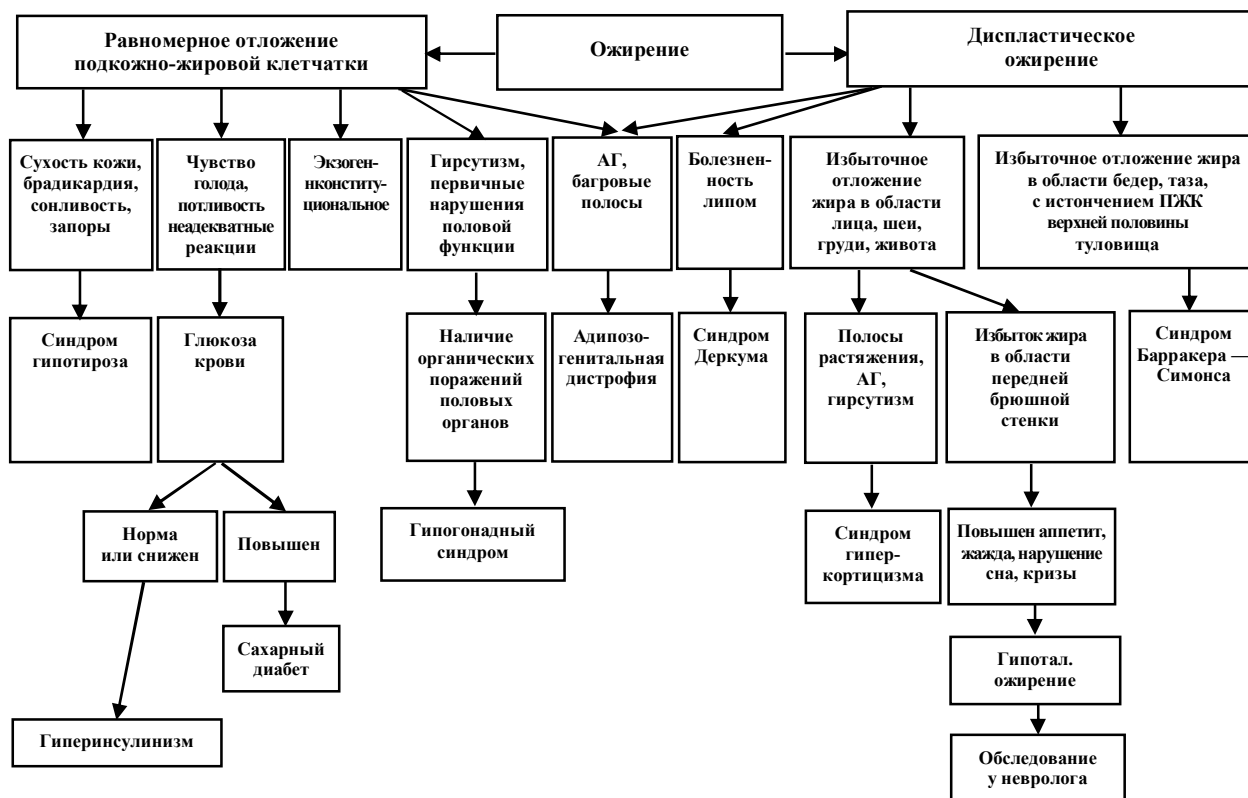


Рисунок 1 — Схема дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся ожирением

Лечение ожирения

Методы лечения ожирения:

1. Немедикаментозные (обучение больных, рациональное сбалансированное питание, повышение физической активности, изменение образа жизни).
2. Медикаментозные.
3. Хирургические.

Тактика лечения выбирается в зависимости от ИМТ и сопутствующих факторов риска [10, 12, 13, 14]:

- ИМТ 18,5–24,9 (без факторов риска) — здоровый образ жизни, поддержание нормальной массы тела.

- ИМТ 18,5–24,9 (с наличием факторов риска): при увеличении ОТ — снижение массы тела, при наличии гиперлипидемии, АГ, нарушении углеводного обмена — гиполлипидемическая диета, диета с ограничением соли и рафинированных сахаров, физическая нагрузка, прекращение курения.

- ИМТ 25,0–29,9 (без факторов риска) — гипокалорийное питание, увеличение физической активности, поддержание массы тела.

- ИМТ 25,0–29,9 (с наличием факторов риска) — гипокалорийное питание, увеличение физической активности, снижение факторов риска. При отсутствии снижения факторов риска в течение 3 месяцев необходимо снизить массу тела на 5–10 кг за 6 месяцев на фоне низкокалорийного суточного рациона. При отсутствии эффекта — медикаментозная терапия.

- ИМТ 30,0–34,9 (без факторов риска) — снижение массы тела на 5–10 %. Медикаментозная терапия.

- ИМТ 30,0–34,9 (с наличием факторов риска) — снижение массы тела на 5–10 %. Комбинированное лечение: низкокалорийное питание, физическая активность, медикаментозная терапия.

• ИМТ 35,0–39,9 (с высоким риском развития сопутствующих заболеваний) — комплексное лечение: низкокалорийное питание, физическая активность, медикаментозная терапия, снижение массы тела более чем на 10 %. При неэффективности консервативных методов — хирургическое вмешательство.

• ИМТ 35,0–39,9 (с сопутствующими заболеваниями) — хирургическое лечение.

• ИМТ 40,0 и более — хирургическое лечение.

Питание

В основе лежит низкокалорийное питание (от 800 до 1500 ккал/сут) с учетом индивидуальных пищевых пристрастий больного, его образа жизни, возраста, пола, экономических возможностей в сочетании с увеличением физической активности. Суточная калорийность пищи должна быть ниже энергетических затрат. Низкокалорийная диета предполагает ограничение приема углеводов в виде олигосахаридов, сладостей, жиров животного происхождения, соли и жидкости, включение в рацион пищевых волокон, частое дробное питание (5–6 раз в день). Редуцированные диеты, содержащие 500–800 ккал с резким ограничением углеводов, повышенным содержанием белка или жира, не имеют преимуществ перед рациональной низкокалорийной диетой и могут назначаться на короткое время в стационаре. Полное голодание с употреблением минеральных вод признается недостаточно обоснованным в связи с доказанным отсутствием эффекта и опасностью развития осложнений (кетоз, диспепсические расстройства, коллапс, срывы сердечного ритма, ишемия миокар-

да). Установлено, что у людей, склонных к ожирению, избыточный жир накапливается легче, а окисляется труднее, чем у лиц с нормальной массой тела. Ограничение содержания жиров менее 30 % от суточной калорийности приводит к дефициту обмена жиров и возрастанию расхода энергии. Для длительного поддержания достигнутого уменьшения массы тела диета с низким содержанием жира должна стать частью образа жизни лиц, склонных к ожирению. В питание необходимо включать большое количество продуктов, богатых сложными углеводами и растительными волокнами, что уменьшает чувство голода и облегчает соблюдение диеты. Количество углеводов должно составлять 55–60 % суточной калорийности. Следует ограничить или исключить вкусовые приправы и экстрактивные вещества. Обязательным является употребление растительных жиров (таблица 1) [10, 12].

Кроме основной диеты № 8 необходимо 1–2 раза в неделю проводить разгрузочные дни:

• Рисово-яблочный день: больной получает 3 порции рисовой каши (25 г риса на 150 мл молока) и 800 г сырых или печеных яблок.

• Творожно-простоквашные дни (3 порции творога и 3 порции простокваши по 200–300 мл).

Натуральные соки (100 %):

Яблочный	100 мл	45 ккал
Грейпфрутовый	130 мл	50 ккал
Апельсиновый	110 мл	50 ккал
Виноградный	70 мл	50 ккал
Лимонный	150 мл	55 ккал
Морковный	200 мл	55 ккал
Томатный	300 мл	60 ккал

Таблица 1 — Перечень продуктов для питания лиц, страдающих ожирением

Продукты	Рекомендуемые продукты	Продукты, которые следует употреблять умеренно	Пища, нежелательная для употребления
Мучные	Хлеб с отрубями, макаронные изделия, сухари, овсяная каша, рис		Булочки из слоеного теста
Овощи, салаты, фрукты	Все свежие и замороженные овощи, частично бобовые: фасоль, сушеная фасоль, чечевица, молодой горох, сладкая кукуруза, отварной картофель, картофель в мундире, все свежие и сушеные фрукты, консервированные фрукты без сахара	Жареный картофель, картофельные чипсы, приготовленные на растительном масле	Жареный картофель, овощи или рис, приготовленные на животных жирах, чипсы, приготовленные в духовке, хрустящий картофель, картофельные чипсы, соленые консервированные овощи
Приправы	Перец, травы, горчица, специи	Салатные приправы с низким содержанием жиров	Сливки, майонез, дополнительное подсаливание пищи
Супы	Рыбный, овощной		Жирные супы, суп со сметаной
Молочные	Обезжиренное молоко, йогурт с очень низким содержанием жиров. Сыры с низким содержанием жира (до 17 %), нежирный творог, брынза	Полужирное молоко, йогурт с низким содержанием жира, два яйца в неделю, сыры с низким содержанием жира (до 30 %)	Цельное молоко, жирные сыры, сгущенное молоко, жирный йогурт, сливки
Рыба	Любые сорта белой и жирной рыбы (отварной, жареной, копченой) без кожи	Рыба, жаренная на растительном масле	Икра, угорь, рыба, приготовленная на неизвестном или животном жире

Окончание таблицы 1

Продукты	Рекомендуемые продукты	Продукты, которые следует употреблять умеренно	Пища, нежелательная для употребления
Дары моря	Мидии, устрицы, гребешки, омары	Креветки, кальмары	
Мясо	Индейка, курица (без кожицы), крольчатина, телятина, дичь, мясо молодого ягненка	Постная говядина, ветчина, телячья или куриная колбаса, печень (2 раза в месяц)	Утка, гусь, пироги с мясом, салями, паштеты, бекон, сосиски, колбасы, всевозможное жирное мясо, кожа домашней птицы
Жиры		Ненасыщенные масла: оливковое, кукурузное, подсолнечное, маргарины на основе этих масел, особенно масло пониженной жирности	Масло, свиное сало, жир, нутряное сало
Десерты	Фруктовый салат	Желе, приготовленное на нежирном молоке, безе, пудинги	Мороженое, соусы, приготовленные из сливок или сливочного масла, пудинг
Выпечка		Кондитерские изделия, бисквиты, приготовленные на ненасыщенных маргаринах и маслах	Пирожные, пироги, сладости, бисквиты
Сладости		Марципан, восточные сладости, халва, нуга, карамель	Шоколад, ирис, помадка, батончики с кокосовым орехом
Орехи		Грецкие орехи, фундук, арахис, миндаль, каштан, фисташки	Кокос, соленые орехи
Напитки	Чай, растворимый или отфильтрованный кофе, минеральная вода, низкокалорийные напитки	Алкоголь, низкокалорийные шоколадные напитки	Шоколадные напитки, кипяченный кофе, кофе по-ирландски

Режим физической активности и лечебной физкультуры

Непрерывное условие эффективного лечения — физические упражнения с целью повышения основного обмена за счет усиления мобилизации и метаболизма жира, сохранения и даже усиления синтеза белка в скелетной мускулатуре при одновременном замедлении его разрушения, усиления эффективности действия инсулина. Физические упражнения должны быть регулярными, достаточно интенсивными и соответствовать индивидуальным особенностям организма

(возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.). На начальных этапах эффективность лечения может быть достигнута, если пациент выполняет нагрузку умеренной интенсивности в течение 30 минут в день не менее 5 раз в неделю. Необходимо, чтобы пациент испытал достаточное напряжение со стороны работы сердца и органов дыхания. Частота сердечных сокращений должна приблизиться к индивидуальной целевой зоне. Она составляет 50–75 % от максимальной частоты сердечных сокращений (таблица 2) [6, 7, 10, 12].

Таблица 2 — Целевая зона пульса в зависимости от возраста

Возраст, лет	Целевая зона пульса — 50–75 % ударов в минуту	Возрастной максимум пульса — 100 % ударов в минуту
20–30	98–146	195
31–40	93–138	185
41–50	88–131	175
51–60	83–123	165
Более 61	78–116	155

Если частота сердечных сокращений ниже целевой зоны, значит, величина нагрузки недостаточна, а если превышает — нагрузку необходимо уменьшить, чтобы избежать осложнений, вызванных переутомлением. Самым доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба. Начинают ходьбу с

10–15 минут в день, постепенно увеличивая продолжительность до 30–40 минут. Самое главное, чтобы прогулки были регулярными.

Медикаментозные методы

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на 3 группы [9, 10, 14]:

I. Снижающие потребление пищи: амфетамины (метамфетамин, амфетамин, фепранон), фенфлурамин (минифаж), дексфенфлурамин (изолипан), сибутрамин (меридиа), флюоксетин (прозак), фенилпропаноламин (тримекс).

II. Увеличивающие расход энергии: термогенные симпатомиметики, эфедрин, кофеин, сибутрамин, тиреоидные гормоны.

III. Уменьшающие всасывание питательных веществ: орлистат (ксеникал), акарбоза (глюкобай), метформин (сиофор).

Фепранон — обладает анорексигенным действием, оказывает слабое возбуждающее действие на ЦНС. Выпускается в таблетках по 0,025 г. Принимают по 1 таблетке за 30–60 минут до еды в течение 4–5 недель. Повторные курсы через 1 месяц.

Фенфлюрамин — ингибирует центр аппетита и повышает активность центра насыщения; уменьшает всасывание жиров в кишечнике; гипотензивное и седативное действие; уменьшение массы тела.

Тиреоидные гормоны — усиливают метаболические процессы и липолиз, увеличивают потребление кислорода, уменьшают де-

понирование энергии и способствуют превращению ее в тепло. Под влиянием тиреоидных гормонов усиливается мобилизация жира из депо, выведение воды из организма. Противопоказанием к применению тиреоидных препаратов являются: АГ, ИБС, СД. Рекомендуются малые дозы тиреоидных гормонов: тироксин — по 25–50 мкг/сут, трийодтиронин — по 12,5–25 мкг/сут.

Бигуаниды имеют следующие механизмы действия (рисунок 2):

- усиливают поглощение глюкозы мышцами;
- замедляют скорость абсорбции глюкозы из кишечника, что улучшает биологический эффект инсулина;
- увеличивают количество рецепторов к инсулину в периферических тканях;
- стимулируют липолиз и тормозят липогенез, способствуют уменьшению массы тела;
- усиливают анаэробный липолиз;
- анорексигенное действие;
- активация фибринолиза;
- уменьшают содержание холестерина и атерогенных липопротеидов в крови.

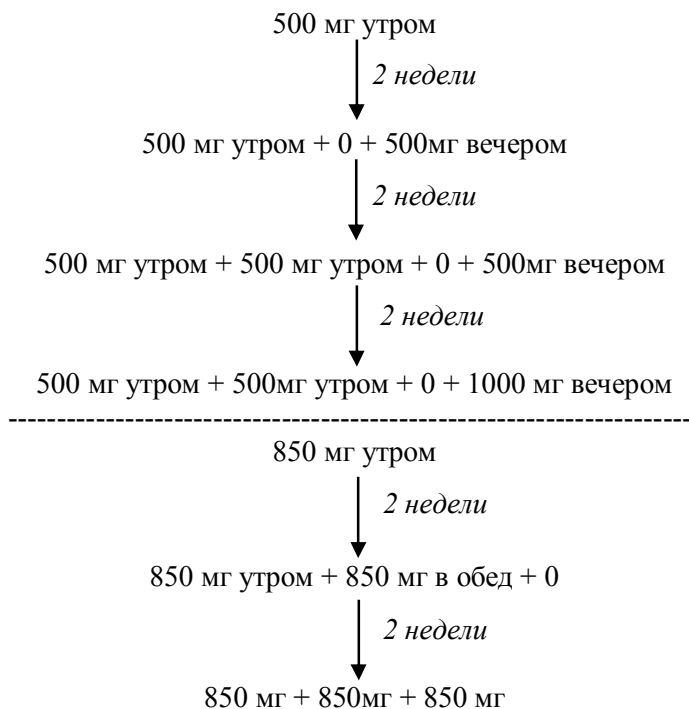


Рисунок 2 — Принцип назначения бигуанидов

Хирургические методы лечения

Хирургические методы применяются при ожирении высокой степени, когда использование других методов лечения оказалось безуспешным. Существует несколько вариантов хирургического лечения:

- удаление ПЖК;
- отсасывание жировых отложений;
- формирование малого желудка;
- желудочный обход и др.

В среднем пациенты могут терять более 50–80 % избыточной массы в течение последующих 12–18 месяцев. Все больные, получившие хирургическое лечение, должны выполнять программу по снижению массы тела и наблюдаться в течение первых двух лет у хирурга не реже 1 раза в квартал, а затем ежегодно.

Ведение дневника контроля за питанием и объективными параметрами пациента (ИМТ, масса тела, ОТ, ОБ/ОТ, АД, уровень гликемии, липиды

крови и др.) окажет хорошую помощь в выполнении программы по снижению массы тела [9, 10, 14].

Профилактика ожирения

Профилактику ожирения целесообразно проводить при семейной предрасположенности к его развитию, при предрасположенности к развитию заболеваний, сопутствующих ожирению.

Ожирение — это хроническое заболевание и его лечение должно быть пожизненным. В настоящее время ведение больных, основанное на физиологических принципах соблюдения диеты с умеренным ограничением жира и большим содержанием углеводов, с адекватной физической нагрузкой, с дополнительной медикаментозной терапией по показаниям, дает шанс на долговременный успех [1, 4, 9, 10, 12].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шутова, В. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / В. И. Шутова, Л. И. Данилова // Медицинские новости. — 2004. — № 7. — С. 41–47.
2. Аметов, А. С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, А. Л. Целиковская // Терапевт. арх. — 2001. — Т. 73, № 8. — С. 66–69.
3. Вербовая, Н. Е. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения / Н. Е. Вербовая, С. В. Булгакова // Проблемы эндокринологии. — 2001. — № 3. — С. 44–47.
4. Глюкозоиндуцированный термогенез у лиц с ожирением / Н. Т. Старкова [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 16–18.
5. Milewicz, A. Perimenopausal obesity / A. Milewicz, B. Bidzińska, A. Sidorowicz // Gynecol Endocrinol. — 1996. — № 10(4). — P. 285–291. Review PMID: 8908531 [PubMed — indexed for MEDLINE] (Проблемы эндокринологии. — 1998. — № 1. — С. 52–53).
6. Краснов, В. В. Масса тела больного ишемической болезнью сердца: спорные и нерешенные вопросы / В. В. Краснов // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 69–71.
7. Аметов, А. С. Принципы питания больных ожирением / А. С. Аметов // Диабет. Образ жизни. — 1997. — № 7. — С. 28–30.
8. Вознесенская, Т. Г. Ожирение и метаболизм / Т. Г. Вознесенская // Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. — 2004. — № 2. — С. 25–29.
9. Справочник по клинической фармакологии / Е. А. Холодова [и др.]; под ред. Е. А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 1998. — С. 259–277.
10. Окорочков, А. Н. Лечение болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. — Минск: Выш. шк., 1996. — Т. 2. — С. 455–472.
11. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. — М.: Медицина, 2002. — 751 с.
12. Клиорин, А. И. Ожирение в детском возрасте / А. И. Клиорин. — Л.: Медицина, 1989. — 256 с.
13. Дедов, И. И. Обучение больных ожирением (программа) / И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Л. В. Савельева. — М., 2002. — 52 с.
14. Lavin, N. Manual of Endocrinology and Metabolism / N. Lavin. — 2nd ed. — Boston: Little, Brown and Company, 1994. — P. 38, 66, 138, 154, 357, 384, 387.
15. Данилова, Л. И. Метаболический синдром: диагностические критерии, лечебные протоколы: учеб.-метод. пособие / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко. — Минск: БелМАПО, 2005. — 26 с.

Поступила 15.05.2014

УДК 616.126-002-07-08

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Н. М. Ведерко, Е. Г. Малаева, А. Н. Цырульникова, В. А. Грищенко

Гомельский государственный медицинский университет

В статье наиболее полно отражено развитие инфекционного эндокардита на протяжении последних 30 лет. Прослежена эволюция основных возбудителей, представлены критерии диагностики инфекционного эндокардита, даны рекомендации по этиотропной антибактериальной терапии и хирургическому лечению.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезирование, консервативное лечение, хирургическое лечение, летальность.

INFECTIOUS ENDOCARDITIS: EVOLUTION OF CAUSATIVE AGENTS AND CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TACTICS AND THERAPY

N. M. Vederko, E. G. Malayeva, A. N. Tsyurulnikova, V. A. Grischenko

Gomel State Medical University

This article reflects the development of infectious endocarditis over the last 30 years. The evolution of the basic causative agents has been retraced, the diagnosis criteria of infectious endocarditis have been presented, some advice on the etiotropic antibacterial therapy and surgery has been given.

Key words: infectious endocarditis, valve replacement, conservative therapy, surgical treatment, lethality.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой одну из ведущих проблем современной клинической медицины и практического здравоохранения. Наблюдается неуклонный рост числа больных этим тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом и непредсказуемостью результатов лечения [1]. Встречаемость

этой патологии составляет от 2 до 3,8–6,5 % на 100 тыс. населения [2]. За последние 30 лет частота ИЭ возросла в 3 раза, и в настоящее время он является четвертой жизнеопасной инфекцией [3].

Растет удельный вес инфицирования интактных клапанов сердца — с 1,8 % в 80-е годы, 18,7 % в 90-е до 40–60 % в 2000-е годы [4]. В 2007 г.

на 13 % увеличилось число оперированных по поводу ИЭ, а их доля во всем объеме приобретенной патологии составила от 11,7 до 40 % [1].

Эволюция возбудителей

Если во времена Стражеско и Ланга причиной ИЭ более чем в 70 % случаев являлся зеленающий стрептококк, который поражал клапаны и протекал с классически описанной клинической картиной, то уже в 60-е годы прошлого столетия значительно возросла роль стафилококковой и энтерококковой инфекции [5].

В 80–90-е годы обнаружение стафилококка при ИЭ достигает 50–70 % и лидером среди них является золотистый стафилококк, особенно при активном ИЭ. В последнее десятилетие отдают первенство стафилококку, как возбудителю ИЭ, выделенному из гемокультуры более чем в 40–60 % случаев [5]. С другой стороны, имеются сообщения, согласно которым причиной ИЭ в 40–70 % является стрептококк и в 15–40 % стафилококк [6].

При анализе результатов хирургического лечения пациентов с положительной гемокультурой было отмечено, что стрептококки чаще встречались при ИЭ нативных клапанов, а стафилококки — при ИЭ протезированных клапанов [7].

Некоторые исследователи считают, что золотистый стафилококк является специфическим возбудителем ИЭ правых камер сердца. Установлено, что при выделении золотистого стафилококка смертность при консервативном лечении ИЭ в 5 раз выше, чем при выделении стрептококка [8].

В последние десятилетия 5–10 % случаев ИЭ связывают с бактериемиями из группы НАСЕК и вирусной инфекцией [9].

В настоящее время отмечается тенденция к росту грамотрицательных микроорганизмов (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, клебсиелла), на долю которых приходится до 15–17 % случаев ИЭ [9].

Особенностью эволюции микробных факторов при ИЭ является возрастающее от 21 до 32 % число полимикробных ассоциаций, в частности, у инъекционных наркоманов. Микробиологическое исследование образцов клапанного эндокарда у больных врожденными пороками сердца с посевом на селективные среды позволило наблюдать одновременный рост нескольких видов аэробных и анаэробных микроорганизмов [10].

Отмечается опасный сдвиг в сторону увеличения числа грибковых эндокардитов (от 3–8 до 34 %), которые сопровождаются высокой летальностью. Чаще из крови высеваются грибы рода *Candida* — до 80 % и реже *Aspergillus* — до 7 %, в то же время при посевах с клапанов с одинаковой частотой высеваются как первые, так и вторые [11].

Существенно сместился акцент в возрастном составе больных с ИЭ за прошедшие 30

лет: от максимума 31–40 лет в 80-е годы, до 51–60 лет в 2000-е годы [12].

Патогенез

Развитие ИЭ представлено следующими звеньями: повреждение эндокарда, адгезия бактерий из кровотока на поврежденное место, прилипание тромбоцитов и фибрина к инфицированному эндокарду, разрушение ткани клапана.

Патологический процесс во многом определяется наличием вирулентной инфекции, когда на фоне ослабления резистентности организма (эндокарда) и наличия бактериемии возникают условия попадания микроорганизмов на деструктивно измененные клапаны или эндотелий эндокарда и крупных сосудов. Деструктивные изменения в эндокарде могут возникать вследствие механических или иммунокомплексных воздействий и приводить к локальному аллергическому отеку, десквамации эндокарда на ограниченном участке, взрывленности его без воспаления [13].

Развитию ИЭ может также способствовать воспаление эндотелия без поражения клапана. Локальное воспаление стимулирует эндотелиальные клетки к выработке интегринов группы $\beta 1$, которые связывают циркулирующий фибронектин с эндотелиальной поверхностью при стафилококковых и некоторых других ИЭ. После адгезии *S. aureus*, которые имеют на своей поверхности фибронектин-связывающие белки, начинают активное внедрение в клапанные эндотелиальные клетки, где они могут либо персистировать, избегая реакции «защиты хозяина» и воздействия антибиотиков, либо размножаться и распространяться в отдаленные органы [14].

Структура ИЭ

Если в 70–80-е годы прошлого столетия удельный вес первичного ИЭ составлял 20–25 %, то в последние десятилетия он увеличился до 50–70 %, что объясняется расширением госпитального эндокардита, увеличением числа протезированных клапанов, большим количеством внутривенных катетеров, ростом инъекционной наркомании [15].

Установлено, что высоковирулентные возбудители чаще поражают интактные клапаны, при этом золотистый стафилококк — ведущий возбудитель ИЭ поражает их в 50 % случаев. Эволюция в сторону увеличения произошла в основном за счет повышения удельного веса острых форм первичного ИЭ. За период с 1986 по 1998 гг. первичный эндокардит наблюдался в 63,7 % случаев и вторичный — в 36,3 % среди 136 больных с протезированными аортальными клапанами [16].

В то же время по свидетельству других авторов в 80-е годы прошлого столетия частота первичного ИЭ составила 38,6 % с постоянным снижением к середине 90-х годов до 25,5 %, а структура вторичного ИЭ осталась без изменений [13].

Основой современной трансформации этиологии приобретенных пороков сердца явилось снижение роли ревматизма и увеличение доли клапанной патологии дегенеративного генеза, которая является предрасполагающим фактором развития ИЭ, что сказалось на частоте встречаемости вторичного эндокардита [17].

Увеличивается число сообщений о развитии ИЭ на фоне пролапса створок митрального клапана, их миксоматозной дегенерации или врожденной клапанной патологии — двустворчатого аортального клапана [17, 18].

Эволюционной особенностью последнего десятилетия является возрастание числа больных, имеющих в качестве фона для развития ИЭ врожденные пороки сердца, которые служат почвой для развития ИЭ почти у 80 % больных [17].

В 70-80-е годы по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия отмечено увеличение частоты встречаемости изолированного поражения аортального клапана с 50–53 до 62–80 % [19]. При первичном эндокардите одновременное поражение аортального и митрального клапанов встречалось в 9–13 % случаев, в то время как при вторичном эндокардите — в 24–47 % [20].

В противоположность этому другие авторы наблюдали ИЭ митрального клапана в 38 %, митрального и аортального клапана — в 27,3 % и аортального — в 24,3 % [17].

Вариабельность частоты встречаемости ИЭ трикуспидального клапана колеблется от 1,35–5 до 10–18 %; поражения митрального клапана составляют 30–38,5 %, аортального — 36–45 %, митрального и аортального клапанов — 10–15 %, трикуспидального — 6 %, клапана легочной артерии — 2–3 % [21].

Результаты обследования 331 больного клапанным ИЭ за 20-летний период показали, что в патологический процесс вовлекались преимущественно клапаны левых отделов сердца: митральный — в 69 %, аортальный — в 56 %, клапаны правых отделов сердца — в 6 % [22].

В последнее 10-летие прогрессивно увеличивается число больных ИЭ с сочетанными двух- и трехклапанными поражениями в сравнении с прошлыми двумя десятилетиями. Если в 80-е годы прошлого столетия изолированное поражение клапанов сердца наблюдалось в 80 %, при этом в 57,6 % был заинтересован аортальный клапан, 28,4 % — митральный клапан и в 15 % отмечалось сочетанное клапанное поражение, то в последнее десятилетие локализация инфекции одновременно на митральном и аортальном клапанах встречалась в 18–31 % [22].

Особенностью ИЭ 90-х годов явилось появление поражения правых камер сердца, чего не наблюдалось в предыдущий период наблюдения. Анализ патологоанатомического материала показал, что в 80-е годы прошлого столетия во-

влечение в инфекционный процесс клапанов правых камер сердца (изолированно или в сочетании с левыми) было отмечено в 16,2 %, в 90-е годы — в 14 %, в 2000-е годы — в 19,4 % [23].

За 30-летний период наблюдения существенной разницы в динамике возбудителей первичного эндокардита не отмечено и ведущей микрофлорой остается золотистый стафилококк, в то же время уменьшилась доля эпидермального стафилококка и увеличилась доля грамотрицательной флоры. При вторичном эндокардите основным патогенным агентом явился эпидермальный стафилококк: в 80-е годы — в 59,7 %, в 90-е — в 61 %, в 2000-е — в 57,8 %; на втором месте была грамотрицательная флора, соответственно, в 14,7; 22,5 и 27,5 %, а лишь за ними золотистый стафилококк — 18,6; 11; 10,6 % соответственно [16].

Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов

В настоящее время частота ИЭ у наркоманов составляет от 1,4 до 6,4 %. ИЭ трикуспидального клапана у наркоманов составил 68–78 %, митрального клапана — 22–24 %, аортального клапана — 8–12 %. У инъекционных наркоманов с поражением только правых камер сердца предшествующее поражение клапанов наблюдалось в 22,2–24 % [24, 25].

Частота поражения трикуспидального клапана у инъекционных наркоманов колеблется в достаточно широких пределах — от 26–50 до 80 % [24]. Помимо трикуспидального клапана в патологический процесс у них в 10–38,6 % вовлекаются клапаны левых камер сердца, при этом в 5–31 % они поражаются изолированно, без заинтересованности трикуспидального клапана [26].

Причиной развития ИЭ у наркоманов в 50–72 % является золотистый стафилококк, причем в 15 % он метициллинрезистентный (MRSA); в 8,8–16,4 % — зеленящий стрептококк; 20 % — энтерококк; 10 % — грамотрицательная флора; 5 % — грибы. При вовлечении в инфекционный процесс клапанов левых камер сердца, роль золотистого стафилококка уменьшалась до 12–23 %, при этом значительно возрастала роль стрептококков — 15–56,3 %, энтерококков — 24–32,8 % и грибковой флоры — 12–20,8 % [24].

ИЭ у наркоманов, вызванный золотистым стафилококком, протекает с острым началом, гектической лихорадкой, высокой частотой гнойно-септических осложнений и ранним развитием полиорганной недостаточности, тогда как ИЭ, вызванный эпидермальным стафилококком, отличается значительно меньшей выраженностью клинических проявлений, но более частыми тромбоэмболическими осложнениями. ИЭ у наркоманов, вызванный синегнойной палочкой, отличается тяжелым клиническим течением, множественными эмболиями, неуправляемой СН, резистентно-

стью к антибактериальной терапии и сопровождается высокой пери- и послеоперационной летальностью [25]. Для энтерококкового ИЭ наркоманов характерно крайне злокачественное течение, множественные эмболии, устойчивость к большинству антибиотиков [20]. Особенности течения грибкового эндокардита у этой категории больных являются высокая активность процесса, образование огромных вегетаций и микотических аневризм, преимущественное поражение аортального клапана, склонность к возникновению эмболических осложнений [20, 24].

Протезный инфекционный эндокардит

Инфекционным эндокардитом протезированных клапанов сердца (ИЭПК) считают инфицирование механических и биологических клапанных протезов любой микрофлорой, вызывающей формирование внутрисердечного очага инфекции, приводящей к дисфункции протеза и последующему нарушению внутрисердечной гемодинамики. [26].

Частота развития ИЭПК за последние 30 лет составляет от 1,7 до 17 % среди общего числа больных, которым выполнено протезирование клапанов сердца. При 20-летнем наблюдении отмечено возрастание ИЭПК до 11,4–15,9 % [27].

Среди оперированных с ИЭ удельный вес ИЭПК возрастает до 10–25 %, увеличиваясь у пациентов старше 70 лет до 52 %. ИЭПК в 55–82 % является основной причиной повторных операций на клапанах сердца [26, 27, 28].

Частота развития ИЭПК составляет 1,4–3,1 % в первые 12 месяцев после операции и 3,2–5,7 % за первые 5 лет после операции. Наибольший риск развития ИЭПК отмечается в течение первых 6 месяцев после протезирования клапанов сердца (особенно в течение первых 5–6 недель), в дальнейшем частота развития ИЭ снижается до 0,2–0,35 % в год [28].

При ИЭ механических и биологических протезов абсцессы клапанного кольца наблюдались в 25,5–50 %, парапротезные фистулы — в 10,4–16,7 % случаев [26].

Ранний ИЭПК протекает остро, по типу сепсиса, в то время как поздний ИЭПК имеет более доброкачественное течение и стертую клиническую картину [26, 27].

Если в 60–70-х годах в этиологии раннего протезного эндокардита преобладали стафилококки, то к 80-м годам они уступили первенство грамотрицательной флоре, когда основным источником инфицирования стал не воздушный (стафилококк), а контактный путь (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка) [27].

В 90-е и в начале 2000-х годов при раннем протезном эндокардите чаще стали высевать эпидермальный стафилококк (28–30 %) и золотистый стафилококк (17–18,8 %), а при позднем ИЭПК, соответственно, 20,4 и 19,4 %.

На второе место при раннем ИЭПК вышла грамотрицательная флора — 13,6 %, затем фунгинозная — 10,3 % и *mixed*-инфекция — 5,2 %. В этиологии позднего ИЭПК продолжает играть ведущую роль стрептококк — 15,7–35 %, несколько меньше стафилококки — 9,4–12,7 % и грамотрицательная флора [28].

Первые сообщения о единичных наблюдениях грибкового ИЭПК появились в 70-х годах. Однако уже тогда было отмечено наличие *mixed*-инфекции в виде смешанной флоры грибов *Candida albicans* и стафилококка, так как известно, что росту грибов может способствовать бактериемия [28].

Диагностика

Классические признаки ИЭ: периферические стигматы становятся все более необычными. Однако такие проявления, как гломерулонефрит, эмболия мозга, легких или селезенки наблюдаются в 30 % и зачастую являются характерными признаками [22].

Среди инструментальных методов исследования наиболее информативным является эхокардиография, которая позволяет определить наличие вегетаций на клапанных структурах, отрыв хорд митрального клапана, наличие абсцессов клапанного кольца и др. Минимальный размер вегетаций, определяемых при эхокардиографии — 2 мм, при этом в первые 2 недели заболевания они очень редко диагностируются. Чувствительность эхокардиографии в М-режиме при диагностике вегетаций составляет 34–70 %. Легче вегетации диагностируются при двухмерной эхокардиографии, позволяющей определить их размер, место прикрепления, подвижность, консистенцию. Чувствительность эхокардиографического метода при этом повышается до 80 %. В то же время при эндокардите клапанов правых отделов сердца, протезном эндокардите иногда более информативной оказывается эхокардиография в М-режиме. В трудных для диагностики случаях более информативной может стать чреспищеводная эхокардиография, чувствительность которой достигает 90–96 % [29].

Положительная гемокультура является наиболее информативным критерием диагностики ИЭ, однако высеваемость микроорганизмов остается низкой. Положительная гемокультура при ИЭ у наркоманов была получена в 30,7–85,7 %, причем в 50 % был высеян золотистый стафилококк [11]. У этого контингента больных вегетации выявлялись при двухмерной эхокардиографии в 87,6 % и при использовании ЧПЭхоКГ — в 90–96 % [29].

С целью универсализации критериев диагностики ИЭ были предложены критерии Duke, где были выделены большие критерии, к которым относятся: положительная культура крови —

типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ; признаки вовлечения в процесс эндокарда — вегетации, абсцесс или новая клапанная регургитация, и малые критерии: предрасположенность; лихорадка; сосудистые явления — артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, грибковые аневризмы, конъюнктивальные кровоизлияния; иммунологические явления — гломерулонефрит, пятна Рота, узелки Ослера, ревматоидный фактор; микробиологические признаки. Определенный диагноз ИЭ выставляется при наличии 2 больших критериев, или 1 большого и 3 малых критериев, или 5 малых критериев. Возможный диагноз ИЭ выставляется при наличии 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев [30].

Прогноз выживаемости

Ближайший прогноз выживаемости больных ИЭ определяется характеристиками пациента, наличием или отсутствием у него сердечных и внесердечных осложнений, видом возбудителя и результатами эхокардиографии [31].

Основным осложнением ИЭ, влияющим на отдаленный прогноз, является СН, темпы прогрессирования которой при длительном наблюдении в целом соответствуют динамике летальности. Ведущей причиной смерти (до 84 %) является прогрессирующая сердечная недостаточность [31].

Госпитальная летальность у оперированных по поводу ИЭ естественных клапанов сердца в 2 раза ниже, чем у пациентов, леченных консервативно. Кумулятивная выживаемость у оперированных в 3 раза выше, чем у леченных консервативно. Отдаленная выживаемость больных при изолированном одноклапанном протезировании оказалась в 2 раза выше, чем при двухклапанном независимо от характера клапанного протезирования [32].

В отношении ведущих причин летальности при ИЭПК единодушное мнение отсутствует. Причиной смерти при протезном эндокардите в 67 % были кардиальные осложнения и в 33 % — неврологические [33]. Другие авторы в качестве ведущей причины смерти у этой категории больных нашли неврологические осложнения, преимущественно геморрагический инсульт (73 %) [32]. Для ИЭ естественных клапанов наиболее частой формой поражения ЦНС является ишемический инсульт, а мозговые геморрагии описаны не более чем у 5 % больных [32].

Отмечается достаточно неблагоприятный прогноз при поражении только левых камер сердца в отличие от относительно благоприятного прогноза при ИЭ правых камер. Летальность при поражении аортального клапана достоверно выше, чем при поражении митрального и трикуспидального клапанов. Частота внезапной смерти при ИЭ левых камер у наркоманов в 3 раза выше, чем при ИЭ три-

куспидального клапана и составляет, соответственно, 69 и 23 % [23, 34, 35].

Медикаментозное лечение ИЭ у наркоманов в 90-е годы при левосторонней локализации процесса приводило к 100 % летальности, против 20,6 % — после хирургического вмешательства. Хирургическое лечение при левосторонней локализации в 2000-е годы привело к снижению летальности до 7,6 %. При правосторонней локализации ИЭ у наркоманов медикаментозное лечение сопровождалось 40 % летальностью, в то время как хирургическое лечение — 17,6 % летальностью. В последние 8 лет при хирургическом лечении ИЭ в этой локализации летальность отсутствует [15].

Тактика и стратегия лечения

В большинстве случаев основное лечение ИЭ эмпирическое и базируется на использовании β-лактамов антибиотиков в комбинации с аминогликозидами. При протезном ИЭ к терапии добавляется рифампицин.

Длительность введения β-лактамов антибиотиков составляет 4 недели, аминогликозидов — 2 недели. Если же эффект от антибактериальной терапии отсутствует, вегетации увеличиваются в объеме, следует решать вопрос об оперативном лечении.

При остром инфекционном эндокардите и эндокардите наркоманов эмпирическую терапию целесообразно начинать с оксациллина, а при подозрении на *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) лечение следует начинать с ванкомицина или линезолида. М. С. Birmingham и соавт. (2003) применили линезолид по 0,6 г 2 раза в день внутривенно или внутрь у 796 пациентов с сепсисом, эндокардитом и другими тяжелыми инфекциями, вызванными мультирезистентными грамположительными возбудителями (MRSA — 22,1 %, ванкомицин-резистентные энтерококки — 66,3 %). Среди 40 случаев ИЭ лечение достигнуто в общем у 65,2 %, в том числе при ИЭ, вызванном ванкомицин-резистентным энтерококком — в 76,9 % случаев, MRSA — в 100 %, что свидетельствует о высокой эффективности препарата [36].

При диагностике урогенного сепсиса причиной острого ИЭ чаще всего является грамотрицательная флора или энтерококк и поэтому предпочтение отдается фторхинолонам III (левофлоксацин), IV (моксифлоксацин) поколений или цефепиму. Препаратами второго ряда являются ванкомицин, имипенем [37].

В лечении ИЭ перспективным может оказаться использование даптомицина — первого представителя нового класса бактерицидных антибактериальных препаратов — липопептидов, механизм действия которых заключается в связывании с мембраной бактериальной клетки, ее деполаризацией с последующей гибелью клет-

ки без явлений лизиса. В нескольких крупных международных исследованиях было подтверждено, что даптомицин по своей эффективности в отношении как MSSA, так и MRSA не уступает стандарту лечения (пенициллины и ванкомицин), что обуславливает возможность эмпирического применения даптомицина [36].

При проведении адекватной антибактериальной терапии 5-летняя выживаемость больных с инфицированием естественных клапанов составляет 60–70 %, с инфицированием протезированных клапанов — около 50 % [37].

При консервативном лечении ИЭПК летальность остается достаточно высокой и достигает 56–65 %. Прогноз медикаментозного лечения при раннем ИЭПК плохой, особенно когда возбудителем является грамотрицательная флора или грибы. Позднему протезному эндокардиту свойственны кратковременные ремиссии в ответ на рациональную антибиотикотерапию, однако и у этих пациентов заболевание заканчивается летальным исходом. Анализ литературных источников свидетельствует, что при ИЭПК необходимо безотлагательное повторное хирургическое вмешательство до развития тяжелой сердечной и полиорганной недостаточности [36].

Основными показаниями для операции у больных с ИЭПК, по данным литературных источников, были прогрессирующая сердечная недостаточность, сепсис, дисфункция клапанного протеза, появление эмболических осложнений [36].

Перспективным направлением в решении проблем ИЭПК является создание искусственных клапанов с пролонгированными антимикробными свойствами; использование аллопротезов и ксенопротезов, устойчивых к кальцификации, инфекции и разрушению; разработка рациональных схем антибиотикотерапии; усовершенствование технических приемов самой операции и реабилитации больных в послеоперационном и отдаленном периодах [34, 38].

Заключение

Последние 30 лет отмечается значительный рост заболеваемости ИЭ особенно среди лиц мужского пола в возрасте старше 50 лет, при этом ИЭ, как жизненно опасная инфекция, занял четвертое место.

В структуре заболеваемости отмечается существенный рост первичного ИЭ, тогда как в 70-80-е годы прошлого столетия ведущая роль принадлежала вторичному. Последние годы наблюдается достоверное уменьшение ИЭ на фоне ревматических пороков сердца и значительное увеличение ИЭ на фоне врожденных пороков сердца, пролапса митрального клапана, дегенеративного поражения клапанов сердца. Если в прошлые годы превалировало изолированное поражение аортального клапана и несколько меньше митрального клапанов,

то в последнее десятилетие наблюдается существенное увеличение сочетанных клапанных поражений и поражений правых камер сердца, в частности, у инъекционных наркоманов.

В связи с широким использованием для лечения пороков сердца различного генеза биологических и механических протезов значительной проблемой стал протезный ИЭ, который отличается своими особенностями этиологии, патогенеза, клинических проявлений и подходами к лечению.

Разделение ИЭПК на ранний и поздний определяется не только и не столько сроком возникновения, сколько различием в клинических проявлениях этих двух форм ИЭПК, этиологических факторов, а также путях инфицирования.

Поздняя диагностика, низкая высеваемость возбудителя из крови, разнообразие микроорганизмов, поражающих эндокард и клапаны сердца, преимущественно эмпирический подход к лечению заболевания часто обуславливают неблагоприятное течение патологического процесса и высокую летальность.

Установлено, что только раннее оперативное лечение, при наличии показаний к нему, в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией может обеспечить достаточно быстрое выздоровление больных и значительно снизить летальность при ИЭ.

Проведение изолированного медикаментозного лечения возможно только при отсутствии грубых деструктивных поражений клапанов и стабильном состоянии гемодинамики без клинических симптомов сердечной недостаточности, отсутствии крупных вегетаций на створках, стабильной функции почек, возможности длительной внутривенной катетеризации и хорошей переносимости антибиотиков.

Все это диктует необходимость дальнейшего изучения современных особенностей клинического течения, динамики развития и прогрессирования осложнений ИЭ для улучшения диагностики, оптимизации лечения, снижения трудопотерь, повышения качества жизни и выживаемости больных после медикаментозного и оперативного методов лечения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dehler, S. Early and late prognosis following valve replacement for bacterial endocarditis of the native valve / S. Dehler, O. Elert // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1995. — Vol. 43, № 2. — P. 83–90.
2. Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis? / A. Renzulli, A. Carrozza, C. Marra // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2000. — Vol. 17. — P. 228–233.
3. Finkelstein, R. Infective endocarditis in the 90 s: report from Israeli University Hospital / R. Finkelstein, S. Oren, N. Hashman // In 5th International Symposium on concept in endocarditis and cardiovascular infections. — 1999. — Abstract book. — P. 39–83.
4. Гуревич, М. А. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов / М. А. Гуревич, С. Я. Тазина // Клиническая медицина. — 1999. — № 3. — С. 50–53.
5. Баланин, Н. В. Микробиология инфекционного эндокардита / Н. В. Баланин, И. Н. Худавердов, Е. В. Гончарова // Кардиология. — 1994. — № 3. — С. 75–76.

6. Reoperation after fresh homograft replacement: years experience with 655 patients / J. Sadowski [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2003. — Vol. 23. — P. 998–1001.
7. Mathew, J. Clinical features, side involvement, bacteriology findings and outcome in infective endocarditis in intravenous drug users / J. Mathew, T. Adday, A. Anand // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155(15). — P. 1641–1648.
8. Delahaye, F. Epidemiology of infectious endocarditis / F. Delahaye, V. Goulet, C. Leport // Rev. Prat. — 1998. — Vol. 48. — № 5. — P. 486–490.
9. Буткевич, О. М. Основные особенности течения и лечения инфекционного эндокардита (анализ 135 случаев заболевания в 1990–1999 гг.) / О. М. Буткевич, Т. Л. Виноградова // Российский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 10. — С. 392–395.
10. Хабиб, О. Н. Роль анаэробов в этиопатогенезе инфекционного эндокардита / О. Н. Хабиб, Н. В. Белобородова // Инфекц. болезни. — 2004. — № 2. — С. 74–81.
11. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complication / A. S. Bayer [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2936–2948.
12. Mylonakis, E. Infective endocarditis in adults / E. Mylonakis, S. Calderwood // N. Eng. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1318–1330.
13. Идов, Э. М. Клапанный инфекционный эндокардит: Монография / Э. М. Идов, И. И. Резник. — Екатеринбург, 2009. — С. 307.
14. Hoen, B. Pathogenesis of infective endocarditis / B. Hoen, C. Selton-Suty // In 5th International Symposium on concepts in endocarditis and cardiovascular infections. — Abstract book. — 1999. — P. 28.
15. Авраам, Г. Х. Особенности современного течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов / Г. Х. Авраам, Г. А. Пичко, Е. Н. Николаевский // Актуальные вопросы кардиологии: тез. докл. XII научно-практической конференции с международным участием. — Тюмень, 2005. — С. 4–5.
16. Белобородова, Н. В. Современные представления об этиопатогенезе и антибактериальной терапии инфекционного эндокардита / Н. В. Белобородова, Ю. Н. Хабиб // Анналы хирургии. — 1999. — № 6. — С. 67–77.
17. Якушин, С. С. Инфекционный эндокардит: эволюция болезни / С. С. Якушин, С. П. Филоненко, И. Н. Косов // Российский медицинский журнал. — 1996. — № 5. — С. 14–17.
18. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis / Y. A. Que [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 201. — P. 1627–1635.
19. Дземешкевич, С. Л. Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение: монография / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон, В. В. Алекси-Месхишвили. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. — С. 328.
20. Кнышев, Г. В. Инфекционный эндокардит: монография / Г. В. Кнышев, В. Н. Коваленко — Киев: Морион, 2004. — С. 256.
21. Udecem, Y. Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis after repair / Y. Udecem, T. Sluysmans, J. Rubay // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63, №3. — P. 830–832.
22. Поляков, В. П. Инфекционный клапанный эндокардит (Современный взгляд на проблему): монография / В. П. Поляков, С. Е. Шорохов. — Самара: Офорт; СамГМУ, 2004. — С. 138.
23. Шевченко, Ю. Л. Инфекционный эндокардит правых камер сердца: Монография / Ю. Л. Шевченко, Г. Г. Хубулава. — СПб.: Наука, 1996. — С. 170.
24. Резник, И. И. Инфекционный эндокардит наркоманов: особенности течения в зависимости от этиологии клапанной локализации / И. И. Резник, А. В. Михайлов, Э. М. Идов // Совершенствование высокотехнологической медицинской помощи населению Свердловской области: сб. науч. трудов. — Екатеринбург, 2006. — С. 62–65.
25. Тюрин, В. П. Инфекционный эндокардит: монография / В. П. Тюрин — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — С. 224.
26. Piper, C. Prosthetic valve endocarditis / C. Piper // Heart. — 2001. — Vol. 85. — P. 590–593.
27. Horstrotte, D. Late prosthetic valve endocarditis / D. Holstrotte, C. Piper, R. Niehues // Europe Heart J. — 1995. — Vol. 16, Suppl. B. — P. 39–47.
28. Шихвердиев, Н. Н. Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца: монография / Н. Н. Шихвердиев, Г. Г. Хубулава, С. П. Марченко. — СПб.: Фолиант, 2006.
29. Evangelista, A. Echocardiography in infective endocarditis / A. Evangelista, M. T. Gonzalez-Alujas // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 614–617.
30. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis / J. S. Li [et al.] // Clin Infect Dis. — 2000. — Vol. 30. — P. 633–638.
31. Отдаленный прогноз подострого инфекционного эндокардита / В. П. Куличенко [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 5–9.
32. Асаулюк, И. К. Эволюция клинического течения инфекционного эндокардита / И. К. Асаулюк, С. И. Загородный // Врачебное дело. — 1999. — № 3. — С. 59–62.
33. Возможности хирургического лечения больных септическим эндокардитом с острыми нарушениями мозгового кровообращения / А. А. Силаев, Д. А. Бесараб, В. В. Портненко // XI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: тез. докл. — М., 2005. — С. 29.
34. Шумаков, В. И. Протезирование аортального клапана при инфекционном эндокардите / В. И. Шумаков, М. Л. Семеновский, А. В. Асмоловский // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1999. — № 4. — С. 14–20.
35. Вопросы хирургического лечения инфекционного эндокардита митрального клапана / Р. Ш. Саитгареев, И. Д. Пец // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2003. — № 6. — С. 56–61.
36. Демин, А. А. Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов / А. А. Демин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 60–65.
37. Белобородова, Н. В. Новые тенденции антимикробной терапии. Поиск методов оптимизации антимикробной терапии / Н. В. Белобородова // Бактериальные инфекции в стационаре: поиск новых решений: сб. науч. ст.; под ред. Н. В. Белобородовой. — М., 2005. — С. 87–89.
38. Шевченко, Ю. Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита: монография / Ю. Л. Шевченко. — СПб.: Наука, 1995. — С. 230.

Поступила 09.10.2014

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.582+617.557]:616-007.43:612.751.3-007.17

ВИЗУАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАХОВЫМИ И БЕДРЕННЫМИ ГРЫЖАМИ

В. В. Берещенко, А. Н. Лычиков, Н. Г. Шебушев, М. И. Чернобаев

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ частоты визуальных признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у пациентов с паховыми и бедренными грыжами. Более 30 % пациентов с паховыми грыжами имеют внешние проявления ДСТ. Чаще других органов поражается позвоночник и стопы.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, паховые грыжи, бедренные грыжи.

THE VISUAL SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
IN PATIENTS WITH INGUINAL AND FEMORAL HERNIA

V. V. Bereschenko, A. N. Lyzikov, N. G. Shebushev, M. I. Chernobayev

Gomel State Medical University

The frequency of the visual signs of connective tissue dysplasia (CTD) in patients with inguinal and femoral hernia has been analyzed. More than 30 % of patients with inguinal hernia have symptoms of CTD. The spine and feet are affected most often than other organs.

Key words: connective tissue dysplasia, inguinal hernia, femoral hernia.

Введение

На сегодняшний день в плановой хирургии грыжесечение остается одной из самых распространенных операций и составляет до 24 % всех хирургических вмешательств [1, 2]. Грыжи встречаются у 2–7 % взрослого населения. Широкое внедрение современных методов герниопластики позволило снизить частоту рецидивов до 0,1–2 % [2, 3].

Основной причиной образования грыж передней брюшной стенки и их рецидивов является несоответствие внутрибрюшного давления и прочности мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки. В настоящее время, ряд авторов указывает на то, что в формировании грыж различных локализаций, в том числе и их рецидивов имеет значение состояние соединительной ткани больного. У пациентов с грыжами имеется дисбаланс в соотношении коллагена первого и третьего типа [4]. В связи с этим представляет интерес изучение маркеров ДСТ у людей с грыжами живота. Длительное время считалось, что эти признаки проявляются в детском и юношеском возрасте и носят врожденный характер [5, 6]. Однако по мере накопления результатов исследований пришло понимание, что ДСТ имеет место во всех возрастных группах и с возрастом частота ее увеличивается [7, 8]. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе соединительной ткани: белках внеклеточного матрикса, ферментных системах, клетках и др. [9]. В то же время отдельные авторы считают образование грыжи как проявление ДСТ [10, 11, 12, 13].

Материалы и методы

Исследование проводилось среди пациентов с паховыми и бедренными грыжами, находящихся на лечении в хирургическом отделении ГУЗ «Гомельская городская больница № 4» в 2011–2013 гг. Пациенты были распределены

по полу, возрасту, рецидивам заболевания. Оценка ДСТ проводилась на основании внешних проявлений: астенического типа конституции, арахнодактилии, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильности в суставах, наличия плоскостопия и варикозного расширения вен нижних конечностей. Изучены отдаленные результаты хирургического лечения данных пациентов на протяжении 2011–2014 гг.

Результаты и обсуждение

В течение 2011–2013 гг. в хирургическом отделении ГУЗ «Гомельская городская больница № 4» в плановом порядке оперировано 398 пациентов с различными грыжами передней брюшной стенки, что составило 66,89 % от общего числа операций в отделении на органах брюшной полости. Большинство пациентов (57,79 %) с паховыми и бедренными грыжами были лица трудоспособного возраста от 20 до 60 лет (таблица 1). Женщин — 39 (15,98 %), мужчин — 205 (84,02 %). По нозологическим формам имелось следующее распределение: косые паховые грыжи были у 19 (7,78 %) женщин и у 128 (52,46 %) мужчин; прямые паховые грыжи встречались у 18 (7,38 %) женщин и у 63 (25,82 %) мужчин. 13 (5,33 %) мужчин имели двухсторонние паховые грыжи. У женщин такая локализация грыж выявлена лишь в 1 случае (0,41 %). Пациентов с бедренными грыжами было только 2 (0,82 %), по 1 в обоих полах. У 2 пациентов было сочетание паховых и пупочных грыж.

Рецидивные паховые грыжи были у 22 (9,02 %) пациентов. Они чаще встречались у мужчин — 19 (86,36 %). Следует отметить, что 15 пациентам были до этого проведены операции с укреплением передней стенки пахового канала, у 7 пациентов выполнялась пластика задней стенки пахового канала (по Бассини или по Постемски). Большинство рецидивов (59,09 %) приходилось на возрастную категорию пациентов старше 61 года (таблица 2).

Таблица 1 — Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
20–25	3 (1,46 %)	1 (2,56 %)	4 (1,64 %)
26–30	3 (1,46 %)	1 (2,56 %)	4 (1,64 %)
31–40	18 (8,78 %)	3 (7,69 %)	21 (8,61 %)
41–50	35 (17,07 %)	7 (17,95 %)	42 (17,21 %)
51–60	63 (30,73 %)	7 (17,95 %)	70 (28,69 %)
61–70	55 (26,83 %)	8 (20,51 %)	63 (25,82 %)
71 и старше	28 (13,67 %)	12 (30,78 %)	40 (16,39 %)
Всего	205 (100 %)	39 (100 %)	244 (100 %)

Таблица 2 — Рецидивные паховые грыжи

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
20–40	1	—
41–60	6	2
61 и старше	12	1
Всего	19	3

Изучение внешних проявлений ДСТ у пациентов с паховыми и бедренными грыжами позволило выявить определенные закономерности. Так, основные признаки ДСТ были у лиц старше 40 лет (таблица 3). Частота встречаемости не зависела от пола. У 92 (37,7 %) пациентов с грыжами

имелись внешние проявления ДСТ. У 27 (11,07 %) пациентов с ДСТ их было более двух. В совокупности, значительно преобладали поражения позвоночника и стопы (71,78 %), что можно связать со значительной механической нагрузкой на эти органы в процессе жизнедеятельности.

Таблица 3 — Внешние проявления ДСТ у пациентов с паховыми и бедренными грыжами

Признак	Мужчины			Женщины		
	20–40 лет	40–60 лет	старше 60 лет	20–40 лет	40–60 лет	старше 60 лет
Астенический тип конституции	1	5	2	—	1	4
Арахнодактилия	—	2	—	—	1	—
Воронкообразная деформация грудной клетки	—	1	—	—	—	—
Килевидная деформация грудной клетки	—	—	3	—	—	—
Сколиоз позвоночника	1	11	7	1	15	12
Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	—	—	2	—	1	2
Гиперлордоз поясничного отдела	—	2	4	—	3	3
Синдром прямой спины	—	—	1	—	—	—
Спондилолистез	—	2	6	—	8	7
Гипермобильность суставов	—	2	—	1	1	—
Стрии на коже	—	—	2	—	7	1
Продольное или поперечное плоскостопие	4	12	14	1	12	14
Варикозно расширенные вены нижних конечностей	1	7	6	—	5	4
Всего	7 (3,47 %)	44 (21,78 %)	47 (23,27 %)	3 (1,49 %)	54 (26,73 %)	47 (23,27 %)

Все пациенты были оперированы в плановом порядке. При паховых грыжах применялась пластика пахового канала по Лихтенштейну с использованием полипропиленового сетчатого эндопротеза («Эсфил», «Surumesh», «Арма-Тура»). При бедренных грыжах использовали пластику бедренного канала по Руджи-Парлаваччио с укреплением задней стенки пахового канала у мужчин по Лихтенштейну. За время наблюдения в 2011–2014 гг. рецидивов грыж не отмечено.

Заключение

Наиболее часто грыжи встречаются у мужчин в трудоспособном возрасте.

Более 30 % грыженосителей имеют различные признаки ДСТ, что должно учитываться при выполнении оперативного вмешательства.

При обнаружении признаков ДСТ необходимо провести углубленное предоперационное обследование пациентов с целью выявления висцеральных

проявлений ДСТ, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снизив тем самым риск послеоперационных осложнений.

Определение признаков ДСТ у населения позволит сформировать группы риска диспансерного наблюдения с целью предупреждения и раннего выявления заболеваний, в основе которых лежат возрастные нарушения образования соединительной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Осложнения пластики пахового канала по Лихтенштейну / В. Н. Егиев [и др.] // Хирургия. — 2002. — № 7. — С. 37–40.
2. Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair. A 7-year two center experience in 3017 patients / S. A. Kapiris [et al.] // Surg. Endosc. — 2001. — Vol. 15. — P. 972–975.
3. Хирургическое лечение паховых грыж / А. А. Бочкарёв [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 53–55.
4. Classification and surgical treatment of incisional hernia. Results of an expert's meeting / M. Korenkov [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. — 2001. — Vol. 386, № 1. — P. 65–73.
5. *Верещагина, Г. Н.* Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лече-

нию: метод. пособие для врачей / Г. Н. Верещагина. — Новосибирск: НГМУ, 2008. — 37 с.

6. Мутафьян, О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб.: СПбМАПО, 2005. — 480 с.

7. Кадурин, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей / Т. И. Кадурин, В. Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с.

8. Нечаева, Г. И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, И. Ю. Калинина. // Рос. сем. врач. — 2004. — № 2(8). — С. 47–54.

9. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер // М.: Медицина, 1981. — 312 с.

10. Дисплазия соединительной ткани: тактика ведения пациентов в условиях общей врачебной практики. Проект клинических рекомендаций. — М., 2013. — 20 с.

11. Диагностика и лечение наследственных и мультифакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации. — Минск, 2014. — 69 с.

12. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К. Ю. Николаев [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 89–92.

13. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. — 2014. — 60 с.

Поступила 12.11.2014

УДК 618.2:616-008.9

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

О. Н. Кононова

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время ожирение приняло масштабы эпидемии, в том числе у женщин молодого возраста. С целью изучения структуры и степени выраженности компонентов метаболического синдрома обследованы 143 беременные женщины с признаками абдоминального ожирения. Несмотря на большое количество научных изысканий, проблема МС у беременных нуждается в серьезных дальнейших исследованиях, направленных на раннюю диагностику, перинатальную профилактику и лечение для снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность.

THE IDENTIFICATION AND EVALUATION OF THE METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN PREGNANT WOMEN WITH ABDOMINAL OBESITY

O. N. Kononova

Gomel State Medical University

Currently, obesity has taken epidemic proportions, especially among young women. 143 pregnant women with signs of abdominal obesity have been examined in order to study the patterns and evidence levels of the metabolic syndrome components. Despite the large number of scientific studies, the problem of metabolic syndrome in pregnant women needs serious further research aimed at the early diagnosis, perinatal prevention and treatment to reduce cardiovascular risks.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance.

Введение

Экстрагенитальные заболевания у беременных представляют собой особую проблему как для терапевтов, так и для акушеров-гинекологов. Участие терапевта в ведении беременных является необходимым. Одновременно вынужденно повысился интерес акушеров к знанию патологии внутренних органов, поскольку наличие экстрагенитальных заболеваний не только определяет во многих случаях состояние женщины в период беременности, но, по данным разных авторов, с ними связаны 12–20 % материнской смертности и до 40 % перинатальной заболеваемости и смертности [1–4].

Исследователи все чаще обращают внимание на изучение проблемы метаболического синдрома (МС) как одной из основ множества социально значимых патологических состояний. В 2005 г. в Берлине на I Международном конгрессе по предиабету МС был назван пан-

демией XXI века. История изучения МС начинается с 1968 г., когда В.Н. Серов впервые ввел понятие «послеродовый нейро-эндокринный синдром», дав его объяснение. Лишь 20 лет спустя, в 1988 г. G. Reaven описал так называемый X-синдром, включающий артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность (ИР) [5–7].

Позднее в понятие МС было включено ожирение [8], поскольку результаты проведенных в дальнейшем популяционных и эпидемиологических исследований показали выраженную связь между ожирением и другими компонентами МС. Все составляющие МС являются факторами риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Актуальность проблемы МС определяется как широкой его распространенностью — от 14 до 40 %, так и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), АГ, коро-

нарной болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [5].

В настоящее время в литературных источниках достаточно подробно освещены осложнения беременности при наличии у матери отдельных компонентов МС [1–5, 9, 11].

В последние десятилетия появились исследования, позволяющие утверждать, что беременные с ожирением относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и перинатальных потерь [4, 10].

Частота МС среди беременных колеблется от 5 до 20 %. В ряде проспективных исследований было показано, что избыточное накопление жировой ткани в абдоминальной области связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [9, 13], а тяжесть акушерских осложнений коррелирует со степенью ожирения и наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний [11, 12].

Ожирение ухудшает прогноз течения беременности и родов, а также повышает риск неблагоприятных перинатальных исходов. Кроме того, есть данные, что после перенесенной беременности, вне зависимости от характера ее течения и исхода, в послеродовом периоде возможно прогрессирование основных составляющих МС [4].

Распространенность и значимость ожирения и МС для пациенток репродуктивного возраста вызывает необходимость дальнейшего всестороннего и углубленного изучения патогенетических механизмов его развития.

Цель

Изучение структуры и степени выраженности компонентов МС у женщин с абдоминальным ожирением (АО) в течение беременности и их оценка через 6–12 месяцев после родов.

Материал и методы исследования

С 2011 по 2014 гг. на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» было проведено проспективное когортное исследование 143 беременных женщин в возрасте от 19 до 43 лет (медиана — 31 (26; 35) год). Критерием включения женщин в исследование было наличие АО, МС, подтвержденный лабораторными методами по критериям, принятым в 2009 г., по согласованному заявлению по МС [14], одноплодная беременность в сроке до 10 недель, отсутствие сахарного диабета 1 типа, хронической болезни почек и системных заболеваний.

Все беременные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Женщины были разделены на 3 группы. Основную группу составили женщины с установленным МС ($n = 55$), группу риска ($n = 57$) — женщины с 1–2 компонентами МС, контрольная группа ($n = 31$) — практически здоровые женщины с нормальным весом.

На этапе скрининга проводился сбор данных анамнеза, методом анкетирования подробно изучались жалобы, выполнялись объективный осмотр, антропометрия. Особое внимание уделялось давности возникновения различных компонентов МС, отягощенной наследственности по ожирению, СД 2 типа, АГ, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям.

После формирования выборки в сроки 6–12, 29–34 недель беременности и спустя 6–12 месяцев после родов проводилось комплексное антропометрическое (вес, рост, ИМТ, отношение ОТ/ОБ) и клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку показателей липидного спектра крови, гормонального фона, углеводного обмена и инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment — HOMA-IR). Все исследования проводились по стандартным методикам. На основе полученной информации была разработана электронная база данных. Данные сведены в таблицы и обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica», 8.0. Анализ различий по количественным показателям в двух независимых группах проводился с использованием критерия Манна — Уитни (U, Z). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Анализ взаимосвязи проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Показатели описательной статистики для количественных параметров представлены в виде медианы и квартилей — Me (Q25 %; Q75 %), для качественных — в виде процентов (%). Нулевую гипотезу отменяли при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В I триместре беременности все женщины были обследованы в сроке 8–12 недель беременности, в том числе в сроке 8 недель — 1,4 %, 9 недель — 11,2 %, 10 — 19,6 %, 11 — 39,9 %, 12 недель — 28,0 %. Распределение женщин по числу беременностей представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение женщин по числу беременностей

Беременность	Группа МС ($n = 55$)	Группа риска ($n = 57$)	Группа контроля ($n = 31$)	χ^2	P
Первая, %	50,9	54,4	67,7	2,373	0,305
Повторная, %	49,1	45,6	32,3		

Всем женщинам, включенным в исследование в сроке до 10 недель, измерялась окружность

талии (ОТ, см). Ожирение расценивалось как абдоминальное при окружности талии более 80 см и

отношении ОТ/ОБ $\geq 0,8$. Степень ожирения определяли по ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

При проведении анализа различий антропометрических показателей между изучаемыми

группами пациенток в I триместре беременности были выявлены статистически значимые различия по параметрам веса, ИМТ, отношения ОТ/ОБ. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Возраст и антропометрические показатели у беременных в I триместре

Индикаторный показатель МС	Группа МС	Группа риска	Группа контроля	Н	р
Возраст, лет	32 (28; 34)	30 (25; 34)	28 (26; 37)	1,407	0,495
Рост, см	162 (158; 166)	164 (160; 166)	164 (160; 168)	1,779	0,411
Вес, кг	95 (88; 109)	86 (80; 97)	58 (55; 62)	68,221	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	35,9 (33, 5;40)	32,4 (30,5; 36,1)	21,6 (20,5; 22,2)	69,484	< 0,001
ОТ/ОБ	0,92 (0,90; 0,95)	0,91 (0,87; 0,96)	0,79 (0,78; 0,81)	53,916	< 0,001

У 72 % участниц исследования выявлены визуальные признаки АО, у 28 % они отсутствовали. По выборке в целом компонентов МС в I триместре беременности не выявлено у 27,1 % пациенток, 1 компонент выявлен у 18,2 %, 2 — у 21,7 %, 3 — у 18,9 %, 4 — у 16,8 %, 5 компонентов — у 2,8 %. На основе проведенных исследований диагноз МС в I триместре беременности был выставлен 38,5 % пациенток, в группу риска (наличие 1–2 компонентов МС)

были отнесены 39,9 % участниц исследования, 21,7 % пациенток с полным отсутствием компонентов МС составили группу контроля. При проведении частотного анализа встречаемости компонентов МС в I триместре беременности в группе пациенток с МС и группе риска выявлены статистически значимые различия. Структура распространенности компонентов МС для изучаемых групп и по выборке в целом и результаты расчетов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Частота встречаемости компонентов МС у беременных женщин в I триместре

Компонент МС	Наличие компонента МС, %		
	группа МС	группа риска	р
ОТ ≥ 80 см	100	96,5	0,496
САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	94,6	38,6*	< 0,001
ЛПВП < 1,29 ммоль/л	50,9	7,0*	< 0,001
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	87,3	10,5*	< 0,001
Глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л	25,5	1,8*	< 0,001

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,001$) относительно группы МС

При проведении анализа различий между изучаемыми группами пациенток в I триместре беременности были выявлены статистически значимые различия по значениям всех индикаторных показателей компонентов МС. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Группы МС и риска показали достоверно больший показатель ОТ, уровней САД, ДАД и глюкозы по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При анализе изменений липидного

спектра в группах обращает на себя внимание более низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ в группах МС и риска по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

При изучении встречаемости сочетаний компонентов МС у женщин в I триместре беременности установлено, что из 32 возможных сочетаний у пациенток было выявлено 16. Сведения о частотах встречаемости представлены в таблице 5.

Таблица 4 — Значения индикаторных показателей компонентов МС у беременных в I триместре

Индикаторный показатель МС	Группа МС	Группа риска	Группа контроля	Н	р
ОТ, см	105 (99; 114)	98 (91; 106)	76 (74; 77)	80,218	< 0,001
САД, мм рт. ст.	140 (140; 150)	120 (120; 140)	120 (110; 120)	79,640	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 95)	80 (80; 85)	80 (75; 80)	76,008	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,18; 1,68)	1,68 (1,48; 1,86)	1,90 (1,80; 1,96)	44,100	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,90 (1,75; 2,32)	1,2 (1,02; 1,47)	1,11 (0,86; 1,20)	73,506	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,7; 5,6)	4,4 (4,1; 4,8)	4,1 (3,9; 4,2)	62,223	< 0,001

Таблица 5 — Встречаемость сочетаний компонентов МС у беременных в I триместре

Сочетание компонентов МС	Встречаемость сочетаний компонентов МС, %		
	группа МС	группа риска	все пациентки
ЛПВП	0	3,5	1,4
ОТ	0	42,1	16,8

Окончание таблицы 5

Сочетание компонентов МС	Встречаемость сочетаний компонентов МС, %		
	группа МС	группа риска	все пациентки
ОТ + АГ	0	38,6	15,4
ОТ + ТГ	0	10,5	4,2
ОТ + ТГ + АГ	36,4	0	14,0
ОТ + ЛПВП	0	3,5	1,4
ОТ + ЛПВП + АГ	7,3	0	2,8
ОТ + ЛПВП + ТГ	1,8	0	0,7
ОТ + ЛПВП + ТГ + АГ	29,1	0	11,2
Г + ОТ	0	1,8	0,7
Г + ОТ + ТГ	1,8	0	0,7
Г + ОТ + ТГ + АГ	10,9	0	4,2
Г + ОТ + ЛПВП	1,8	0	0,7
Г + ОТ + ЛПВП + АГ	3,6	0	1,4
Г + ОТ + ЛПВП + ТГ + АГ	7,3	0	2,8

Примечание. ОТ ≥ 80 см; АГ — САД ≥ 130 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 85 мм рт. ст.; ЛПВП $< 1,29$ ммоль/л; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; Г — глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л.

При анализе комбинаций компонентов МС выявлено, что АО встречается у всех обследованных женщин (100 %) группы МС и риска.

При проведении частотного анализа встречаемости различных степеней ожирения в I триместре беременности выявлены статистически значимые различия между группой МС и группой риска. Результаты расчетов представлены в таблице 6.

При проведении частотного анализа факторов риска и экстрагенитальной патологии в изучаемых группах были выявлены статистически значимые различия. Результаты расчетов представлены в таблице 7.

Из данных таблицы 7 видно, что отягощенная наследственность по ожирению, СД 2 типа, АГ чаще встречается в группе МС, чем в группе риска и контрольной.

Оценка частоты сопутствующих и перенесенных в прошлом экстрагенитальных заболеваний показывает, что уровень общей заболеваемости весьма высок у пациенток группы МС и группы риска.

В нашем исследовании мы также оценивали данные акушерского анамнеза: количество родов, беременностей, аборт, выкидышей, наличие патологий беременности. Все эти показатели оказывают влияние на формирование и течение МС. Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 6 — Частота встречаемости различных степеней ожирения в I триместре

Группа пациенток	Частота встречаемости, %				χ^2	P
	избыточная масса тела	I степень ожирения	II степень ожирения	III степень ожирения		
Группа МС	5,5	34,6	36,4	23,6	15,695	0,003
Группа риска	7,0	47,4	19,3	10,5		

Таблица 7 — Частота встречаемости факторов риска и экстрагенитальной патологии у пациенток в I триместре беременности

Фактор риска	Частота встречаемости, %			χ^2	p
	группа МС	группа риска	группа контроля		
Курение	43,6	22,8	6,5	14,774	0,001
Отягощенная наследственность по ожирению	100,0	64,9	35,5	43,340	$< 0,001$
Отягощенная наследственность по АГ	92,7	71,9	29,0	38,851	$< 0,001$
Отягощенная наследственность по СД	65,5	45,6	19,4	17,036	$< 0,001$
Отягощенная наследственность по ССЗ	75,9	61,4	29,0	18,118	0,001
Наличие патологии ЦЖ	25,9	21,05	25,8	0,437	0,804
Наличие патологии ЖКТ	45,5	31,6	32,3	2,702	0,259
Наличие патологии ССС	50,9	36,8	9,7	14,575	0,001
Наличие патологии МВС	32,7	19,3	19,4	3,292	0,193

Таблица 8 — Акушерский анамнез у пациенток в I триместре беременности

Акушерский анамнез	Частота встречаемости, %			χ^2	p
	группа МС	группа риска	группа контроля		
Осложнен акушерский анамнез	54,6	36,8	16,1	12,495	0,002
Искусственное прерывание беременности в раннем сроке	25,5	17,5	9,7	3,333	0,189
Искусственное прерывание беременности в позднем сроке	0,0	1,8	0,0	1,519	0,468
Выкидыш в позднем сроке	7,3	7,0	0,0	2,349	0,309
Выкидыш в раннем сроке	23,6	21,1	3,2	6,077	0,048
Неразвивающаяся беременность	7,3	0,0	0,0	6,511	0,039
Преждевременные роды	16,4	1,8	3,2	9,526	0,009
Мертворождение	1,8	0,0	0,0	1,593	0,451

Выводы

Полученные данные указывают на важность ранней диагностики компонентов МС у беременных и формирование групп риска по развитию МС в будущем.

МС чаще развивается у женщин с отягощенной наследственностью по ожирению, СД 2 типа, АГ.

Необходимо разрабатывать специальные мероприятия, направленные на своевременную и адекватную диагностику МС, выявление его клинических признаков, перинатальную профилактику, выделение критериев диспансерного наблюдения беременных с МС.

Необходима организация лечебно-профилактической помощи этому контингенту беременных для снижения у женщин сердечно-сосудистого риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Закирова, Н. И. Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью / Н. И. Закирова // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 2. — С. 21–24.
2. Капанадзе, М. Ю. Принципы профилактики тромбозомболических осложнений после кесарева сечения в группах высокого риска / М. Ю. Капанадзе // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 26–30.
3. Медведь, В. И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В. И. Медведь. — Киев: Авиценна, 2002. — С. 167.

4. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. — М.: Триада-Х, 1999. — С. 815.

5. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы / В. И. Подзолков [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 28–33.

6. Шестакова, М. В., Брескина, О. Ю. // Consilium medicum. — 2002. — Vol. 4, № 2. — P. 523–527.

7. Despres, J. P. Obesity and insulin resistance. Epidemiologic, metabolic, and molecular aspects. In Insulinresistance: the metabolic syndrome X / J. P. Despres, A. Marette. — Ed. by G. M. Reaven and A. Laws. — Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, 1999. — P. 51–81.

8. Благосклонная, Я. В. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1998. — № 4, 6. — С. 43–48.

9. Чернуха, Е. А. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением / Г. Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. — 1992. — № 1. — С. 68–73.

10. Bjorntorp, P. Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat / P. Bjorntorp // Diabetes Metab. — 2000. — Vol. 26, № 3. — P. 10–12.

11. Серов, В. Н. Клинико-метаболическая картина у беременных с ожирением и дефицитом массы тела / В. Н. Серов, Ч. С. Леуткина, А. Д. Попова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2000. — № 4. — С. 16–18.

12. Wolfe, H. High prepregnancy body mass index — a maternal — fetal risk factor / H. Wolfe // N Eng J. Med. — 1998. — Vol. 338, № 3. — P. 191–192.

13. Bellver, J. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium / J. Bellver, M. A. Melo, E. Bosch // Fertil Steril. — 2007. — Vol. 7, № 88. — P. 446.

14. Harmonizing the Metabolic Sindrom / K. G. Alberti [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — P. 1640–1645.

Поступила 20.10.2014

УДК 616.833.54-007.17:616.711.6-007.43

МНОЖЕСТВЕННАЯ ДИСТРОФИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ МНОГОУРОВНЕВЫХ ГРЫЖАХ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

М. В. Олизарович

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: анализ вариантов множественной патологии поясничного отдела позвоночника при многоуровневых грыжах межпозвонкового диска.

Материал и методы. Проведен опрос, анализ историй болезни и протоколов КТ и МРТ 87 пациентов с множественной патологией поясничного отдела позвоночника, оперированных в нейрохирургическом отделении УГОКБ в 2007–2013 гг.

Результаты. Наличие множественной сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника установлено у 82 (94,3 %) человек.

Отмечено преобладание у женщин частоты встречаемости спондилоартроза (89,7 % против 72,4 % у мужчин) и спондилолистеза (6,9 % против 1,7 % у мужчин).

У мужчин чаще встречалась гипертрофия желтой связки (29,3 % против 17,2 % у женщин) и обызвествление продольных связок (13,8 % против 6,9 % у женщин).

Заключение. Множественная сопутствующая патология поясничного отдела позвоночника выявлена у 94,3 % обследованных. Наиболее часто основной патологии сопутствовали спондилоартроз (в 78,2 % случаев), спондилез (в 73,6 %) и грыжа Шморля (в 31 %).

Ключевые слова: дистрофическая патология позвоночника, радикулопатия, секвестрэктомия.

MULTIPLE DYSTROPHIC PATHOLOGY OF THE LUMBAR SPINE WITH A MULTI-LEVEL HERNIATED DISC

M. V. Olizarovich

Gomel State Medical University

The aim of this study was to analyze the types of multiple pathology of the lumbar spine with a multilevel herniated disc.

Material and methods. We conducted a survey, analyzed medical records and CT and MRT reports of 87 patients with multiple disorders of the lumbar spine, having been operated at the Neurology ward over 2007-2013.

Results. 82 (94.3 %) patients revealed multiple comorbidities of the lumbar spine. We noted the prevalence of spondylarthrosis (89.7 % vs. 72.4 % in men) and spondylolisthesis (6.9 % vs. 1.7 % in men) in the women. In the men, yellow ligament hypertrophy (29.3 % vs. 17.2 % in the women) and calcification of the longitudinal ligaments (13.8 % vs. 6.9 % in the women) were more common.

Conclusion. Multiple comorbidities of the lumbar spine were detected in 94.3 % of the patients. Most often the underlying pathology was accompanied by spondylarthrosis (78.2 %), spondylosis (73.6 %) and Schmorl hernia (31 %).

Key words: dystrophic pathology of the spine, radiculopathy, sequestrectomy.

Введение

Остеохондроз позвоночника — это дистрофия (нарушение питания) тканей межпозвонкового диска (МПД) с ослаблением его амортизирующих свойств. При остеохондрозе ухудшается фиксирующая способность позвоночника, то есть состояние околопозвоночных мышц и связок, особенно при нагрузке [1, 2, 3].

Грыжа межпозвонкового диска — это смещение пульпозного ядра через разрыв в фиброзном кольце за пределы МПД [2, 4]. Ее компрессирующее воздействие на спинномозговой корешок приводит к дискогенной радикулопатии, что проявляется болевыми, моторными и вегетативными нарушениями [4–8].

Кроме факторов, вызывающих сдавливание корешка, существует целый ряд патологических процессов под общим названием «дегенеративно-дистрофическое поражение позвоночника». Одним из них является спондилез — ограниченное обызвествление передней продольной связки позвоночника, специфика которого заключается в образовании парных клювовидных остеофитов, огибающих МПД [9, 10].

Спондилоартроз определяется как артроз дугоотростчатых суставов позвоночного столба, проявляющийся дегенерацией суставного хряща, субхондральным остеосклерозом и оссификацией периапартулярных тканей [9, 10].

Гипертрофия желтой связки — это увеличение объема волокон желтой связки по отношению к ее первоначально нормальной величине, при этом может выступать также как компрессирующий фактор, требующий хирургического вмешательства [9, 11]. Данная па-

тология утяжеляет течение дискогенной радикулопатии, при том, что важное значение в настоящее время приобретает многоуровневая радикулопатия, вызванная протрузией или секвестрацией одновременно нескольких МПД. При этом компрессии могут подвергаться спинальные корешки как с одной, так и с двух сторон [3, 7].

Таким образом, изучение частоты и характера сопутствующей грыже МПД дистрофической патологии поясничного отдела позвоночника позволит более точно определить тактику дальнейшего ведения пациента, в том числе и показания к хирургическому вмешательству.

Цель

Анализ вариантов множественной патологии поясничного отдела позвоночника при многоуровневых грыжах МПД.

Материалы и методы исследования

Методикой исследования был опрос пациентов, оценка клинических данных и компьютерно-томографических заключений.

Объектом исследования явились случаи лечения пациентов с поясничной радикулопатией при множественном дистрофическом поражении позвоночника. Проведен опрос, анализ историй болезни и протоколов КТ и МРТ 87 пациентов с множественной патологией поясничного отдела позвоночника, оперированных в нейрохирургическом отделении УГОКБ в 2007–2013 гг.

Проанализированы следующие показатели: поло-возрастная структура пациентов, социальный статус и тип физической нагрузки, неврологические расстройства при поступлении для хирургического лечения, компресси-

рующие и некомпенсирующие спинномозговой корешок дистрофические процессы.

При проведении обработки полученных результатов для проверки статистических гипотез и расчета вероятностей ошибочного отклонения нулевой гипотезы p использовалось специализированное программное обеспечение «Statistica», 11.0 с инструментом «Difference tests». Для целей данного исследования принят уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$. Учитывались также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты и обсуждение

Поло-возрастная характеристика пациентов и анамнестические данные

Полученные нами данные по поло-возрастному составу представлены в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что среди пациентов, страдающих корешковой компрессией на поясничном уровне, преобладали лица трудоспособного возраста от 30 до 59 лет (73 человека (чел.) — 83,9 %), причем мужчины составили 66,7 %.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество больных	%	Пол			
			мужской	%	женский	%
20 □ 29	9	10,4	8	9,2	1	1,1
30 □ 39	22	25,3	14	16,1	8	9,2
40 □ 49	23	26,4	14	16,1	9	10,4
50 □ 59	28	32,2	20	23	8	9,2
60 и старше	5	5,7	2	2,3	3	3,4
Всего	87	100	58	66,7	29	33,3

Таблица 2 — Неврологические синдромы при нескольких уровнях компрессии поясничных корешков

Синдром	Мужчины			Женщины			Всего
	слева	справа	обе стороны	слева	справа	обе стороны	
Радикулопатия L ₄	0	1	0	1	0	0	2
Радикулопатия S ₁	0	0	0	1	1	0	2
Радикулопатия L ₅ с люмбоишалгией	1	0	0	0	0	0	1
Радикулопатия S ₁ с люмбоишалгией	1	0	0	0	0	0	1
Радикулопатия L ₄ с радикулоишемией L ₃ -L ₄	0	0	0	0	0	1	1
Радикулопатия S ₁ с радикулоишемией L ₄ -L ₅	1	0	0	0	0	0	1
Бирадикулопатия L ₃ и L ₄	3	0	0	1	0	1	5
Бирадикулопатия L ₃ и L ₅	0	1	0	0	0	0	1
Бирадикулопатия L ₄ и L ₅	2	4	1	0	1	1	9
Бирадикулопатия L ₄ и S ₁	10	6	3	6	2	0	27
Бирадикулопатия L ₅ и S ₁	9	1	1	3	0	0	14
Бирадикулопатия L ₄ и S ₁ с люмбоишалгией	0	0	0	1	0	0	1
Радикулоишемия L ₄ -L ₅	2	2	0	1	4	0	9
Радикулоишемия L ₅ -S ₁	1	0	0	0	0	0	1
Радикулоишемия L ₄ -L ₅ с люмбоишалгией	1	0	0	0	0	0	1
Радикуломиелоишемия	1	1	0	1	0	0	3
Полирадикулопатия (3 и более корешка)	3	2	0	2	0	1	8
Всего	35	18	5	17	8	4	87

Характеристика компрессирующих факторов

Тип выпавшей грыжи межпозвонкового диска

Для достоверной диагностики заболеваний поясничного отдела позвоночника и, в частно-

сти, патологии межпозвонковых дисков проводили КТ и МРТ. Данные методы позволяют визуализировать выпячивание диска, что также использовалось при составлении плана хирур-

В исследованной группе преобладали городские жители (70 чел. — 80,5 %). Тяжелым физическим трудом занимались 12 (13,8 %) чел., легким и умеренным физическим — 43 (49,4 %), преимущественно интеллектуальную или сидячую работу выполняли 15 (17,2 %) чел., 17 (19,6 %) обследованных официально не работали.

Неврологические расстройства в группе пациентов

При поступлении в нейрохирургическое отделение пациентам проводилось стандартное ортопедо-неврологическое обследование, уточнялось наличие и выраженность симптомов натяжения (Ласега), оценивалась мышечная сила в нижней конечности.

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии с учетом статистической классификации МКБ 10-го пересмотра [12].

Полученные данные с учетом нескольких уровней поражения представлены в таблице 2.

гического вмешательства, определения типа доступа и объема операции.

Обзорная спондилография выполнялась всем пациентам. По данным снимкам проводилась первичная оценка состояния поясничного отдела позвоночника. Выявлялся наиболее пострадавший диск, диагностировалось состояние межпозвонковых суставов, выявлялись спондилолистез, спондилез и деформации тел позвонков.

В данной группе 39 (44,8 %) пациентам выполнена МРТ и 48 (55,2 %) — КТ поясничного отдела позвоночника.

Среди пациентов исследованной группы были оперированы на трех позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) 7 (8,1 %) чел, на двух ПДС — 80 (91,9 %) чел.

Виды грыж межпозвонковых дисков на пояснично-крестцовом уровне в изученной группе представлены на рисунке 1.

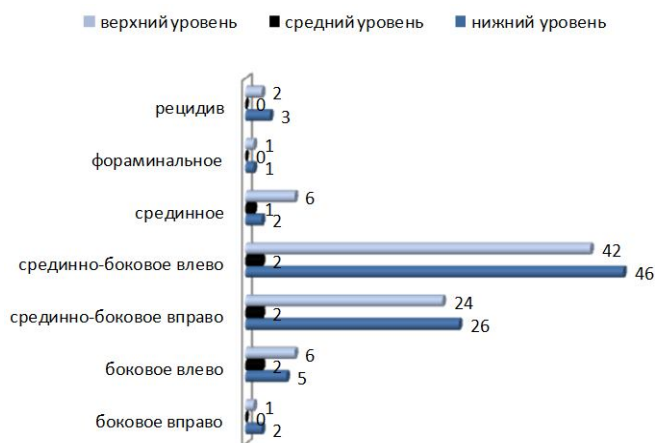


Рисунок 1 — Виды выпадений грыж межпозвонкового диска

Как следует из рисунка 1, наиболее часто на верхнем и нижнем оперированном ПДС встречался срединно-боковой вариант выпадения грыжи МПД (соответственно, 75,9 и 82,8 %). Фораминальный тип грыжи встречался наиболее редко (по 1 случаю — 1,1 % на верхнем и нижнем сегментах).

Уровни компрессии нервного корешка грыжей межпозвонкового диска

Показатели уровня ПДС, подвергавшегося оперативному лечению, представлены в таблице 3.

Как следует из данных таблицы, наиболее часто операции подвергались ПДС L_{IV}-L_V на

верхнем уровне вмешательства (71 чел. — 81,6 %) и L_V-S_I — на нижнем (81 случай — 93,2 %). Наиболее редкой была секвестрэктомия на уровне L_V-L_{VI} — 1 случай на нижнем уровне у пациента с люмбализацией S_I. Выпадение диска L_{III}-L_{IV} также было редким и составило на верхнем уровне 18,4 % случаев.

Стеноз как фактор компрессии корешка

Показатели уровня ПДС с диагностированным сопутствующем грыже МПД стенозом, требующим хирургического вмешательства по декомпрессии корешков, представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Уровни хирургического вмешательства у пациентов данной группы

Уровень вмешательства	Верхний уровень		Средний уровень		Нижний уровень	
	n	%	n	%	n	%
L _{III} -L _{IV}	16	18,4	0	0	0	0
L _{IV} -L _V	71	81,6	7	100	5	5,7
L _V -S _I	0	0	0	0	81	93,2
L _V -L _{VI}	0	0	0	0	1	1,1
Всего	87	100	7	100	87	100

Таблица 4 — Уровни хирургического вмешательства при стенозах у пациентов

Уровень вмешательства	Верхний уровень		Средний уровень		Нижний уровень	
	n	%	n	%	n	%
L _{III} -L _{IV}	7	28,0	0	0	0	0
L _{IV} -L _V	18	72,0	3	100	1	7,1
L _V -S _I	0	0	0	0	13	92,9
Всего	25	100	3	100	14	100

Как следует из данных таблицы 4, наиболее часто операции декомпрессии при сопутствующем стенозе позвоночного канала подвергались ПДС L_{IV}-L_V на верхнем уровне вмешательства (18 случаев — 72 %) и L_V-S_I — на нижнем (13 случаев — 92,9 %). При трехуровневых грыжах на среднем уровне со стенозом во всех случаях оперирован ПДС L_{IV}-L_V (3 случая).

Остеофиты позвоночного канала

При оценке всех факторов компрессии нервных корешков в данной группе пациентов диагностирован 21 остеофит, потребовавший полного или частичного его удаления в связи с его клинической

значимостью. При этом такие остеофиты наиболее часто встречались на уровне L_V-S_I (18 случаев — 85,7 %) и редко на уровне L_{IV}-L_V (3 чел. — 14,3 %).

Пример КТ-томограммы при сформированном остеофите на уровне L_V-S_I слева представлен на рисунке 2.

Множественные компремирующие поясничный нервный корешок факторы, требующие хирургической декомпрессии корешка

Изучены различные сочетания многоуровневых компремирующих факторов, потребовавших изменения тактики хирурга, которые выявлены у 15 (17,2 %) пациентов (таблица 5).

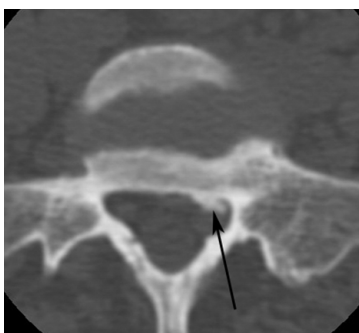


Рисунок 2 — КТ на уровне L_V-S_I, демонстрирующая остеофит S_I слева (стрелка)

Таблица 5 — Сочетание компремирующих факторов при поясничной радикулопатии

Сочетание компремирующих факторов	Число случаев	
	п	%
Стеноз и остеофит	6	6,9
Остеофит и варикозное расширение вен позвоночного канала	2	2,3
Стеноз и рубцово-спаечный процесс	2	2,3
Остеофит и рубцово-спаечный процесс	1	1,1
Стеноз и варикозное расширение вен	1	1,1
Стеноз и гипертрофия желтой связки	1	1,1
Остеофит на двух уровнях и стеноз	1	1,1
Варикозное расширение перидуральных вен, рубцово-спаечный процесс, стеноз и остеофит	1	1,1

Данные таблицы 5 свидетельствуют о наличии большого числа комбинаций множественной компремирующей патологии поясничного отдела позвоночника (8 вариантов), что служит причиной жалоб пациентов и изменения ортопедо-неврологического статуса.

Наиболее часто с выпадением грыж МПД определялись стеноз и остеофит, как факторы, оказывающие непосредственное сдавление поясничного нервного корешка, что влечет за собой необходимость его хирургической декомпрессии (6 случаев — 6,9%).

Анализ максимального числа сочетаний вышеуказанной патологии выявил у 1 (1,1 %) пациента одновременное влияние 4-х факторов компрессии (варикозное расширение перидуральных вен, рубцово-спаечный процесс, стеноз и остеофит).

Вариант патологии с несколькими компремирующими поясничный корешок фактора-

ми по данным МРТ (стеноз и гипертрофия желтой связки) на уровне L_{IV}-L_V представлен на рисунке 3.

Характеристика не компремирующей сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника

Учет множественной не компремирующей патологии у пациентов проведен в основном по данным КТ или МРТ с учетом комплексной оценки жалоб и неврологического статуса. При анализе полученной картины учитывалось наличие таких патологических изменений в поясничном отделе позвоночника, как остеофит, гипертрофия желтой связки, артроз межпозвонковых суставов, спондилолистез, киста корешка и т. д.

Данные о диагностированной сопутствующей патологии на поясничном уровне представлены в таблице 6.

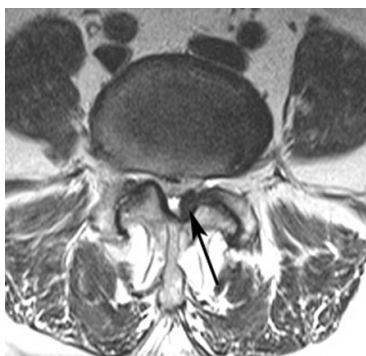


Рисунок 3 — МРТ на уровне L_{IV}–L_V, отображающая гипертрофию желтой связки (стрелка) на фоне дистрофического стеноза позвоночного канала

Таблица 6 — Множественная нехирургическая патология поясничного отдела позвоночника

Вид патологического процесса	Мужчины, n = 58		Женщины, n = 29		Всего, n = 87	
	n	%	n	%	n	%
Спондилоартроз	42	72,4	26	89,7	68	78,2
Спондилез	42	72,4	22	75,9	64	73,6
Грыжа Шморля	20	34,5	7	24,1	27	31,0
Гипертрофия желтой связки	17	29,3	5	17,2	22	25,3
Обызвествление продольных связок	8	13,8	2	6,9	10	11,5
Вакуум-феномен	6	10,3	3	10,3	9	10,3
Спондилолистез	1	1,7	2	6,9	3	3,4
Артроз крестцово-подвздошного сустава	3	5,2	0	0	3	3,4
Рубцово-спаечный процесс	2	3,4	1	3,4	3	3,4
Гемангиома	2	3,4	1	3,4	3	3,4
Утолщение продольной связки	1	1,7	1	3,4	2	2,3
Люмбализация	0	0	2	6,9	2	2,3
Гиперлордоз	0	0	1	3,4	1	1,1
Клиновидная деформация тел позвонков	0	0	1	3,4	1	1,1
Сколиоз	0	0	1	3,4	1	1,1
Корешковая киста	0	0	1	3,4	1	1,1
Киста крестца	1	1,7	0	0	1	1,1
Торсия	0	0	1	3,4	1	1,1
Старые переломы	1	1,7	0	0	1	1,1
Без патологии	3	5,2	2	6,9	5	5,7

Данные таблицы 6 свидетельствуют о наличии множественной сопутствующей патологии поясничного отдела позвоночника у 82 (94,3 %) чел. Наиболее часто основной патологии сопутствовали спондилоартроз (68 случаев — 78,2 %), спондилез (64 случаев — 73,6 %) и грыжа Шморля (27 случаев — 31 %).

Отмечено преобладание у женщин частоты встречаемости спондилоартроза (89,7 против 72,4 % у мужчин) и спондилолистеза (6,9 против 1,7 % у мужчин), $p < 0,05$.

У мужчин чаще встречались гипертрофии желтой связки (29,3 против 17,2 % у женщин), $p < 0,05$ и обызвествление продольных связок (13,8 против 6,9 % у женщин).

Не выявлено сопутствующей патологии у 5,2 % мужчин и 6,9 % женщин.

Нами проанализированы множественные сочетания дегенеративно-дистрофических изменений позвоночного столба. Анализ максимального числа одновременного сочетания вышеуказанной патологии у 1 (1,7 %) пациента выявил 6 заболеваний, у 6 (6,9 %) чел. — 5, у 13 (15 %) — 4 нозологические единицы.

Пример спондилограммы пациента с люмбализацией S₁ (наличие шести поясничных позвонков) представлен на рисунке 4.

Хирургические доступы, выполнявшиеся при оперативных вмешательствах в данной группе пациентов

С учетом множественности и многоуровневости компрессирующей патологии операции проводились с различными типами доступов, что показано в таблице 7.



Рисунок 4 — Спондилограмма пациента с люмбализацией S₁

Таблица 7 — Виды доступов к компремирующей поясничный спинальный корешок патологии

Вид доступа	Уровень	Латерализация		
		слева	справа	с двух сторон
Флаваэктомия	L _V -S _I	2	0	0
Фенестрация	L _{III} -L _{IV}	6	3	0
	L _{IV} -L _V	30	22	3
	L _V -S _I	34	24	1
	L _V -L _{VI}	1	0	0
Частичная гемиламинэктомия	L _{III}	3	2	1
	L _{IV}	13	6	0
	L _V	10	4	0
Гемиламинэктомия	L _{IV}	0	1	0
	L _V	5	1	0
Ляминэктомия	L _{III}	0	0	1

Согласно полученным данным, общее число выполненных доступов с учетом многоуровневого поражения составило 104 слева и 63 справа. Также выполнены 6 двусторонних доступов. Основным видом доступа была фенестрация (в 77,8 % случаев справа и 68,3 % — слева). Ляминэктомия в единственном числе выполнена по показаниям при центральном стенозе на уровне L_{III}.

Выводы

1. Среди пациентов, страдающих многоуровневой корешковой компрессией на поясничном уровне, преобладали лица трудоспособного возраста от 30 до 59 лет (83,9 %), причем мужчины составили 66,7 %.

2. В исследованной группе наиболее частыми клиническими проявлениями были бирадикулопатия L₄ и S_I (31 %) и бирадикулопатия L₅ и S_I (16,1 %), при этом в обоих случаях превалировали мужчины.

3. В случае множественных грыж поясничных МПД наиболее часто на верхнем и нижнем оперированном ПДС встречался срединно-боковой вариант выпадения грыжи МПД (соответственно, 75,9 и 82,8 %).

4. Наиболее часто операции декомпрессии при сопутствующем стенозе позвоночного канала подвергался ПДС L_{IV}-L_V на верхнем уровне вмешательства (72 %) и L_V-S_I — на нижнем (92,9 %).

5. Различные сочетания многоуровневых компремирующих факторов, потребовавших наряду с секвестрэктомией дополнительной хирургической декомпрессии спинномозгового корешка, выявлены у 17,2 % пациентов.

6. Множественная сопутствующая патология поясничного отдела позвоночника выявлена у 94,3 % обследованных. Наиболее часто основной патологии сопутствовали спондилоартроз (в 78,2 % случаев), спондилез (в 73,6 %) и грыжа Шморля (в 31 %).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рачин, А. П. Дорсопатии: актуальная проблема практикующего врача / А. П. Рачин, С. Ю. Анисимова // Рус. мед. журн. — 2012. — № 19. — С. 964–967.
2. Хабиров, Ф. А. Клиническая неврология позвоночника / Ф. А. Хабиров. — Казань, 2002. — 472 с.
3. Садох, К. А. Дорсалгии: факторы риска / К. А. Садох // ARS medica. Искусство медицины. — 2011. — № 14. — С. 366–367.
4. Чугунов, А. В. Купирование приступа острой поясничной боли / А. В. Чугунов, А. Ю. Казаков // Рус. мед. журн. — 2012. — № 28. — С. 1412–1414.
5. Парфенов, В. А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины / В. А. Парфенов // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 17–21.
6. Луцки, А. А. Патогенез клинических проявлений спондилоартроза / А. А. Луцки // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 3 (25). — С. 17–19.
7. Шатрова, В. П. Комплексный подход к лечению болевого синдрома у больных с травмами и заболеваниями позвоночника / В. П. Шатрова, А. Г. Аганесов, Т. А. Жарова // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2011. — № 1. — С. 5–10.
8. Болевые синдромы в неврологической практике / М. В. Вейн [и др.]; под общ. ред. М. В. Вейна. — М.: МЕД пресс, 1999. — С. 93–108.
9. Жарков, П. Л. Поясничные боли / П. Л. Жарков, А. П. Жарков, С. М. Бубновский. — М., 2001. — 144 с.
10. Ульрих, Э. В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках / Э. В. Ульрих, А. Ю. Мушкин. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 187 с.
11. Никифоров, А. С. Неврология. Полный толковый словарь / А. С. Никифоров. — М.: Эксмо, 2010. — С. 1210.
12. Антонов, И. П. Классификация заболеваний периферической нервной системы / И. П. Антонов // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1985. — № 4. — С. 481–487.

Поступила 27.10.2014

УДК 616-073.75-52:(617.7-007.57-002+617.753.2)-071

**РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАДИИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ**

А. Н. Михайлов, Н. А. Гурко, Н. М. Самохвалова, Л. В. Дравица

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Гомельский государственный медицинский университет**

Цель: изучить возможности определения стадии эндокринной офтальмопатии (ЭОП) методом компьютерной томографии (КТ) с использованием протокола цветового картирования.

Материалы и методы. Методом КТ были обследованы 22 пациента (44 орбиты) с ЭОП и 9 пациентов группы сравнения (18 орбит). Оценивалась денситометрическая плотность ретробульбарной клетчатки и ее цветовая характеристика. При помощи шкалы соответствия цветовой палитры денситометрическим показателям оценивались изменения в ретробульбарной клетчатке.

Результаты. Методом ЦК выявлены различия качественных цветовых характеристик ретробульбарной клетчатки у пациентов в различных стадиях ЭОП. В стадии перехода в фиброз выявлены очаги фиброза, не влияющие на изменение количественных показателей клетчатки.

Заключение. Показано преимущество дополнительного использования протокола ЦК для определения стадии ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, компьютерная томография.

THE ROLE OF CT IN THE STAGING OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY

A. N. Mikhaylov, N. A. Gurko, N. M. Samohvalova, L. V. Dravitsa

**Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk
Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Gomel State Medical University**

Objective: to study the possibility for staging of endocrine ophthalmopathy by the method of computed tomography (CT) using the protocol of color mapping.

Material and methods. 22 patients (44 orbits) with endocrine ophthalmopathy and 9 patients of the comparison group (18 orbits) have been examined with the help of CT. The densitometric density of retrobulbar fat and its characteristic color were evaluated by densitometry. The changes in the retrobulbar fat were assessed with the help of the scale of the color palette correspondence to the densitometric indices.

Results. The method of color mapping revealed differences of fine color characteristics of the retrobulbar fat in patients at different stages of the endocrine ophthalmopathy. Fibrosis foci were found in the early stage of fibrosis without affecting the change in the quantitative indicators of the fat.

Conclusion. The complementary additional application of the color mapping protocol proved to be advantageous in the staging of endocrine ophthalmopathy.

Key words: endocrine ophthalmopathy, computer tomography.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — прогрессирующее хроническое системное аутоиммунное заболевание мягких тканей орбиты с вторичным вовлечением глаза, относится к категории болезней, способных вызвать инвалидизацию больных за счет нарушения функций органа зрения [1]. В основе патогенеза эндокринной офтальмопатии лежит аутоиммунное воспаление, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [2, 3]. Эти антитела, связываясь с рецепторами на тиреоцитах и в мягких тканях орбиты, запускают иммунные реакции. Т-лимфоциты и макрофаги инфильтрируют ткани орбиты, высвобождая цитокины. Цитокины стимулируют

пролиферацию ретробульбарных фибробластов и выработку гликозаминогликанов, которые, связываясь с водой, приводят к развитию отека. Клеточная инфильтрация и отек мягких тканей дают клинические проявления ЭОП [4].

Согласно классификации А. Ф. Бровкиной, выделяют 3 формы эндокринной офтальмопатии: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию [5]. Отечный экзофтальм протекает в виде трех вариантов: липогенного, миогенного и смешанного. Достаточно хорошо изучена патологоанатомическая картина ЭОП. Как и любой патологический воспалительный процесс, эндокринная офтальмопатия проходит последова-

тельные стадии развития: активная (стадия воспалительной экссудации), промежуточная (стадия инфильтрации или перехода в фиброз), стадия фиброза (пролиферации) [5]. Первая стадия характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией, внутритканевым отеком и отложением мукогликопротеинов в экстраокулярных мышцах и орбитальной жировой клетчатке, что в конечном итоге приводит к фиброзу и жировой инфильтрации орбитальных тканей.

До внедрения в клиническую практику современных методов исследования прижизненная визуализация тканей орбит оставалась недоступной. Только после внедрения методов ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской компьютерной томографии (КТ) стало возможно оценивать состояние ретробульбарной клетчатки орбит и экстраокулярных мышц, что позволило правильно установить стадию воспалительного процесса, и назначать адекватную терапию. КТ применяется в клинической практике с начала 70-х годов прошлого века. Технической основой метода является регистрация ослабления рентгеновского излучения после прохождения через органы и ткани, имеющие разную рентгеновскую плотность. Каждая биологическая ткань по-своему задерживает рентгеновское излучение. Коэффициенты поглощения рентгеновского излучения (или рентгеновская плотность) биологическими тканями измеряется в единицах Хаунсфилда (HU) [6].

Методика проведения исследования базируется на проведении сканирования в аксиальной плоскости с толщиной среза обычно 2–3 мм. Компьютерные программы томографа позволяют выполнять реконструкцию изображения в различных плоскостях. Наличие в программном обеспечении компьютерных томографов протоколов цветового картирования дает возможность дифференцировать ткани в зависимости от их рентгеновской плотности, что позволяет более наглядно воспринимать исследователем патологические изменения на компьютерно-томографических изображениях.

Цель

Определение стадии патологического процесса у пациентов с эндокринной офтальмопатией методом рентгеновской компьютерной томографии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 22 пациента на базе отделения лучевой диагностики ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в различных стадиях ЭОП (44 орбиты). По формам заболевания пациенты распределились следующим образом: тиреотоксический экзофтальм (ТЭ) — 2 человека, отечный экзофтальм (ОЭ) — 17, эндокринная миопатия (ЭМ) — 3 больных. Среди пациентов с ОЭ у 7 диагностирован липогенный вариант, у 3 — миогенный вариант и у 7 — смешанный вариант. Распределение по стадиям следующее: у 18 пациентов выявлена активная стадия заболевания, у 3 — стадия перехода в фиброз и у 1 пациента диагностирована стадия фиброза.

В группу сравнения вошли 9 пациентов (18 орбит) без патологических изменений со стороны щитовидной железы и офтальмологических признаков эндокринной офтальмопатии. Соотношение мужчин и женщин в основной группе составило 6:16, в группе сравнения — 2:7.

Исследования проводились на компьютерном томографе High Speed (General Electric, США) по протоколу сканирования «Orbit» в аксиальной проекции: угол наклона — 0°, питч — 1,5, толщина среза — 2 мм. Полученные КТ-изображения были изучены в мягкотканом окне (ширина окна 400 HU, уровень окна 40 HU). Оценивались денситометрические показатели глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки. Плотность ретробульбарной клетчатки определялась в 4–6 точках маркером площадью 4–5 мм², исключая попадание в зону измерения глазничных вен, зрительных нервов, глазного яблока, глазодвигательных мышц, сосудов. С целью поиска мелких очагов фиброза в ретробульбарной клетчатке использовался протокол постобработки полученных изображений «Palette (rainbow)», включенных в программное обеспечение компьютерного томографа. Изображения изучались при ширине окна 400 HU, уровне окна 40 HU. Диапазону плотностей из шкалы Хаунсфилда присваивалась цветовая палитра. Шкала соответствия цветовой палитры денситометрическим показателям представлена на рисунке 1. Оценивался цвет ретробульбарной клетчатки относительно шкалы цветовой палитры и изохромность ретробульбарной клетчатки (наличие/отсутствие гетерохромных очагов).



Рисунок 1 — Шкала соответствия цветовой палитры денситометрическим показателям

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета «Statistica», 6.0 и электронных

таблиц Excel. Для статистической обработки применялись непараметрические методы, кри-

терии и параметры описательной статистики. Описательная статистика для количественных данных представлена в виде медианы и квартилей — Me (Q25 % – Q75 %). Анализ различий количественных и порядковых признаков между группами пациентов проводился с использованием критерия Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

Неизменная жировая клетчатка имеет плотность от -90 до -120 HU и изображается в темно-синей цветовой гамме [7]. При увеличении ее плотностных показателей до -80 HU, обусловленных диффузным отеком, цвет ее изменяется и становится светло-синим. Наличие участков фиброза плотностью от +20 до +40 HU в ретробульбарной клетчатке обуславливает появление на синем фоне клетчатки очагов зеленого цвета. Эти очаги четко выявляются глазом исследователя без применения дополнительных измерений. Крупные очаги фиброза хорошо выявляются при стандартном КТ-исследовании. Поиск мелких участков фиброза при стандартном исследовании может быть затруднен вследствие того, что глазом исследователя не регистрируются мелкие участки перепада плотностей. Использование протоколов цветowego картирования (Palette), включенных в программное обеспечение рабочей станции компьютера, помогает выявить их. Активной стадии развития процесса соответствует повышение плотности ретробульбарной клетчатки выше -80 HU и однородный синий тон клетчатки. Стадии перехода в фиброз соответствует сочетание повышения плотности ретробульбарной клетчатки выше -80 HU с наличием мелких участков фиброза: на синем фоне – мелкие участки зеленого цвета. Стадии фиброза соответствует нормальная плотность ретробульбарной клетчатки (синий фон) и крупные очаги фиброза (зеленые очаги).

У пациентов контрольной группы Me плотности ретробульбарной клетчатки составила -98 (-109 ÷ -108) HU. Ретробульбарная клетчатка представлена в темно-синем диапазоне цветовой шкалы без гетерохромных участков (рисунок 2). В основной группе средние

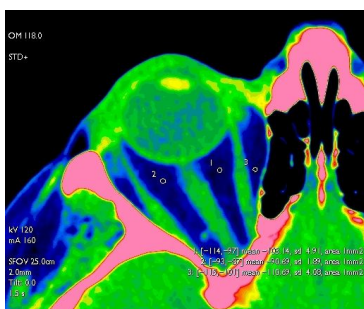


Рисунок 2 — КТ-изображение орбиты в аксиальной проекции в протоколе Palette (rainbow). Ретробульбарная клетчатка темно-синего цвета, рентгеновская плотность ее соответствует норме (-110 ÷ -90 HU)

показатели плотности ретробульбарной клетчатки составили: при тиреотоксическом экзофтальме — Me -97 (-103 ÷ -85) HU, отечном экзофтальме — Me -80 (-106 ÷ -22) HU, эндокринной миопатии — Me -96 (-104 ÷ -87) HU. Отмечено неравномерное распределение плотности ретробульбарной клетчатки при различных вариантах отечного экзофтальма: липогенный вариант — Me -85 (-98 ÷ -70) HU, миогенный — Me -101 (-106 ÷ -90) HU, смешанный — Me -78 (-97 ÷ -22) HU. Таким образом, количественное изменение показателей плотности характерно для липогенного и смешанного вариантов формы отечного экзофтальма. У этих пациентов возможно определить и стадию развития процесса (стадия инфильтрации, перехода в фиброз и стадия фиброза). У пациентов в активной стадии (инфильтрации) эндокринной офтальмопатии среднее значение плотности ретробульбарной клетчатки составило — Me -82,11 ± 2,08 HU, Me -80,5 (-98 ÷ -68) HU, ретробульбарная клетчатка визуализируется в светло-синем диапазоне цветовой шкалы без гетерохромных участков (рисунок 3). У пациентов в стадии перехода в фиброз среднее значение плотности ретробульбарной клетчатки Me -83,00 HU, Me -80 (-97 ÷ -70) HU. Ретробульбарная клетчатка представлена в светло-синем диапазоне цветовой шкалы с наличием участков зеленого цвета (рисунок 4). У пациентов в стадии фиброза среднее значение плотности ретробульбарной клетчатки M и Me равны — -27 (-32 ÷ -22) HU. Ретробульбарная клетчатка синего цвета с наличием крупных очагов зеленого цвета.

Из полученных данных видно, что различия количественных плотностных показателей между стадией инфильтрации и стадией перехода в фиброз статистически не значимы ($z = 0,233$; $p = 0,816$).

Качественное изменение ретробульбарной клетчатки при использовании протокола цветowego картирования позволяет выявить мелкие участки фиброза, существенно не влияющие на изменение количественных показателей плотности.

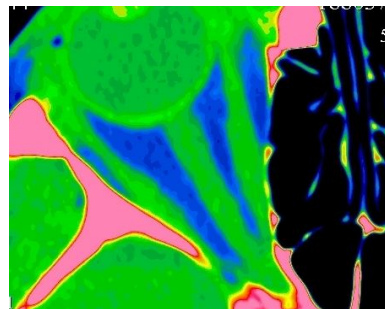


Рисунок 3 — КТ-изображение орбиты в аксиальной проекции в протоколе Palette (rainbow). Ретробульбарная клетчатка светло-синего цвета, рентгеновская плотность ее повышена (-80 ÷ -70 HU); стадия инфильтрации

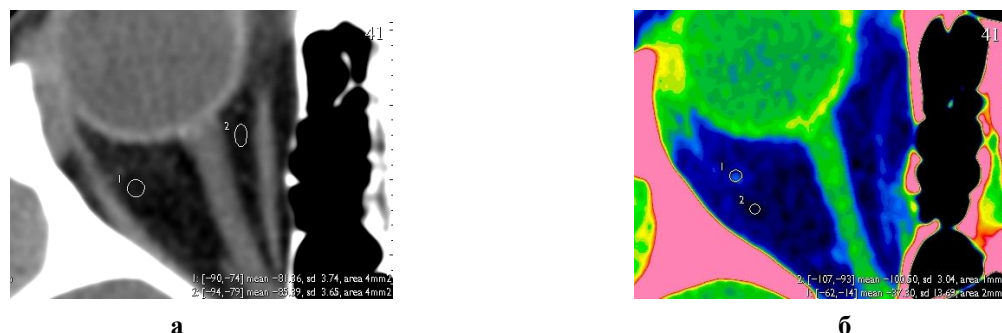


Рисунок 4 — КТ-изображения орбиты в аксиальной проекции, нативное (а) и в протоколе Palette (rainbow) (б). На нативных изображениях ретробульбарная клетчатка выглядит однородной, плотность ее $-81 \div -100$ HU; при использовании протокола Palette ретробульбарная клетчатка темно-синего цвета, рентгеновская плотность ее соответствует норме, в латеральном отделе ее виден мелкий участок фиброза; стадия перехода в фиброз

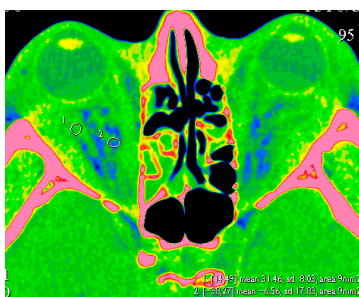


Рисунок 5 — КТ-изображение орбиты в аксиальной проекции в протоколе Palette (rainbow). Ретробульбарная клетчатка синего цвета с крупными очагами зеленого цвета; стадия фиброза

Заключение

Использование протокола цветового картирования орбит значительно облегчает установление стадии эндокринной офтальмопатии при отечном экзофтальме (липогенном и смешанном вариантах) по характеру цветовых показателей ретробульбарной клетчатки, что позволяет своевременно и адекватно назначать лечение.

Преимущество дополнительного использования цветового картирования в его высокой информативности, простоте интерпретации полученных результатов. Способ не зависит от субъективного мнения исследователя и не требует дополнительных затрат и времени обследования для пациента, так как проводится путем постобработки полученных изображений при классическом КТ-исследовании орбит с использованием

стандартного набора программ компьютерного томографа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бровкина, А. Ф. Кортикостероидная терапия в лечении эндокринных офтальмопатий / А. Ф. Бровкина // Белорусский офтальмологический журнал. — 2002. — № 1. — С. 38–41.
2. Бровкина, А. Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии / А. Ф. Бровкина // Вестник офтальмолог. — 2003. — С. 52–54.
3. Фадеев, В. В. // Русский мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 353–356.
4. Бровкина, А. Ф. Болезни орбиты / А. Ф. Бровкина. — М., 1993. — С. 46–52.
5. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. — М., 2004. — С. 78–88.
6. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: В 2 т. / М. Прокоп, М. Галански. — М.: МЕД-пресс-информ, 2006. — Т. 1. — С. 11–13.
7. Som, P. M., Curtin H. D. // Head and Neck Imaging. — 1996. — Vol. 2. — P. 1064, 1099–1101.

Поступила 28.10.2014

УДК 616.728.13/14-007.14-071.2

ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ И ЗАДНЕЙ ДЛИННОЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ СВЯЗКИ И ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА?

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

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель исследования: оценить силы взаимосвязи показателей индекса массы тела (ИМТ) с данными, характеризующими выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связок.

Материал исследования. Подвздошно-поясничные и задние длинные крестцово-подвздошные связки от 50 трупов (возраст умерших от 25 до 83 лет): 33 мужчин (средний возраст 63 ± 9 года) и 17 женщин (средний возраст $63 \pm 9,8$ года).

Результаты. Определена сила взаимосвязи показателя, характеризующего выраженность дистрофических изменений пояснично-подвздошной и задней длинной крестцово-подвздошной связки с ИМТ.

Заключение. Статистически значимая (умеренная и высокая) корреляция между ИМТ и выраженностью дистрофических изменений пояснично-подвздошной и задней длинной крестцово-подвздошной связки отмечается только тогда, когда величина индекса превышает уровень 30,0.

Ключевые слова: ИМТ, подвздошно-поясничная связка, задняя длинная крестцово-подвздошная связка.

IS THERE ANY INTERCONNECTION BETWEEN THE BODY MASS INDEX AND THE EVIDENCE OF DYSTROPHIC CHANGES OF ILIOLUMBAR AND LONG DORSAL SACROILIAC LIGAMENTS?

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

Gomel State Medical University
Gomel Regional Oncologic Clinic

Objective: to evaluate the interrelations of the body mass index with data that characterize severity of dystrophic changes of long dorsal sacroiliac and iliolumbar ligaments.

Subject of research. Long dorsal sacroiliac and iliolumbar ligaments from 50 corpses (aged 25 to 83): 33 males (the average age was 63 ± 9) and 17 females (the average age was 63 ± 9.8).

Results. The interconnection of the parameter characterizing the evidence of the dystrophic changes of lumbar-iliac and posterior iliac ligaments long with the body mass index has been determined.

Conclusion. A statistically significant (moderate and high) correlation between the body mass index and the evidence of the dystrophic changes of lumbar-iliac and rear long iliac ligaments is found only when the value of the index exceeds the level of 30.

Key words: body mass index, long dorsal sacroiliac ligament, iliolumbar ligament.

Введение

Под синдромом боли в нижней части спины понимают боль, локализирующуюся между нижней границей XII пары ребер и ягодичными складками [1]. Возникновение СБНС связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [2].

Выявление структурных изменений, инициирующих болевой синдром, по-прежнему остается сложной задачей (в 85 % случаев причина возникновения болевого синдрома остается невыясненной) [2]. Особенно часто это бывает в случаях, когда источником болевой импульсации становятся патологически измененные связки пояснично-крестцового отдела позвоночника. Риск повреждения указанных связок, как полагают некоторые авторы, находится в прямой зависимости от выраженности дистрофических изменений, имеющих в них на момент перегрузки [2].

Известно, что изменения в позвонках, межпозвонковых дисках и связках нарастают с возрастом [2–5]. В частности, отмечено наличие тесной взаимосвязи между возрастом и выраженностью дистрофических изменений задних длинных крестцово-подвздошных ($R = 0,94$; $p = 0,00001$) [3] и подвздошно-поясничных связок ($R = 0,97$; $p \leq 000002$) [4]. При этом остается невыясненным вопрос относительно роли избыточной массы тела в динамике дистрофиче-

ских изменений в указанных связках. Во всяком случае в ресурсах PubMed и eLIBRARY.RU такой информации не найдено. Есть только противоречивые данные относительно инцидентности дорсопатии у пациентов с избыточной массой тела, причем в одних случаях эти данные ставят под сомнение наличие статистически значимой корреляции между ИМТ и болью в пояснице [6–8], в других, напротив, подтверждают наличие таковой [9–12].

Цель

Оценить силы взаимосвязи показателей ИМТ с данными, характеризующими выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связок.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных морфологических исследований (*in vitro*) с величиной ИМТ. Для этого на первом этапе выполнена аутопсия подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связок от 50 трупов (возраст умерших от 25 до 83 лет): 33 мужчин (средний возраст $63,0 \pm 9,0$ года) и 17 женщин (средний возраст $63,0 \pm 9,8$ года).

На втором этапе исследования производилось приготовление гистологических препаратов: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 5 мкм

окрашивались гематоксилин-эозином; кроме того, выполнялась ШИК-реакция и окраска по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов выполнялась в проходящем свете при большом увеличении ($\times 400$).

Оценка патогистологических изменений связочного аппарата (в баллах) проводилась специалистами согласно ряду диагностических критериев: оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализируется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной цитоплазмой и формирующимися углублениями); оценка межзубчатого вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межзубчатого вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с незаметным прокрашиванием волокон коллагена); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — четкая дифференцировка волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение

межзубчатого вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до 1 в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более чем 2 в 10 полях зрения) [4, 5].

Результаты, полученные при гистологическом исследовании, были сгруппированы в соответствии с ИМТ тех субъектов, материал которых был использован в работе. При группировке руководствовались классификацией ВОЗ [13]. Согласно указанной классификации, полученные данные были распределены на следующие группы: с пониженной массой (ИМТ менее 18,5); с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9); с избыточным весом (ИМТ 25,0–29,9). При ожирении I степени ИМТ варьировал от 30,0 до 34,9; II степени — был в пределах 35,0–39,9.

Статистический анализ осуществлялся при помощи пакета прикладного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, Version 20. Для оценки взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена (Spearman Rank Order Correlations). Для сравнения коллатеральных связей применялся U-тест (Mann-Whitney).

Результаты и обсуждение

Общая характеристика исследованной группы (количество, пол, ИМТ) представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение исследованных субъектов в зависимости от ИМТ

Секционный материал	Диапазон значений ИМТ исследованных субъектов				
	< 18,5	18,5–24,9	25,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9
Мужчины, n = 33	5	17	6	2	3
Женщины, n = 17	2	6	4	4	1
Всего, n= 50	7	23	10	6	4

Среди исследованных образцов сонографические признаки дистрофических изменений разной выраженности были выявлены во всех случаях. При этом статистически значимых различий по критерию «выраженность дистрофических изменений по шкале Bonag» между контралатеральными подвздошно-поясничными и контралатеральными задними длинными крестцово-подвздошными связками обнаружено не было (U-тест, $p > 0,05$).

Корреляционный анализ не установил статистически значимой взаимосвязи между выраженностью дистрофических изменений подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошны связок и величиной ИМТ в диапазоне значений этого показателя от 18,5 до 30,0. Полученный результат совпадает с материалами эпидемиологических исследований ряда авторов, не подтвердивших наличие статистически значимой корреляции между инцидентностью болевого синдрома и ИМТ в сопоставимых колебаниях значений этого коэффициента (то есть при значениях ИМТ ниже 30,0) [9, 10].

В диапазоне величин этого показателя 30,0 и выше были получены иные результаты, а именно: наличие умеренной корреляции между ИМТ и выраженностью дистрофических изменений подвздошно-поясничных ($R = 0,38$; $p = 0,05$) и задних длинных крестцово-подвздошных ($R = 0,51$; $p = 0,05$) связок. Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований других авторов, выявивших более высокую инцидентность синдрома боли в нижней части спины у пациентов с высоким (выше 30,0) ИМТ по сравнению с теми, у кого этот показатель был в пределах нормы [11, 12].

С учетом того, что развитие дистрофических изменений происходит под влиянием множества факторов, и того, что гендерная принадлежность материала может также сказываться на итоговой оценке выраженности дистрофических изменений, был проведен сравнительный анализ средних значений шкалы Bonag отдельно у мужчин и женщин относительно определенных значений ИМТ (таблица 2).

Таблица 2 — Выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связок по шкале Vonag в сопоставлении с ИМТ (с учетом гендерной принадлежности исследованного материала)

Оценка по Vonag (среднее значение)	Диапазон значений индекса массы тела субъектов, у которых был взят морфологический материал									
	< 18,5		18,5–24,9		25,0–29,9		30,0–34,9		35,0–40,0	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
ППС* (n = 100)	7,8 ± 1,2	5,0 ± 0,0	7,6 ± 1,1	7,8 ± 1,8	7,8 ± 1,3	8,3 ± 1,0	8,5 ± 1,5	7,3 ± 0,9	9,0 ± 0,0	10,0 ± 0,0
ЗДКПС** (n = 82)	7,2 ± 1,3	4,0 ± 0,0	7,2 ± 1,2	8,0 ± 2,0	7,1 ± 1,6	8,4 ± 1,1	8,0 ± 2,0	6,0 ± 0,0	8,0 ± 0,7	9,0 ± 0,0

*ППС — подвздошно-поясничная связка; **ЗДКПС — задняя длинная крестцово-подвздошная связка

Как следует из данных таблицы 2, в диапазонах значений ИМТ от 18,5 до 30 (в 66 % исследованных связок) и от 35,0 до 40,0 (в 8 %), у женщин чаще наблюдались более высокие итоговые оценки по шкале Vonag. Исключением был только материал, взятый у субъектов женского пола, имевших ИМТ от 30 до 34,9 (12 % от всего количества исследованных связок). Такой нелогичный результат в диапазоне значений 30,0–34,9, вероятнее всего, является особенностью данной выборки. Однако подтвердить или же опровергнуть это предположение можно лишь на большем количестве материала.

Анализ материала, взятого у субъектов с ИМТ в диапазонах 18,5–30,0 и 35,0–40,0, при гистологическом исследовании выявил несколько большую выраженность дистрофических изменений у женщин. Несмотря на то, что эти различия в исследованной группе оказались статистически незначимыми (U-тест, $p > 0,05$), они тем не менее вполне согласуются с результатами ряда эпидемиологических исследований, продемонстрировавших более высокую инцидентность и более высокий риск развития болевого синдрома у женщин в сравнении с мужчинами при ожирении [7, 11, 14, 15].

Обращает на себя внимание также и то, что большая часть связок, изъятых у субъектов с ИМТ менее 18,5 (в 12 из 14 случаев подвздошно-поясничных и в 10 из 14 случаев задних длинных крестцово-подвздошных связок), имела умеренно выраженные или даже выраженные (у 4 из 7 субъектов) дистрофические изменения. При сравнении значений шкалы Vonag этой группы с «долженствующими» (расчетными) величинами [3] было выявлено, что в исследуемый нами возрастной период 25–45 лет итоговая оценка по указанной шкале у субъектов с ИМТ менее 18,5 во всех случаях была на 1 балл выше показателей в сопоставимых возрастных периодах. Иными словами, выраженность дистрофических изменений связок в этой группе оказалась большей, нежели у пациентов с ИМТ выше 18,5 (то есть имелись именно те изменения, которые делают связки менее устойчивыми к перегрузкам). Эти данные согласуются с результатами исследования R. Webb с

соавт., согласно которому, у пациентов, имеющих ИМТ ниже 20 инцидентность СБНС выше, чем у пациентов с нормальным весом [11].

Не исключено, что у субъектов с ИМТ ниже 18,5 развивается такой же системный воспалительный процесс, как и у лиц с показателем ИМТ выше 30,0, как, например, у пациентов с метаболическим синдромом [13, 15]. И также как у пациентов с ожирением [15] такой системный воспалительный процесс у субъектов с ИМТ менее 18,5 будет возникать не всегда. В связи с этим можно полагать, что выраженные дистрофические изменения в подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связках у пациентов с низким индексом массы тела будут отмечаться не всегда. Именно это и было установлено у 2 из 7 субъектов, имевших низкий ИМТ.

Предварительные наши результаты требуют проведения дальнейших исследований.

Выводы

Статистически значимой взаимосвязи между ИМТ и величиной показателей, характеризующих выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связок, имеющих индекс массы 18,5–24,9 (норма) и 25,0–29,9 (избыточная масса тела), не установлено.

Умеренная корреляция между ИМТ и выраженностью дистрофических изменений в исследованном связочном аппарате определялась у субъектов лишь при показателе свыше 30,0.

Индекс массы тела менее 18,5 следует считать фактором диагностического внимания, предполагающим наличие в подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных связках умеренно-выраженных или выраженных дистрофических изменений.

Требуется уточнение (на большем количестве материала) данных, полученных при гистологической экспертизе материала от субъектов с высоким (более 30,0) и низким (менее 18,5) ИМТ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies / C. E. Dionne [et al.] // Spine. — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 95–103.
2. Жарков, П. Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей / П. Л. Жарков. — М.: Видар-М, 2009. — С. 290–300, 310–317.

3. Deyo, R. A. Low Back Pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 363–370.
4. Юрковский, А. М. Сопоставления сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях задней длинной крестцово-подвздошной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 3. — С. 107–112.
5. Юрковский, А. М. Сонографическая и гистологическая оценка дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок (in vitro): возрастные особенности и воспроизводимость методик / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 3. — С. 144–148.
6. Short-term physical risk factors for new episodes of low back pain. Prospective evidence from the South Manchester Back Pain Study / P. R. Croft [et al.] // Spine. — 1999. — Vol. 24, № 15. — P. 1556–1561.
7. Leboeuf-Yde, C. Body weight and low back pain. A systematic literature review of 56 journal articles reporting on 65 epidemiologic studies / C. Leboeuf-Yde // Spine. — 2000. — Vol. 25, № 2. — P. 226–237.
8. A longitudinal study for incidence of low back pain and radiological changes of lumbar spine in asymptomatic Japanese military young adults / O. Nemoto [et al.] // Eur. Spine J. — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 453–458.
9. Nordin, N. A. M. Low Back Pain and associated risk factors among health science undergraduates / N. A. M. Nordin, D. K. A. Singh, L. Kanglun // Sains Malaysiana. — 2014. — Vol. 43, № 3. — P. 423–428.
10. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population / R. Webb [et al.] // Spine. — 2003. — Vol. 28, № 11. — P. 1195–1202.
11. A community-based study of postmenopausal white women with back and leg pain: health status and limitations in physical activity / M. T. Vogt [et al.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2002. — Vol. 57, № 8. — P. 544–550.
12. Nilsen, T. I. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the nord-trondelag health study / T. I. Nilsen, A. Holtermann, P. J. Mork // Am. J. Epidemiol. — 2011. — Vol. 174, № 3. — P. 267–273.
13. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. (WHO technical report series no. 854). — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995. — P. 329–330.
14. A systematic review of the global prevalence of low back pain / D. Hoy [et al.] // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64, № 6. — P. 2028–2037.
15. Seaman, D. R. Body mass index and musculoskeletal pain: is there a connection? / D. R. Seaman // Chiropr. Man. Therap. — 2013. — Vol. 21, № 1. — P. 15.

Поступила 05.11.2014

УДК 616.995.-122-08-036.22

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПИСТОРХОЗА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: изучить эпидемиологическую ситуацию по описторхозу в Гомельской области и современные особенности течения описторхозной инвазии.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости описторхозом на основании данных официальной статистики по Республике Беларусь и Гомельской области. Проанализированы медицинские карты 11 стационарных пациентов (ф.003/у) с 2004 по 2013 гг., лечившихся в Гомельской областной инфекционной клинической больнице.

Результаты. Заболеваемость описторхозом в Гомельской области остается высокой без тенденции к снижению с 2007 г. и превышает республиканские показатели в 3,3–7,75 раза. В Гомельской области большая часть случаев описторхоза приходилась на г. Жлобин и Жлобинский район. Так, в 2013 г. 25 случаев из 31 (80,6 %) регистрировались именно в этом регионе и 96,8 % (30 случаев из 31) — в 2012 г. Большинство зараженных выявлены при прохождении медицинского обследования для трудоустройства на предприятия общественного питания. По клиническим показаниям обследовано только 33 (15,3 %) человека. Среди госпитализированных больных преобладали городские жители — 81,8%. У 81,8 % обследованных фактором передачи была вяленая или соленая рыба. Основными клиническими проявлениями болезни были диспепсический и болевой синдромы (холангиохолецистит, гепатит, дискинезии желчевыводящих путей, гастроинтестинальные проявления). Диагноз подтверждался обнаружением яиц описторхисов копроовоскопическим методом в 54,5 % случаев, серологически — в 45,5 %.

Заключение. В Жлобинском районе Гомельской области существует природный очаг описторхоза. Большинство из пораженных лиц не имели клинических проявлений инвазии и выявлялись при профилактических осмотрах или при обследовании в семейных очагах. Особенности описторхозной инвазии являются: преобладание субклинических формы инвазии или симптомов поражения желчевыводящих путей, редко выявляется эозинофилия крови, низкая эффективность серологической диагностики описторхоза.

Ключевые слова: описторхоз, эпидемиологическая ситуация, заболеваемость, диагностика.

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF OPISTHORCHIASIS IN GOMEL REGION

E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura

Gomel State Medical University

Objective: to study the epidemiologic situation on opisthorchiasis in Gomel region and modern features of the course of opisthorchious invasion.

Material and methods. The opisthorchiasis incidence has been analyzed on data of the official statistics of the Republic of Belarus and Gomel region. 11 medical records of hospital patients (f.003/y) over 2004–2013 having undergone treatment at Gomel Regional Infectious Hospital were analyzed.

Results. The opisthorchiasis incidence in Gomel region has remained high without any declining trends since 2007 and 3.3–7.75 times exceeds the average republican incidence. Thus, 25 of 31 cases (80.6 %) in 2013 and 30 of 31 (96.8 %) cases in 2012 were recorded in Gomel region, mostly in Zhlobin and Zhlobin district. The majority of the infected patients were detected during their medical check-up for employment in catering business. Only 33 (15.3 %) people were examined by clinical indications. Among the hospitalized patients, town dwellers predominated — 81.8 %. In 81.8 % of the patients, the transmission factor was dried or salted fish. The main clinical manifestations of the disease were dyspeptic and pain syndromes (choleangiocholecistitis, hepatitis, biliary dyskinesia, gastrointestinal manifestations). The diagnosis was confirmed by the detection of *O. felineus* eggs using coproovoscopic method in 54.5 % of the cases, serologically — in 45.5 %.

Key words: opisthorchiasis, the epidemiological situation, morbidity, diagnosis.

Введение

Описторхоз — один из наиболее распространенных природно-очаговых гельминтозов человека в Евразии. Наиболее крупный природный очаг описторхоза, вызванного *O. felineus*, находится в Западной Сибири и в Восточном Казахстане — Обь-Иртышский бассейн [1, 2]. Встречается описторхоз также и в Украине и Беларуси. Именно в Беларуси в последние годы участились случаи заболевания людей описторхозом. Наибольшее количество заболевших регистрируется в Жлобинском районе Гомельской области, в бассейне реки Днепр [3].

Описторхоз (opisthorchosis) — гельминтоз из группы трематодозов, преимущественно поражающий гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. Различают острую стадию заболевания, которая протекает с общими аллергическими явлениями, иногда с поражением внутренних органов, и хроническую, для которой характерны симптомы поражения билиарной системы, гастродуоденит, панкреатит [2].

Следует отметить, что истинный уровень пораженности населения трематодозами печени определить сложно, поскольку ранняя стадия инвазии часто протекает без клинических проявлений, а в хронической стадии клиническая симптоматика неспецифична. Несомненно, распространенность трематод и их промежуточных хозяев в окружающей среде значительно превышает показатель заболеваемости людей описторхозом, а уровень инвазированности населения определяется особенностями поведения, связанными с пищей и питанием. Вывоз рыбы из эндемических очагов способствует распространению описторхоза за их пределами [4].

Цель

Изучить эпидемиологическую ситуацию по описторхозу в Гомельской области и современные особенности течения описторхозной инвазии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ заболеваемости описторхозом на основании данных официальной статистики по Республике Беларусь и Гомельской области.

Применялись клинико-анамнестические и лабораторные методы: копроовоскопия формалин-эфирным методом; определение антител класса Ig M к антигенам описторхисов методом им-

муноферментного анализа в лаборатории Гомельского областного центра гигиены и эпидемиологии и общественного здоровья, инструментальные (УЗИ, фиброгастродуоденоскопия, дуоденальное зондирование). Обследованы больные описторхозом, проанализированы медицинские карты стационарных больных (ф.003/у). С 2004 г. по 2013 г. в Гомельской областной инфекционной клинической больнице на лечении находилось 11 больных описторхозом. У 7 пациентов диагностирован хронический описторхоз, у 4 — острый, из них больных незадолго до заболевания вернулись из Тюменской области России.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость описторхозом в Гомельской области остается высокой без тенденции к снижению с 2007 г. и превышает республиканские показатели в 3,3–7,75 раза. Так, в 2013 г. она была в 7,75 раза выше республиканской, в 2009 г. — в 3,3 раза. Ежегодно с 2007 г. выявляемость больных описторхозом составляет от 2,17 на 100 тыс. населения в 2012–2013 гг. (31 случай) до 2,87 в 2008 г. (42 случая). При этом заболеваемость в Республике Беларусь находится на низком уровне — от 0,41 до 0,45 на 100 тыс. населения.

В Гомельской области большая часть случаев описторхоза приходилась на г. Жлобин и Жлобинский район. Так, в 2013 г. 25 случаев из 31 (80,6 %) регистрировалось именно в этом регионе и 96,8 % (30 случаев из 31) — в 2012 г. За период с 2006 по 2013 гг. наблюдались 222 случая описторхоза в г. Жлобин и Жлобинском районе Гомельской области. В 2006 г. было выявлено 2 случая, в 2007 г. — 31, в 2008 г. — 40, в 2009 г. — 30, в 2010 г. — 32 случая, в 2011 г. — 32, в 2012 г. — 30, в 2013 г. — 25 случаев. Среди инвазированных лиц преобладали женщины (87 %), мужчин было всего 13 %. Возраст пациентов колебался от 23 до 67 лет, средний возраст — 31,8 года. Преобладали городские жители (88,5 %) над сельскими (11,5 %). Показаниями к обследованию у 182 пациентов (82 %) являлись обследование в очагах, для трудоустройства, самообращение в районный центр гигиены и эпидемиологии (4 рыбака). Эти лица не имели клинических проявлений. Большинство зараженных выявлены при прохождении медицинского обследования для

трудоустройства на предприятия общественного питания. Этим и объясняется преобладание среди них женщин. По клиническим показаниям обследовано только 33 (15,3 %) человека. Из жалоб имели место: печеночная колика — у 3 человек, немотивированная слабость, сопровождающаяся эозинофилией периферической крови (14–60 % эозинофилов) — у 5 человек, кожный зуд и экзантема — у 2 пациентов, признаки холангита выявлены у 1 пациента.

При дальнейшем обследовании пациентов, у которых диагноз был выставлен овоскопически, жалобы на периодические боли в правом подреберье предъявили 10 пациенток (женщины). На УЗИ у них выявлялись признаки холецистита и диффузных изменений в печени. При исследовании биохимического анализа крови у 6 пациентов (мужчин) обнаружено умеренное увеличение трансаминаз, при этом у них нельзя исключить наличие хронических заболеваний печени, в том числе и алкогольного генеза.

У 219 пациентов диагноз описторхоза был установлен при овоскопии кала, у 3 пациентов при отрицательном результате овоскопии выявлялись повышенные титры антител к описторхам при серологическом исследовании (расценено как ранняя фаза инвазии).

Случаи описторхоза регистрировались за это время также в Речицком (от 1 до 4 за год), Светлогорском, Рогачевском, Лоевском, Лельчицком районах и г. Гомеле.

Однако истинная заболеваемость описторхозом значительно выше. Это связано с полиморфизмом и лабильностью клинических проявлений, отсутствием патогномических симптомов, вследствие чего больные обращаются за медицинской помощью к врачам других специальностей и часто болезнь остается нераспознанной. Подтверждением поздней диагностики в связи с отсутствием четко очерченной клиники является преобладание среди госпитализированных в Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу больных описторхозом лиц старше 40 лет (63,6,8 %).

Среди госпитализированных больных преобладали городские жители — 81,8 %. Это связано, вероятно, с большей доступностью медицинской помощи населению города, недостаточной обращаемостью и низкой санитарной культурой сельского населения. Описторхоз был диагностирован у 2 девочек (4 и 12 лет). В первом случае яйца описторхисов были выявлены при госпитализации по поводу ОРВИ. Во втором — девочка обследовалась, так как попала в репрезентативную выборку. У 81,8 % обследованных фактором передачи была вяленая или соленая рыба. Этому особенно способствовали укоренившиеся привычки людей, живущих вблизи водоемов, употреблять в пищу сырую рыбу. Среди обследованных

преобладали женщины (54,5 %), что, очевидно, связано с их участием в приготовлении пищи. Клиника хронического описторхоза в основном обусловлена поражением билиарного тракта, поджелудочной железы, желудка и реактивными изменениями других органов. У части пациентов заболевание имело латентное течение (27,3 %). Об этом свидетельствует случайное выявление яиц описторхисов в фекалиях при обследовании во время госпитализации по поводу других заболеваний (рожистое воспаление, ОРВИ, хронический пиелонефрит) — 27,3 %. У остальных больных были признаки манифестации болезни. Лихорадка регистрировалась у 54,5 %, эозинофилия — у 45,5 % (от 6 до 83 %). Сыпь аллергического характера отмечалась у 2 пациентов. Анализ результатов обследования позволил выявить ряд синдромов, которые встречались одинаково часто: холангиохолецистит, гепатит, дискинезии желчевыводящих путей, гастроинтестинальные проявления, аллергический синдром, панкреатопатии, вегето-сосудистые реакции. Основными клиническими проявлениями болезни были диспепсический и болевой синдромы. Диагноз подтверждался обнаружением яиц описторхисов в 54,5 % случаев, в 1 случае яйца этого гельминта были выявлены лишь при третьем целенаправленном обследовании. В 45,5 % — серологически (в 1 случае серологически и овоскопически). У 1 пациента при отсутствии овоскопического и серологического подтверждения диагноза он был выставлен клинико-эпидемиологически (работа в г. Уренгой, употребление местной вяленой рыбы, лихорадка, сыпь, проявления гепатита, гастродуоденита) и на основании эффективности пробной терапии бильтрицидом (температура нормализовалась через 2 дня после назначения).

Приводим пример острого описторхоза с достаточно поздним (после выписки пациента из стационара) подтверждением диагноза.

Больной П. 42 лет, житель г. Гомеля поступал в Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу на 7-й день болезни по направлению поликлиники с диагнозом «описторхоз?», с жалобами на повышение температуры до 39 °С, общую слабость, тяжесть в правом подреберье. Обследован в поликлинике за 3 дня до направления в стационар. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз ($21,8 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия (49 %), повышение активности АЛТ (214 Е/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости не было выявлено эхопатологии. При проведении фиброгастродуоденоскопии обнаружены признаки хронического эрозивного гастрита, хронического дуоденита. За день до поступления яйца глистов не обнаруживались.

При поступлении регистрировались боли в правом подреберье и увеличение печени до 2 см из-под края реберной дуги. Также отмечалась в

общем анализе крови эозинофилия (55 %), повышение активности АЛАТ (355,5 Е/л). Другие лабораторные показатели не были изменены. За время госпитализации (17 койко-дней) четырежды яйца гельминтов не выявлялись. При серологическом обследовании сыворотки крови на 14-й день болезни антитела к антигенам описторхисов не обнаруживались и только на 33-й день болезни были выявлены антитела класса IG M в титре 1:200 и IG G в титре 1:1600, что и подтвердило диагноз острого описторхоза. Пациент получил лечение бильтрицидом (5400 мг в 3 приема за день), после чего жалобы прошли и наметилась тенденции к нормализации лабораторных показателей (уменьшилось количество эозинофилов до 22 %, активность АЛАТ до 82,9 Е/л перед выпиской).

Заключение

В Жлобинском районе Гомельской области существует природный очаг описторхоза. Большинство из пораженных лиц не имеют клинических проявлений инвазии и выявляются при профилактических осмотрах или при обследовании в семейных очагах. Это подчеркивает важность тщательного лабораторного обследования на описторхоз фекалий, в том числе с использованием методов обогащения (например, эфир-уксусный метод седиментации).

Следует полагать, что количество инвазированных описторхозом в районе намного выше выявляемого клинко-эпидемиологически. Необходимо проводить мероприятия по разъяснению населению опасности употребления термически не обработанной рыбы, выловленной в бассейне Днепра. Также нужно обратить внимание медицинских работников на особенности описторхозной инвазии в настоящее время (часто встречаются субклинические формы инвазии или симптомы поражения желчевыводящих путей, редко выявляется эозинофилия крови, низкая эффективность серологической диагностики описторхоза). Эти меры необходимы для более полного выявления и санации инвазированных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козлов, С. С. Диагностика паразитозов. Мифы современности / С. С. Козлов, В. С. Турицин, А. В. Ласкин // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 64–68.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): рук-во для врачей / под ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 586 с.
3. Мицура, В. М. Описторхоз: современная клинко-эпидемиологическая характеристика на примере Жлобинского района Гомельской области / В. М. Мицура, Е. Н. Додалева // Клиническая инфектология и паразитология. — 2013. — № 1 (4). — С. 69–74.
4. Описторхоз в Украине: клинические и эпидемиологические особенности / Н. Д. Чемич [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 56–62.

Поступила 04.11.2014

УДК 616.155.392.8-036.11-039.35-08

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Д. И. Суворов, Н. Н. Климович

**Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Обзор посвящен рецидивам и рефрактерным формам острых миелоидных лейкозов, которые являются гетерогенными заболеваниями и не имеют универсальной единой терапевтической схемы. В статье дана характеристика протоколов с включением новых агентов, показана роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, систематизированы достижения в стратификации риска для лечения острых миелоидных лейкозов. Определена перспектива персонализации терапии с учетом молекулярных тестов. Показано гарантированное снижение частоты рецидивов при использовании более эффективных индукционных и постремиссионных протоколов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рецидив, рефрактерная форма, лечение.

THE TREATMENT FOR RELAPSED AND REFRACTORY FORMS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

D. I. Suvorov, N. N. Klimkovich

**Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The review focuses on relapse and refractory forms of acute myeloid leukemia, which is a heterogeneous disease and does not have a single universal therapeutic scheme. The paper presents the characteristics of protocols with inclusion of new agents, shows the role of allogenic hematopoietic stem cell transplantation and advances in risk stratification for the treatment for acute myeloid leukemia. The prospects of the therapy personalization based on molecular tests have been determined. The application of more effective induction and post-remission protocols shows a guaranteed reduction in the relapse rate.

Key words: acute myeloid leukemia, relapse, refractory form, treatment.

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу прогностически неблагоприятных клоновых болезней крови. Несмотря на огромный прогресс в понимании патофизиологии лейкозов, интенсификацию современных протоколов терапии и использование метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), прогноз при ОМЛ по-прежнему неутешителен. Основной проблемой, влияющей на бессобытийную выживаемость при ОМЛ, являются рефрактерные формы и рецидивы заболевания. Так, при наличии рецидива пятилетняя выживаемость при ОМЛ составляет около 10 % (11 % среди пациентов моложе 55 лет и 6 % среди пациентов старше 55 лет) [1]. При этом проведение химиотерапии в первом рецидиве заболевания приводит к достижению значительно меньшего процента ремиссий, а средняя продолжительность второго безрецидивного интервала, как правило, значительно короче первого. Многоцентровые контролируемые проспективные исследования при рецидивах ОМЛ немногочисленны, и на сегодняшний день не существует однозначных стандартов ведения пациентов данной группы. Поэтому при ОМЛ поддержание первой ремиссии является императивом. Однако использование известных химиотерапевтических протоколов демонстрирует недостаточность первичной индукционной терапии у 20–30 % молодых и 40–50 % пожилых пациентов с ОМЛ [2]. При этом вероятность рецидива зависит от молекулярно-цитогенетической группы риска, возраста пациента и типа постремиссионной терапии. Кроме того, важен объем остаточного клона лейкозных клеток, который позволяют обнаруживать молекулярные и генетические методы в морфологически нормальном костном мозге. В связи с этим актуальной темой современной гематологии является обсуждение новых методов лечения и интерпретация результатов молекулярных тестов при рецидивах и резистентных формах ОМЛ.

В случае рецидива ОМЛ при достижении ремиссии после интенсивной реиндукционной терапии в качестве обязательного лечебного компонента подтверждена аллогенная ТГСК (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза с отрицательным молекулярным исследованием костного мозга на наличие PML/RARA). Однако и в отношении этого вида терапии существует много открытых вопросов, включая определение оптимальных сроков проведения, выбор эффективных режимов кондиционирования и возможность проведения в зависимости от общего состояния и возраста пациента. Как правило, аллогенная ТГСК ограничивается небольшой группой пациентов из-за частого отсутствия совместимого донора и пожилого возраста. Опа-

сения по поводу способности пожилых пациентов справляться с посттрансплантационными эффектами и осложнениями привели к ограничению использования этого метода терапии в возрастной группе рецидивов ОМЛ. Возраст старше 60 лет оказался независимым неблагоприятным прогностическим фактором также для пациентов группы низкого риска ОМЛ [3]. Кроме того, долгосрочные результаты терапевтической стратегии с использованием аллогенной ТГСК также неутешительны: пятилетняя бессобытийная выживаемость при рецидиве ОМЛ составляет приблизительно 10 % [1]. На сегодняшний день при ОМЛ абсолютными показаниями к аллогенной ТГСК являются наличие мутации гена FLT3, комплексных цитогенетических аномалий, отсутствие ремиссии после начальной индукционной терапии. Для пациентов с благоприятным прогнозом (нормальный кариотип, мутации гена NPM1, цитогенетические аномалии в виде t(8;21) или inv16) трансплантация может быть отсрочена в надежде достижения ремиссии в результате консолидации с использованием цитарабина [4]. Хотя некоторые исследователи считают перспективным применение аллогенной ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у пациентов возрастной группы старше 60 лет, так как для данного метода характерны меньшая токсичность и связанная с ней низкая летальность, чем таковые при применении интенсивных режимов консолидации [5].

При изучении прогностических факторов, влияющих на исход интенсивной химиотерапии при рецидиве ОМЛ, в двух больших ретроспективных исследованиях общая выживаемость составила 30 % в течение 3-х лет и 36 % — в течение 2-х лет [6, 7]. В исследовании [7] пациенты получали терапию в виде комбинации цитарабина и антрациклинов с добавлением гемтузумаб озогамидина. При этом неблагоприятными прогностическими маркерами были ранний рецидив (менее одного года после полной ремиссии) и неблагоприятный вариант кариотипа. Также независимое прогностически неблагоприятное значение имело наличие мутации FLT3. При этом в обоих исследованиях возраст не являлся значимым прогностическим маркером. В этом плане считается обоснованным использование агрессивной интенсивной химиотерапии при рецидиве ОМЛ как для пациентов до 50 лет, так и для более старшей группы, хотя исход у пациентов пожилого возраста, как правило, хуже [8]. В рамках этих исследований группой французских ученых была разработана и протестирована на 111 пациентах прогностическая шкала, основанная только на трех неблагоприятных факторах: ранний рецидив, мутации FLT3 и неблагоприятный

для ОМЛ цитогенетический профиль. Согласно данной прогностической шкале достоверно различается общая двухлетняя выживаемость пациентов с 0–1 и 2–3 неблагоприятными факторами: 23–58 и 0–12 % соответственно [7]. При этом интенсификация химиотерапии была успешна только в группе пациентов низкого риска (баллы 0–1). Тем не менее, часть пациентов высокого риска, которые достигли второй ремиссии и не имели донора для проведения аллогенной ТГСК, были успешно включены в протокол LAM (ламивудин)-2001 [7]. А такие факторы как достижение второй ремиссии и использование в терапевтических схемах аллогенной ТГСК явились наиболее значимыми благоприятными факторами в отношении увеличения общей выживаемости в вышеупомянутом исследовании японских ученых [6].

При ОМЛ в отношении первой ремиссии и последующих различаются не только терапевтические подходы, но и принципиальная стратегия её достижения. Полная ремиссия имеет основополагающее значение для лечения в первой линии терапии ОМЛ. Наличие рецидива или рефрактерной формы ОМЛ уже расценивается как независимые критерии снижения общей выживаемости (HR 3,23) [6]. При этом большинство исследователей соглашаются, что интенсивная химиотерапия, направленная на достижение второй ремиссии при ОМЛ, целесообразна только у пациентов с хорошим общим состоянием при отсутствии неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров и высокого количества бластов костного мозга [2, 9]. Шансы достижения второй ремиссии при использовании только интенсивной химиотерапии для пациентов с ранним рецидивом минимальны и составляют не более 20 % особенно при наличии неблагоприятного цитогенетического профиля или мутации FLT3 [10]. Кроме того, на интенсивных реиндукционных протоколах порядка 20 % достигает 30-дневная летальность [6]. Таким образом, у пациентов с рецидивами ОМЛ ориентирование только лишь на интенсивную химиотерапию для достижения второй и более ремиссии можно считать бесполезным. На сегодняшний день может быть предложено несколько вариантов терапии для пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ОМЛ. Если позволяет общее состояние пациента и имеется донор, обязательным методом лечения рецидива ОМЛ является аллогенная ТГСК. В противном случае цель терапии может быть определена как продление жизни и поддержание максимально возможного высокого качества жизни пациента.

В настоящее время широко обсуждаются протоколы кондиционирования и выбор донора при рецидивах ОМЛ. Также дискутируется вопрос отбора пациентов для аллогенной ТГСК в

сложных клинических условиях рецидивов ОМЛ при невозможности достижения полной второй ремиссии. Прогностические критерии успешной ТГСК были разработаны в ретроспективном обзоре 1673 пациентов, которым была выполнена миелоаблативная аллогенная ТГСК при рецидиве ОМЛ. Выделены пять неблагоприятных факторов, оказывающих существенное влияние на выживаемость пациентов: продолжительность первой ремиссии менее 6 месяцев, циркулирующие в периферии бластные клетки, отсутствие HLA-идентичного донора, статус по шкале Карновского менее 90 баллов, цитогенетический профиль высокого риска. В этом исследовании трехлетняя общая выживаемость в группе благоприятного прогноза составила 42 % при 6 % в группе неблагоприятного прогноза [11]. К сожалению, группу неблагоприятного прогноза составили пациенты с короткой первой ремиссией, неблагоприятным цитогенетическим профилем, плохим общим статусом и наличием циркулирующих бластов, которые представляют серьезную клиническую проблему и при использовании интенсивной химиотерапии. Шансов улучшить показатель общей выживаемости в этой группе путем индукции второй ремиссии также мало, поскольку не следует недооценивать значительную токсичность, связанную с протоколами индукционной терапии.

Интересная стратегия циторедуктивной химиотерапии с последующим кондиционированием сниженной интенсивности и профилактической трансфузией донорских лимфоцитов при резистентных формах и ранних рецидивах ОМЛ была создана немецкими исследователями [12]. Эта схема терапии известна как FLAMSA (флударабин, цитозар, амсакрин)-RIC протокол и обсуждена в проспективном многоцентровом исследовании с участием 103 пациентов, где четырехлетняя общая выживаемость составила 32 % при медиане выживаемости 16,4 месяца [12]. Концепция FLAMSA-RIC протокола вдохновила на создание аналогичных циторедукционных схем с режимами кондиционирования низкой интенсивности, что показало обнадеживающие результаты [13]. Этот подход требует наличия HLA-совместимого донора только при рецидиве ОМЛ. Однако рекомендуется для пациентов с ОМЛ в полной первой ремиссии (даже при незапланированной аллогенной ТГСК) начинать поиск донора на случай раннего рецидива.

При отсутствии HLA-совместимого донора при рецидиве или рефрактерной форме ОМЛ допустимо использование гаплоидентичной ТГСК, но с очень низким процентом успешного исхода [14]. Как вариант в данной ситуации могут быть использованы схемы интенсивной химиотерапии с последующей аутологичной ТГСК [15]. В случае химиорефрак-

терной формы рецидива ОМЛ и невозможности проведения ТГСК ввиду отсутствия донора или состояния пациента терапия должна быть направлена на продление жизни. Конечная цель достижения ремиссии в этой ситуации заменяется на управление течением лейкоза путем постоянной химиотерапии с минимальными побочными эффектами. Для некоторых пациентов такой способ лечения позволит выиграть время на период поиска подходящего донора для ТГСК. Для других пациентов, которым ТГСК не может быть проведена по их общесоматическому статусу, целью подобной терапии будет увеличение продолжительности жизни. В данном случае арсенал терапевтических средств формируют препараты с доказанной способностью контролировать лейкоз в течение ограниченного периода времени: гидроксимочевина, 6-меркаптопурин и низкие дозы цитозара. Конечно, такое положение вещей, когда остается только вариант терапии сдерживания, не устраивает ни врача, ни пациента. И в последние годы активно идет работа, направленная на поиск новых агентов и разработку новой стратегии в терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ. На сегодняшний день предложено несколько препаратов, доказавших свою эффективность в борьбе с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Конечно, как и любое лекарственное средство, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

Достаточно хорошо изучен клофарабин (clofarabine), который является аналогом пуриновых нуклеозидов и структурно подобен флударабину и кладрибину. Этот препарат разработан с целью сокращения нейротоксичности, которая значительно ограничивает максимальную переносимую дозу пуриновых аналогов старого поколения. Эффективность использования клофарабина в интенсивной химиотерапии была оценена в нескольких исследованиях [16, 17]. В настоящее время завершается III фаза ECOG-E2906, сравнительного исследования протоколов с включением клофарабина и традиционной схемы «7 + 3» (даунорубин и цитарабин). Оценка эффективности монотерапии низкими дозами клофарабина рецидивов и резистентных форм ОМЛ не обнадеживает [18].

Обнаружение высокой частоты встречаемости тандемной дупликации в экзоне 11 гена FLT3 (ITD) в качестве неблагоприятного прогностического маркера при ОМЛ послужило основанием для разработки соответствующей патогенетической терапии. Были созданы и изучены при рецидивах и резистентных формах ОМЛ ингибиторы FLT3 сорафениб, лестауртиниб (CEP-701) и квизартиниб (AC220). Однако в крупнейшем рандомизированном исследовании, касающемся использования в про-

токолах химиотерапии лестауртиниба, не было доказано преимущество добавления этого препарата в терапевтические схемы при ОМЛ [19]. Тем не менее цель (ингибирование FLT3) была достигнута у 58 % пациентов, получавших лестауртиниб, а успешное ингибирование FLT3 напрямую коррелировало с повышением общей выживаемости. Применение сорафениба также не способствует достижению второй ремиссии при ОМЛ, но имеет значение в замедлении прогрессирования заболевания [20]. Из всех перечисленных препаратов наиболее эффективным ингибитором FLT3, скорее всего, окажется квизартиниб (AC220), но крупное исследование эффективности применения этого препарата при рецидивах ОМЛ еще не завершено [21]. Этот ингибитор сигнальных протеинкиназ еще не вошел в широкую практику, но анонсирован как уникальное мощное средство для лечения ОМЛ. Промежуточный анализ I/II фазы исследования показал, что квизартиниб обеспечивает клинически значимое уменьшение количества бластных клеток костного мозга и успешно подготавливает платформу для осуществления аллогенной ТГСК у большинства пациентов [21]. Однако при длительном наблюдении установлено, что у ряда пациентов с хорошим начальным эффектом использования квизартиниба через некоторое время болезнь обострялась и дальнейшая терапия успеха не имела. Были проведены эксперименты с целью выяснения механизмов устойчивости к квизартинибу.

В культуру клеток была введена кДНК мРНК FLT3, подвергнутая мутагенезу, и отобраны клоны, устойчивые к квизартинибу. Кроме исходно имевшейся дупликации секвенирование выявило в них мутации четырех различных кодонов, и все четыре относились к киназному домену белка. Чтобы проверить, насколько клинические случаи соответствуют ситуации в культуре клеток, пробы 8 пациентов с возникшей устойчивостью к квизартинибу до и после проведения терапии были секвенированы с помощью недавно разработанной платформы Pacific Biosciences SMRT (single molecule real-time). SMRT читает длинные последовательности, что позволило связать ITD с киназным доменом. Во всех случаях в культуре клеток были обнаружены мутации в одном из двух или даже в обоих кодонах киназного домена. Частота мутаций составила от 2,7 до 50,6 %. До проведения терапии их либо не было вообще, либо их доля была на уровне контрольных значений (использовалась ДНК здоровых индивидов). Авторы провели компьютерное моделирование взаимодействия квизартиниба с киназным доменом и по его результатам нашли объяснение эффекту мутаций. Очевидно, что главной «движущей» мутацией при

ОМЛ является ITD, а мутации киназного домена возникают или отбираются среди лейкоэмических стволовых клеток как эволюция заболевания в процессе терапии [22].

Обнаруженная *in vitro* протеинкиназа серин-треониновой специфичности mTOR также является привлекательной мишенью для терапии. Кроме того, анализ экспрессии генов при ОМЛ указывает на участие сигнального пути Akt/mTOR в ответе на терапию цитозаром [23]. Обнадёживающие результаты были получены в предварительных исследованиях с включением в лечебные схемы препаратов «Дефоролimus», «Сиролимус» и «Эверолимус» [24].

Широкое применение гипометилирующих препаратов при миелодиспластических синдромах высокого риска явилось основанием апробации данного метода терапии при прогрессирующих ОМЛ. В одном из исследований показано успешное использование азациитидина для повышения показателя общей выживаемости при рецидивах ОМЛ с низким пролиферативным потенциалом и отсутствием бластов в периферической крови. Однако наблюдаемый терапевтический ответ был непродолжителен [25, 26]. Тем не менее использование азациитидина с момента первых признаков молекулярного рецидива может отсрочить наступление клинико-лабораторного рецидива и позволяет выиграть время для подготовки к аллогенной ТГСК [27].

Еще одной мишенью для терапевтического воздействия при рефрактерных ОМЛ является связанный с X-хромосомой белок-ингибитор апоптоза (XIAP), который снижает активность каспаз 3 и 9. Его повышенная экспрессия при ОМЛ служит одной из причин химиорезистентности данного заболевания. Показано, что при ОМЛ с низким уровнем экспрессии XIAP пациенты имеют большую медиану выживаемости с тенденцией к более продолжительной ремиссии по сравнению с группой, имеющей гиперэкспрессию белка XIAP [28]. Эти данные свидетельствуют о возможности использования белка XIAP в качестве маркера неблагоприятного прогноза при ОМЛ и в качестве лекарственной мишени. Препарат AEG-35156 был разработан как ингибитор XIAP и является олигонуклеотидом. Использование AEG-35156 в дозе 350 мг/м² хорошо переносится пациентами, эффективно подавляет функцию XIAP и в сочетании с химиотерапией позволяет достичь ремиссии у 91 % пациентов, которые были невосприимчивы к предыдущей индукционной химиотерапии [28, 29].

Определенный потенциал при рецидивах и резистентных формах ОМЛ имеет иммунная терапия. Изучается эффективность использования вакцин, направленных против тканеспецифических дифференцировочных антигенов, в

частности, гена опухоли Вильмса (WT-1). Действие вакцины направлено на подавление активности гена WT1, повышенная экспрессия которого является показателем агрессивного развития ОМЛ и предопределяет ответ на терапию. По предварительным данным, при резистентных формах ОМЛ ДНК-вакцинация против WT-1 позволяет достичь уменьшения экспрессии гена WT1 и индуцировать ремиссию [30, 31]. Интересные данные получены по результатам включения в протоколы химиотерапии инфузии HLA-несовместимых стволовых клеток, что улучшает результаты лечения при резистентных формах ОМЛ, вероятно, посредством механизма иммунной модуляции. В результате сочетания индукционной химиотерапии с цитарабином и митоксантроном, инфузии HLA-несовместимых мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором донорских периферических стволовых клеток и двух циклов постремиссионной терапии цитарабином удалось добиться полной ремиссии в 80 % случаев и достичь двухлетнюю бессобытийную выживаемость у 38,9 % пожилых пациентов [32].

Таким образом, выбор терапевтической тактики при рецидивах и резистентных формах ОМЛ достаточно сложен. Несмотря на развитие целого ряда новых агентов и методов лечения, терапия рецидивов ОМЛ по-прежнему остается актуальной клинической проблемой. Развитие молекулярной биологии позволяет выявлять маркеры, отражающие объем остаточного патологического клона при ОМЛ на этапе клинико-гематологической ремиссии. Это дает возможность прогнозировать вероятность развития рецидива заболевания и определиться с дальнейшей лечебной тактикой. Однако основным вопросом при определении терапевтического направления в этой группе пациентов остается принципиальный выбор между интенсивными режимами реиндукции, экспериментальными видами лечения и паллиативной помощью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Forman, S. J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult / S. J. Forman, J. M. Rowe // *Blood*. — 2013. — Vol. 121(7). — P. 1077–1082.
2. Ofran, Y. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? / Y. Ofran, J. M. Rowe // *Curr Opin Hematol*. — 2012. — Vol. 19. — P. 89–94.
3. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups / C. Schoch [et al.] // *Haematologica*. — 2004. — Vol. 89(9). — P. 1082–1090.
4. Estey, E. H. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / E. H. Estey // *Am J Hematol*. — 2012. — Vol. 87(1). — P. 89–99.
5. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach / J. Cornelissen [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol*. — 2012. — Vol. 9(10). — P. 579–590.
6. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse / S. Kurosawa [et al.] // *Haematologica*. — 2010. — Vol. 95. — P. 1857–1864.
7. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study / P. Chevallier [et al.] // *Leukemia*. — 2011. — Vol. 25. — P. 939–944.

8. Juliusson, G. Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment / G. Juliusson // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 3473–3474.
9. Rowe, J. M. How I treat acute myeloid leukemia / J. M. Rowe, M.S. Tallman // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3147–3156.
10. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group / M. R. Litzow [et al.] // *Br J Haematol*. — 2010. — Vol. 148. — P. 217–225.
11. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure / M. Duval [et al.] // *J. Clin. Oncol*. — 2010. — Vol. 28. — P. 3730–3738.
12. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation / C. Schmid [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 108. — P. 1092–1099.
13. A phase II trial of sequential treatment with cytoreductive therapy and reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukaemia, high-risk MDS and other high risk myeloid malignancies: an interim report / D. A. Tsitsikas [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3480a.
14. Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: umbilical cord blood or haploidentical donors? / A. Ruggeri [et al.] // *Best Pract Res Clin Haematol*. — 2010. — Vol. 23. — P. 207–216.
15. Auto-SCT for AML in second remission: CALGB study 9620 / C. A. Linker [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. — 2009. — Vol. 44. — P. 353–359.
16. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy / A. K. Burnett [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2010. — Vol. 28. — P. 2389–2395.
17. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukemia / P. S. Becker [et al.] // *Br J Haematol*. — 2011. — Vol. 155. — P. 182–189.
18. Faderl, S. Potential role of novel nucleoside analogs in the treatment of acute myeloid leukemia / S. Faderl, V. Gandhi, H. M. Kantarjian // *Curr Opin Hematol*. — 2008. — Vol. 15. — P. 101–107.
19. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse / M. Levis [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 3294–3301.
20. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib / M. Sharma [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. — 2011. — Vol. 17. — P. 1874–1877.
21. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy (ACE) study in patients with acute myeloid leukemia (AML) with FLT3-ITD activating mutations: interim results / J. Cortes [et al.] // *Haematologica*. — 2011. — Vol. 96. — P. 1019a.
22. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukemia / C. C. Smith [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485. — P. 260–263.
23. Identification of predictive markers of cytarabine response in AML by integrative analysis of gene-expression profiles with multiple phenotypes / J. K. Lamba [et al.] // *Pharmacogenomics*. — 2011. — Vol. 12. — P. 327–339.
24. A phase Ib study combining the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) with low-dose cytarabine in untreated elderly AML / A. H. Wei [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3299a.
25. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia / P. Fenaux [et al.] // *J. Clin. Oncol*. — 2010. — Vol. 28. — P. 562–569.
26. 5-Azacytidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis / A. Czibere [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. — 2010. — Vol. 45. — P. 872–876.
27. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial / U. Platzbecker [et al.] // *Leukemia*. — 2012. — Vol. 26(3). — P. 381–389.
28. Phase I/II trial of AEG35156 X-linked inhibitor of apoptosis protein antisense oligonucleotide combined with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or primary refractory acute myeloid leukemia / A. D. Schimmer [et al.] // *J. Clin. Oncol*. — 2009. — Vol. 27. — P. 4741–4746.
29. Katragadda, L. XIAP antisense therapy with AEG 35156 in acute myeloid leukemia / L. Katragadda, B. Z. Carter, G. Borthakur // *Expert Opin Investig Drugs*. — 2013. — Vol. 22(5). — P. 663–670.
30. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination / V. F. Van Tendeloo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 13824–13829.
31. Lin, Ch. The role of peptide and DNA vaccines in myeloid leukemia immunotherapy / Ch. Lin, Y. Li // *Cancer Cell International*. — 2013. — Vol. 13. — 7 p.
32. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients / M. Guo [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 936–941.

Поступила 23.10.2014

УДК 616.98:578.828НIV]-053.2-07

МАРКЕРЫ НЕКОТОРЫХ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Е. В. Анищенко, Е. Л. Красавцев, В. В. Кармазин, Е. П. Казначеева

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая инфекционная больница

В работе приведены данные о частоте встречаемости маркеров некоторых оппортунистических инфекций у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, находящихся на учете в областном консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы и, в группе детей, рожденных не ВИЧ-инфицированными матерями.

У ВИЧ-инфицированных детей достоверно чаще при сравнении с группой ВИЧ-негативных детей встречалась ДНК вируса Эпштейн-Барра (43 %, у здоровых детей — 26 %, $p = 0,008$). В группе ВИЧ-негативных детей достоверно чаще выявлялись Ig G к цитомегаловирусу (50 %, у ВИЧ-инфицированных детей — 12 %, $p = 0,02$).

ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типа в группах обследуемых детей не выявлялась. Также у детей не были выявлены Ig M к антигенам токсоплазмоза, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 и 2 типов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, оппортунистические инфекции.

MARKERS OF CERTAIN OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-POSITIVE CHILDREN

E. V. Anischenko, E. L. Krasavtsev, V. V. Karmazin, E. P. Kaznacheyeva

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

The paper presents data on the prevalence of markers of certain opportunistic infections in both HIV-positive children infected via vertical transmission and registered at the HIV/AIDS outpatient consultative ward of the Gomel Regional Infectious Clinical Hospital and in HIV-negative children.

The HIV-positive children (43 %) in comparison to the HIV-negative children (26 %, $p = 0.008$) detected EBV DNA significantly more often. However, the group of the HIV-negative children revealed CMV Ig G more often (50 % vs. 12 % in HIV-positive, $p = 0,02$).

HSV1/2 DNA in the study groups of the children was not detected. The children did not detect Ig M to toxoplasmosis antibodies). CMV, HSV 1/2.

Key words: HIV-infection, children, opportunistic infections.

Введение

Наиболее частыми и тяжелыми клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции являются оппортунистические инфекции. Их клиническая манифестация связана с прогрессирующей иммуносупрессией, о чем свидетельствует снижение в крови числа основных клеток-мишеней вируса — Т хелперов (CD4+-лимфоцитов). Следует отметить, что у взрослых больных прослеживается четкая зависимость между уровнем CD4+-лимфоцитов и спектром оппортунистических инфекций [1]. У детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, не всегда имеет место соответствие между уровнем иммуносупрессии и спектром оппортунистических инфекций [2].

Оппортунистическими у ВИЧ-инфицированных детей являются чаще инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн-Барра, грибами рода *Candida*. Токсоплазмоз является редким поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных детей [3].

Поверхностный кандидоз — самая частая грибковая инфекция у ВИЧ-инфицированных детей. Возбудитель, как правило, *Candida albicans*, иногда другие грибки рода *Candida*. Чаще всего встречается кандидозный стоматит, даже у детей с высоким числом лимфоцитов CD4 [4].

Поскольку основную роль в борьбе с герпесвирусами играет клеточный иммунитет, у ВИЧ-инфицированных с глубоким иммунодефицитом возможны тяжелые, угрожающие жизни инфекции. Между ВИЧ и герпесвирусами существуют сложные и неоднозначные взаимодействия [5]. У больных с иммунодефицитами, в том числе у ВИЧ-инфицированных детей первичные инфекции, вызываемые герпесвирусами, протекают тяжелее, чем у остального населения. Реактивация герпесвирусов у ВИЧ-инфицированных детей происходит чаще, чем у здоровых и вызывает более тяжелые последствия [2].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) — самая частая из вирусных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных. Частота заражения цитомегаловирусом во внутриутробном периоде и во время родов у ВИЧ-инфицированных новорожденных превышает аналогичные показатели для неинфицированных ВИЧ новорожденных — как подвергшихся риску заражения ВИЧ, так и рожденных здоровыми матерями [2]. У детей с латентной инфекцией, вызванной *Toxoplasma gondii*, титры IgG бывают разными, а IgM обнаруживаются редко. Соглас-

но данным некоторых исследований, у ВИЧ-инфицированных детей под действием цитомегаловируса прогрессирование ВИЧ-инфекции ускоряется [6]. У 30–60 % детей первая встреча с ЦМВ происходит на первом году жизни [7].

Подобно другим представителям семейства *Herpesviridae*, вирус Эпштейна — Барр широко распространен среди населения всего мира. Он стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, у лиц с иммунодефицитом вызывает лимфопролиферативный синдром. На фоне ВИЧ-инфекции этот вирус тоже служит причиной лимфопролиферативных заболеваний, из которых у детей чаще всего встречаются лимфоидная интерстициальная пневмония и лимфомы [2].

Токсоплазмоз является редким поражением ЦНС у ВИЧ-инфицированных детей. Токсоплазменный энцефалит развивается примерно у 1 % ВИЧ-инфицированных детей. Однако токсоплазменный энцефалит нужно исключать у всех ВИЧ-инфицированных детей с вновь появившимися неврологическими нарушениями. Хотя сероконверсия и 4-кратное повышение титра антител IgG возможны, нередко диагностика активной инфекции затруднена из-за иммуносупрессии. IgM обычно исчезают через несколько месяцев после заражения, однако иногда остаются повышенными в течение года и более, что также затрудняет дифференциальную диагностику острой и перенесенной инфекции [8].

Цель

Выявить частоту встречаемости маркеров некоторых оппортунистических инфекций у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, находящихся на учете в областном консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы, и сравнить их с частотой встречаемости в группе ВИЧ-негативных детей.

Материалы и методы исследования

Были изучены данные 117 медицинских карт ВИЧ-инфицированных детей, состоящих на учете в областном консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы.

Дети были обследованы согласно протоколам «Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению)» [9] и регламентирующим документам Министерства здравоохранения.

Для оценки стадий ВИЧ-инфекции использовалась клиническая классификация ВИЧ-

инфекции у детей до 15 лет (ВОЗ, 2006 г.) [10]. В настоящее время 10 (10 %) детей находятся в 1-й клинической стадии, 34 (34 %) ребенка — во 2-й, в 3-й стадии — 48 (48 %) детей и 8 (8 %) детей — в 4-й стадии заболевания. Дети, достигшие возраста 15 лет (17 человек) наблюдаются согласно протоколам взрослых.

После установления диагноза ВИЧ-инфекции всем детям, согласно протоколам обследования, определялись ДНК возбудителей группы оппортунистических инфекций (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейн — Барра, токсоплазмоз). Наборами реагентов «АмплиСенс CMV-FL, EBV-FL, TOX-FL, HSV 1, 2 - FL» выявляли ДНК цитомегаловируса (CMV), ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV), ДНК токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*), ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV 1, 2) методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Также пациенты обследовались на наличие специфических Ig G и M к цитомегаловирусу (CMV), токсоплазме (*T. gondii*), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (HSV 1, 2) (набор реагентов ХОПиБОХ). В мазке из слизистой полости рта методом микологического посева на питательные среды (Сабуро, агар Никерсона) микроскопически определялись грибы рода *Candida* (в диагностически значимых титрах).

Вирусную нагрузку определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени (Real time PCR) при помощи амплификатора «Rotor Gene 3000»

фирмы «Corbett-research». Экстракция из клинических образцов плазмы и второй этап амплификации проводились наборами реагентов фирмы ЗАО «Реал Бест».

Для описания значений вирусной нагрузки использовали Me и интерквартильный размах (25–75 %).

Абсолютное и процентное содержание уровня CD4+ и CD8+-лимфоцитов в крови определялось на оборудовании фирмы «Partec» (проточный цитофлуориметр) mini POC с использованием моноклональных антител фирмы «Partec».

Для сравнения выбрана группа детей, рожденных ВИЧ-негативными матерями. Возраст этих детей не имел статистических отличий от группы ВИЧ-инфицированных детей.

Результаты исследований проанализированы с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6,0 (StatSoft, USA), с использованием данных непараметрической статистики. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов в соответствующей группе. Дальнейший анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки: для сравнения частот в квадратах 2×2 использовался точный критерий Фишера, χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты выявления маркеров некоторых оппортунистических инфекций в сравниваемых группах детей представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота выявления маркеров оппортунистических инфекций в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных детей

Маркеры оппортунистических инфекций	ВИЧ-инфицированные дети; абс. (25 %, 95 % ДИ)	ВИЧ-негативные дети; абс. (25 %, 95 % ДИ)	Уровень P
ДНК <i>T. gondii</i>	1 (1,3 %; 0–7,4), n = 80	0 (0 %; 0–37), n = 8	0,9
Ig G к <i>T. gondii</i>	5 (10 %; 4–23), n = 48	6 (67 %; 35–88), n = 9	0,06
ДНК CMV	7 (6 %; 3–13), n = 111	1 (1 %; 0–7), n = 80	0,08
Ig G к CMV	4 (12 %; 4–28), n = 33	4 (50 %; 22–78), n = 8	0,02
Ig G к HVS1/2	8 (24 %; 12–40), n = 34	4 (50 %; 22–78), n = 8	0,1
ДНК EBV	48 (43 %; 34–53), n = 111	29 (26 %; 19–35), n = 110	0,008
Грибы рода <i>Candida</i>	38 (38 %; 29–47), n=101	42 (35 %; 27–44), n = 120	0,6 OR

У 80 ВИЧ-инфицированных детей определялась ДНК *T. gondii* методом ПЦР. Она была выявлена только у 1 (1 %) ребенка на первом году жизни. Ему была установлена 4-я клиническая стадия ВИЧ-инфекции с тяжелым уровнем иммунодефицита (CD4+ — 10,3 %, уровень вирусной нагрузки составил 800000 копий/мл). У ребенка диагностирован врожденный токсоплазмоз с поражением головного мозга и глаз. В группе ВИЧ-негативных детей ДНК *T. gondii* не выявлялась. Ig M к *T. gondii* также ни у од-

ного ребенка из обеих обследованных групп не регистрировались.

Ig G к *T. gondii* определялись у 5 (10 %) из 48 обследованных ВИЧ-инфицированных детей при установлении ВИЧ-статуса. У 1 (20 %) ребенка они выявлялись на первом году жизни и у 4 (80 %) — в возрасте старше одного года. В большинстве случаев у детей наблюдался уровень тяжелого иммунодефицита (60 %), и они находились во 2-й клинической стадии заболевания (60 %). Значения вирусной нагрузки

в этой группе обследованных детей составили 20569 коп/мкл (16591–800000). В группе ВИЧ-негативных детей Ig G к *T. gondii* выявлялись несколько чаще — в 33 % случаев ($p = 0,06$).

У 111 ВИЧ-инфицированных детей определялась ДНК CMV методом ПЦР. Она выявлялась у 7 (6 %) детей. Клинически выраженные формы цитомегаловирусной инфекции отмечались у 3 (43 %) детей в виде генерализованной (2 (29 %) ребенка), и врожденной формы с поражением головного мозга (1 (14 %) ребенок). У 3 (43 %) детей ДНК CMV выявлялась на первом году жизни. Все дети этой группы находились в состоянии тяжелого иммунодефицита. Значения вирусной нагрузки в этой группе обследованных детей составили 622880 коп/мкл (22000–968865). У ВИЧ-негативных детей ДНК CMV выявлялась только у 1 (1 %) ребенка из 80 обследованных детей без клинических проявлений заболевания.

Ig M к CMV ни у одного ребенка в обеих сравниваемых группах не выявлялись. При установлении ВИЧ-статуса Ig G к CMV определялись у 4 (12 %) из 33 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте более одного года. В большинстве случаев дети находились в 3-й клинической стадии заболевания (70 %). Значения вирусной нагрузки составили 372488 коп/мкл (14867–758812). В группе ВИЧ-негативных Ig G к CMV выявлялись достоверно чаще (50 %, $P = 0,02$) и только у 1 (25 %) ребенка в возрасте до одного года.

ДНК HSV1/2 методом ПЦР определялась у 131 ребенка из обеих сравниваемых групп, и во всех случаях она не выявлялась. Также ни у одного ребенка не регистрировались Ig M к HSV1/2.

Клинически выраженных проявлений герпетической инфекции на момент установления ВИЧ-статуса у ВИЧ-инфицированных детей выявлено не было.

Ig G к HSV1/2 при установлении ВИЧ-статуса определялись у 8 (24 %) ВИЧ-инфицированных детей из 34 обследованных. У всех детей они выявлялись в возрасте старше одного года. В 38 % случаев (по 3 человека) дети находились в состоянии незначительного и умеренного иммунодефицита во 2-й клинической стадии заболевания. Значения вирусной нагрузки в этой группе обследованных детей составили 590605 коп/мкл (115390–800000). В группе ВИЧ-негативных детей Ig G к HSV1/2 встречались чаще (50 %, $p = 0,1$).

ДНК EBV методом ПЦР определялась у 111 ВИЧ-инфицированных детей, и у 48 (43 %) детей она выявлялась. Только у 4 (8 %) детей она выявлялась на первом году жизни. Клинически выраженных признаков заболевания, вызванного EBV, на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции у детей выявлено не было. Большая часть детей этой группы (20 (42 %) че-

ловек) находилась в 3-й клинической стадии заболевания. Уровень тяжелого иммунодефицита был у 14 (29 %) детей. Значения вирусной нагрузки в этой группе обследованных детей составили 224187 коп/мкл (19295–800000). У ВИЧ-негативных детей выявляемость ДНК EBV была достоверно меньшей (26 %, $p = 0,008$).

В мазке из слизистой полости рта методом микологического посева определялись грибы рода *Candida* (в диагностически значимых титрах) у 38 (38 %) ВИЧ-инфицированных детей из группы в 101 ребенка, которым данное исследование проводилось. На первом году жизни из этой группы было 8 (21 %) человек. В большинстве случаев (35 детей, 92 %) у детей с выделением из слизистой полости рта грибов рода *Candida* были выявлены клинические проявления орофарингеального кандидоза. Большая часть детей этой группы (28 (74 %) человек) находилась в 3-й клинической стадии заболевания. Уровень тяжелого иммунодефицита был у 21 (55 %) ребенка. Значения вирусной нагрузки в этой группе обследованных детей составили 717624 коп/мкл (64175–800000). В группе ВИЧ-негативных детей выявление в мазке из слизистой полости рта грибов рода *Candida* было приблизительно одинаковым (35 %, $p = 0,6$).

Выводы

Считается, что у ВИЧ-инфицированных детей ориентиром для диагностики оппортунистических инфекций помимо клинических проявлений является определение их маркеров. По результатам исследования установлено, что в группе ВИЧ-негативных детей тоже выявляются маркеры некоторых оппортунистических инфекций.

В группе ВИЧ-инфицированных детей достоверно чаще выявляли ДНК EBV (43 %, $p = 0,008$) при сравнении с группой ВИЧ-негативных детей (26 %). У ВИЧ-негативных детей статистически чаще выявлялись Ig G к CMV (50 %, у ВИЧ-инфицированных — 12 %, $p = 0,02$).

ДНК HSV1/2 в группах обследуемых детей не выявлялась. Также у детей не были выявлены Ig M к *T. gondii*, CMV, HSV1/2.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: П. Валент, 2010. — 490 с.
2. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner [et al.] — Cambridge, 2005. — 784 p.
3. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
4. Gona, P. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era / P. Gona, R. B. Van Dyke, P. L. Williams // Journal of the American Medical Association. — 2006. — P. 292–300.
5. Heng, M. C. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1 / M. C. Heng, S. Y. Heng, S. G. Allen // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 255–258.
6. Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus DNAemia / G. Nigro [et al.] // AIDS. — 1996. — Vol. 10. — P. 1127–1133.

7. Германенко, И. Г. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. — Минск: Зималлето, 2009. — С. 4–7, 11–12.

8. Montoya, J. G. Toxoplasma gondii / J. G. Montoya, J. S. Remington // Principles and Practice of Infectious Diseases / Ed. G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. — P. 2858–2888.

9. Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению): утв. Мин-вом здравоохранения Республики Беларусь 10.09.2008. — Минск, 2008. — 100 с.

10. Report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005. — <http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf>, accessed 19 December 2006).

Поступила 25.06.2014

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.1.9-055.5

МЕТОДИКИ ТРЕКИНГА ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА

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

Гомельский государственный медицинский университет
Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

Цель: охарактеризовать и применить в эксперименте современные методики трекинга мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента после трансплантации.

Материалы и методы. Мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани (выделение, культивирование, окраска флуоресцентными красителями PKH67 и Dil); лабораторные крысы линии Вистар; экспериментальная модель СС14-индуцированного хронического гепатита; введение меченных мезенхимальных стволовых клеток в организм лабораторных животных; флуоресцентная микроскопия криосрезов органов; ПЦР-анализ копийности гена Sry.

Результаты. Апробированные методики трекинга мезенхимальных стволовых клеток показали информативность мечения клеток флуоресцентными красителями и последующего изучения миграции их в организме реципиента при анализе флуоресцентной микроскопии криосрезов органов. Были выявлены очаги яркой желто-зеленой (PKH 67) или красной (Dil) флуоресценции размером с клетку, колокализованные с клеточными ядрами. Для оценки приживания клеток в отдаленном периоде применена методика выявления гена Sry в организме реципиента женского пола после введения стволовых клеток, выделенных от мужской особи. Показано выживание мезенхимальных стволовых клеток через 45 дней после трансплантации.

Заключение. Исследование трекинга трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента в ранние сроки (1–2 недели) информативно с помощью методики прижизненного мечения их липофильными флуоресцентными красителями. В отдаленный посттрансплантационный период о приживлении клеток можно судить по выявлению гена Sry при разнополой родственной трансплантации.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, флуоресцентные красители PKH67 и Dil, флуоресцентная микроскопия, Sry ген, ПЦР-анализ.

TRACKING TECHNIQUES OF TRANSPLANTED MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE RECIPIENT'S ORGANISM

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

Gomel State Medical University
Institute of Radiobiology NAS of Belarus, Gomel

Objective: to characterize and apply modern methods of tracking of mesenchymal stem cells in a recipient after transplantation in experiment.

Material and methods. Mesenchymal stem cells from adipose tissue (isolation, cultivation, labeling with fluorescent PKH67 and Dil dyes); laboratory Wistar rats; experimental model of CC14-induced chronic hepatitis; introduction of labeled mesenchymal stem cells in the organism of laboratory animals; fluorescence microscopy of organ cryosections; PCR analysis of the copy number of the Sry gene.

Results. The approved tracking techniques of mesenchymal stem cells have showed the informativity of the cell labeling with fluorescent dyes and further study of their migration in the recipient's organism during the analysis of fluorescence microscopy of the organ cryosections. It detected cell-size centers of bright yellow-green (PKH 67) or red (Dil) fluorescence colocalized with cell nuclei. To assess engraftment of the cells in the long term we applied the technique to identify Sry gene in female recipients after the transplantation of stem cells isolated from males. It showed the survival of mesenchymal stem cells after 45 days after the transplantation.

Conclusion. The study of the tracking of the transplanted mesenchymal stem cells in the recipient's organism in the early period (1–2 weeks) with the help of the techniques of their “in vivo” labeling with lipophilic fluorescent dyes becomes informative. It is possible to evaluate the engraftment of the cells in the remote post-transplantation period by identifying the Sry gene after related transplantation from donors of different sexes.

Key words: mesenchymal stem cells, fluorescent dyes PKH67 and Dil, fluorescence microscopy, Sry gene, PCR analysis.

Введение

В последнее время огромное внимание привлекает перспектива использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в регенеративной хирургии. Это объясняется относительной простотой выделения, культивирования и манипулирования МСК *ex vivo*. МСК имеют высокий потенциал к самообновлению и дифференцировке в различные типы соматических клеток, а также способность к стимулированию процессов регенерации тканей [1, 2, 4].

Активное внедрение клеточных технологий в экспериментальную и практическую медицину сопряжено с появлением ряда вопросов: насколько эффективно прошла трансплантация клеток, в каком количестве представлены клетки трансплантата и их потомки в организме реципиента, какова локализация клеток в тканях, как прошла ассимиляция и дифференцировка. [5, 8, 10, 12].

Для оценки приживления МСК в организме реципиента необходимо проводить трекинг (от англ. tracking — отслеживание) клеток после их трансплантации [6, 7, 11]. В экспериментальных условиях могут быть применены методы, основанные на включении специальных красителей (РКН 26, 67 и др.) в мембраны МСК. Однако эти методики имеют определенный недостаток: относительная токсичность красителей для клеток, а также непродолжительность мечения и потеря специфического сигнала после нескольких клеточных делений. Также существуют методы генной модификации, которые преодолевают это ограничение и позволяют помимо приобретения клетками трансплантата новых функций (например, синтез инсулина, устойчивость к антибиотику, мультипотентность) получить устойчивый генетический маркер, сохраняющийся на протяжении жизни клеток трансплантата. Однако при этом происходит вмешательство в геном клетки и увеличивается риск неоттрансформации клеток.

Альтернативой может стать использование естественных генетических различий между мужским и женским организмом. Существует возможность отслеживать миграцию клеток мужского организма, пересаженных в женский, оценивая с помощью метода ПЦР наличие генов мужского организма в тканях женского. Особенно воспроизводим и эффективен этот подход в экспериментальных работах на ли-

нейных лабораторных животных, что связано с отсутствием проблемы отторжения тканей.

Цель

Охарактеризовать и применить в эксперименте современные методики трекинга мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента после трансплантации их крысам с индуцированным хроническим гепатитом.

Материалы и методы исследования

Использовались лабораторные крысы линии Вистар. Экспериментальная модель хронического токсического гепатита создавалась путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора СС14 (четырёххлористый углерод) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. Выделение и культивирование МСК из жировой ткани крыс проводили по стандартной методике протокола [3, 9]. Для экспериментов использовали МСК второго пассажа. МСК типировали по характерной морфологии и по экспрессии маркерных генов (CD 90, 29, 44, 45 и др.).

МСК прижизненно окрашивали с помощью флуоресцентных красителей РКН 67 и CM-Dil.

Краситель РКН67, названный по имени его создателя (Paul Karl Horan), является флуоресцентным липофильным красителем с длинными алифотическими углеводородными «хвостами» и полярными флуоресцирующими головными группами, быстро и стабильно связывается с липидным бислоем клеточной мембраны в изотонических условиях за счет прочных нековалентных взаимодействий. РКН67 часто используется в оценке пролиферативной активности (стабилен для 6–8 клеточных делений), для изучения процессов адгезии, миграции, хоуминга.

Методика окраски. Клеточную суспензию однократно отмывали в D-PBS. Очень важно проводить отмывку буфером или средой без добавления сыворотки, так как сывороточные белки и липиды также связываются с красителем и могут снижать его эффективную концентрацию. Центрифугировали в течение 5 мин при 300 g. Осторожно отбирали максимально супернатант, не затрагивая клеточного осадка, оставляя не более 20–30 мкл надосадочной жидкости. Для воспроизводимости результатов важно минимизировать количество остаточной жидкости над клеточным осадком. Клеточный осадок МСК осторожно ресуспензировали пипетированием в концентрации 1×10^7 клеток/мл

в 1 мл коммерческого буфера (растворителя). Непосредственно перед процедурой окрашивания готовили рабочий раствор красителя согласно инструкции производителя в концентрации 2×10^{-6} М. Клетки окрашивали раствором РКН67 в общем объеме 2 мл и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Во время инкубирования клетки периодически осторожно перемешивали вращением. Процесс окрашивания останавливали путем добавления равного объема (2 мл) FBS (можно использовать другие растворы, содержащие белок, например, 1 % BSA или полную культуральную среду) с последующим инкубированием в течение 1 мин. Центрифугировали 5–7 мин при 300 g при 25 °С. Клетки дважды отмывали D-PBS и центрифугировали 5–7 мин при 300 g при 25 °С. Подсчитывали концентрацию в камере Горяева и готовили суспензию клеток для дальнейших манипуляций в необходимой концентрации.

CM-Dil (Chloromethylbenzamido Dil) — это производное от Dil (Vibrant, Invitrogen, США), обладает лучшей растворимостью в воде и лучше захватывается клетками. Мечение производили посредством инкубации суспензии клеток с CM-Dil в концентрации 2 мкг/мл в течение 15 мин при 37 °С и еще 15 — при 4 °С. Далее клетки отмывали полной средой, ресуспензировали в 1 мл полной среды (DMEM/F12 10 % FBS) и использовали для трансплантации и последующего анализа.

Степень окрашивания МСК оценивали методом проточной цитометрии (прибор FC-500 «Beckman Coulter», США). Доля позитивно окрашенных клеток составила 97 %. Для контраста дополнительно производили окраску ядер клеток пропидий йодидом (PI), дающим красное свечение. Для трансплантации лабораторным животным окрашенные МСК ресуспензировали в D-PBS и вводили в концентрации $1-3 \times 10^6$ клеток/мл на сайт введения на животное. Путь введения

клеток: внутривенный системный (в хвостовую вену) и внутрипортальный. Животных выводили из эксперимента через 5 суток. Из печени крыс изготавливали криосрезы толщиной 8–10 мкм, высушивали и изучали на флуоресцентном микроскопе NIKON Eclipse E200.

Для определения гена Sry у самок после трансплантации МСК, выделенных от самцов, через 45 суток животных выводили из эксперимента и выделяли внутренние органы. Отбирали фрагменты тканей печени, миокарда, селезенки, сальника и легкого, помещали в полипропиленовые 1,5 мл пробирки и хранили при -70 °С до выделения ДНК. Геномную ДНК выделяли в соответствии с рекомендациями производителя набора # K0512 («Fermentas», Литва).

Анализ ПЦР проводили при стандартных условиях на оборудовании Rotor Gene 3000 (Corbet). Использовали праймеры, специфичные для гена Sry крысы. Для нормализации копийности гена применяли праймеры, специфичные для гена Cyt p450c. Копийность гена Sry рассчитывали в процентах относительно представленности гена Cyt p450c в проанализированных образцах ДНК. Для определения относительного уровня экспрессии гена значение эффективности амплификации возводили в степень $-\Delta Ct$ для анализируемого гена и гена сравнения (для расчетов использовали значение эффективности ПЦР для гена сравнения 1,92). Эффективность ПЦР для выбранных пар праймеров составила 92–97 %, что соответствует требованиям к постановке количественной ПЦР.

Результаты и обсуждение

Через 2 месяца назначения тетрахлорметана у крыс развилась картина хронического токсического гепатита с переходом в цирроз (рисунок 1).

Флуоресцентная микроскопия криопрепаратов

При анализе изображений флуоресцентной микроскопии криосрезов печени крыс наблюдалась следующая картина (рисунок 2).

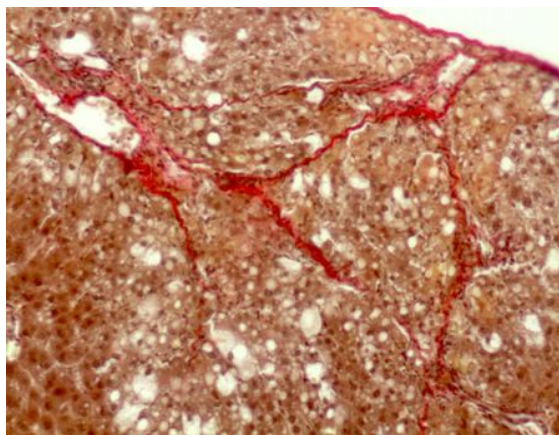


Рисунок 1 — Ткань печени крысы при постнекротическом циррозе: формирование мультилобулярных ложных долек, разделенными полями соединительной ткани, перичеселлюлярный и центрлобулярный фиброз, жировая дистрофия гепатоцитов. $\times 100$. Окраска по Ван-Гизон

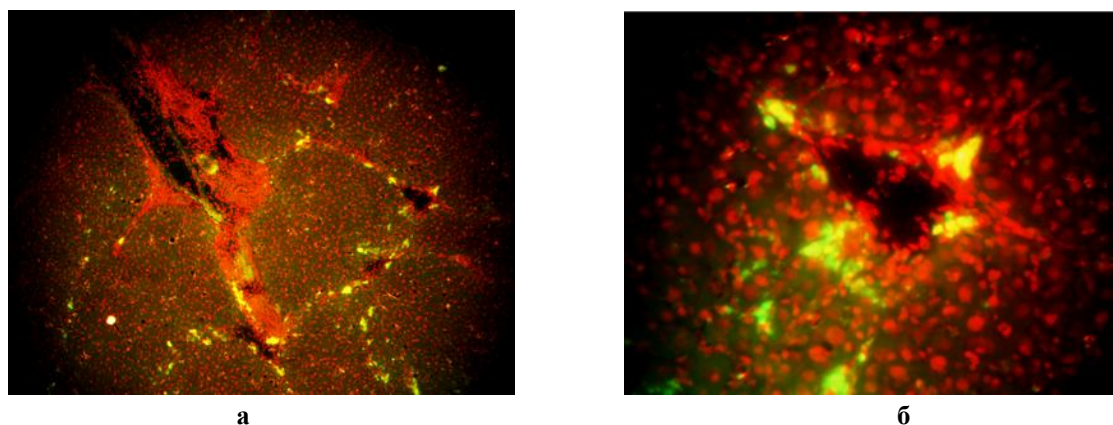


Рисунок 2 — Флуоресцентная микроскопия криопрепарата печени крысы с ХГ на 5-е сутки (объектив $\times 10$ (а), $\times 40$ (б))

Гепатоциты многогранные, кубической и призматической, местами разной величины и формы. До 11 % клеток имеют более крупные ядра и встречаются двухъядерные клетки. Цитоплазма хорошо развита, ядрышки маленькие. Цитоплазма люминесцирует зеленым цветом, ядра красные (мечены красителем PI). Определяется множественные флуоресцентные очаги желто-зеленого цвета (МСК, меченные РКН 67), распо-

лагающиеся вокруг портальных трактов, местами диффузно проникающие в дольки.

При окрашивании МСК красителем CM-Dil в клетках индуцировалось свечение в красном спектре. Ядра были мечены красителем Dapi (контрастированы синим цветом) (рисунок 3).

Флуоресцентная микроскопия также показала наличие в перипортальных зонах очагов специфической флуоресценции (рисунок 4).

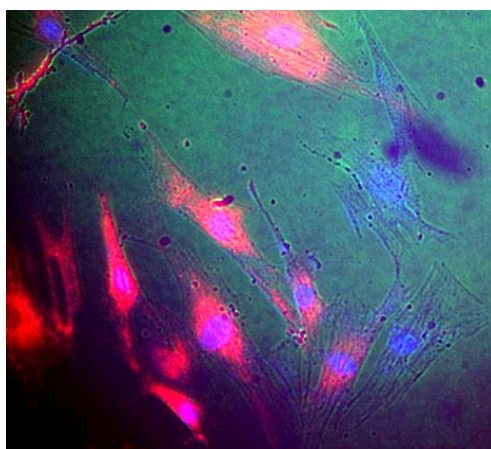


Рисунок 3 — Состояние культур меченных и немеченных МСК после 3 суток совместного культивирования *In vitro* (исходно 50 % интактных клеток и 50 %, меченных Dil-CM)

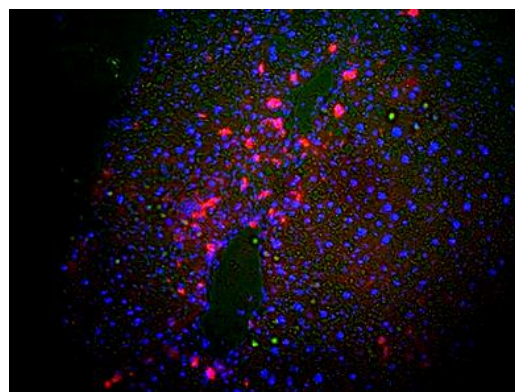
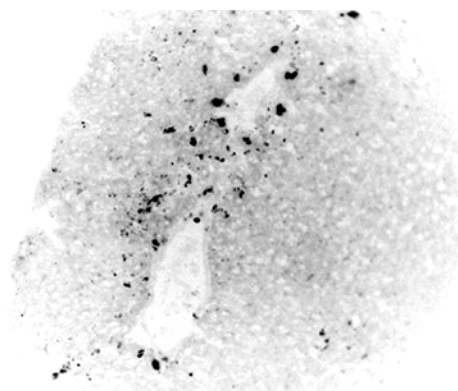


Рисунок 4 — Интегрирование меченных CM-Dil МСК в тканях организма (криосрез фрагмента печени; объектив $\times 20$): слева — инвертированная флуоресцентная микроскопия (черные вкрапления — меченные МСК)

Определение Sry гена в ткани печени после трансплантации

Было проанализировано более 100 образцов ДНК из замороженных фрагментов печени. Положительный результат ПЦР на последовательность гена Sry был обнаружен у всех реципиентов в образцах тотальной ДНК. Наличие искомого гена верифицировали по температуре плавления продукта ПЦР.

При анализе результатов было установлено, что копийность гена Sry по отношению к гену Cyt p450c в образцах ДНК тканей мужского организма составляет $397,6 \pm 36,96\%$ ($M \pm SE$, $N = 14$). Для этого параметра в образцах тканей женского организма с положительным результатом ПЦР было выявлено непараметрическое распределение признака (тест Шапиро — Уилкисона, $p < 0,0001$)

и медианное значение составило $0,00049$; $0,00024 - 0,00106$ (Me; 25–75 %) при среднем значении $0,0012 \pm 0,0003\%$ ($M \pm SE$, $N = 54$), рисунок 5.

Медианное значение копийности гена Sry для неверифицированных положительных случаев составило $0,00046$; $0,00021 - 0,00097$ (Me; 25–75 %, $N = 50$), а для верифицированных — $0,00503 \pm 0,00193$ ($M \pm SE$, $N = 4$). При сравнении медианных значений копийности гена Sry в этих группах были выявлены достоверные отличия, $p = 0,001$ (тест Манна — Уитни, $U = 12$). Медианное значение копийности гена Sry в неверифицированной группе соответствовало количеству трансплантированных клеток $1,07 \times 10^{-6}$, в верифицированной — $9,93 \times 10^{-6}$ или одна и десять донорских клеток на миллион клеток реципиента соответственно (рисунок 6).

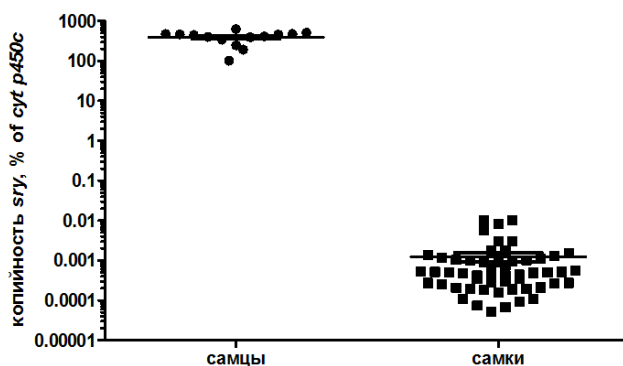


Рисунок 5 — Копийность гена Sry у самцов и самок

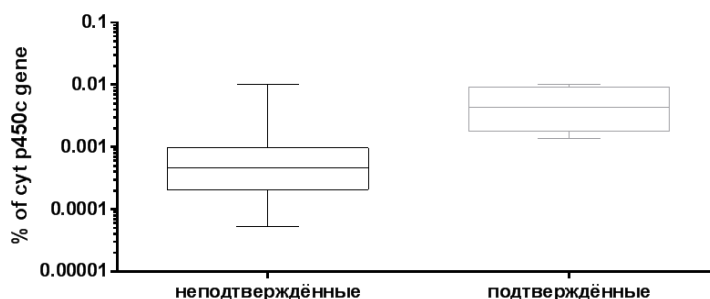


Рисунок 6 — Копийность гена Sry в тканях крыс-самок

Таким образом, экспериментально подтверждено выживание клеток донора в тканях реципиента в течение 45 суток после трансплантации МСК. Малое количество выявленных клеток может быть связано с иммунным отторжением, относительно малым количеством клеток трансплантата, низкой жизнеспособностью, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Апробированные методы трекинга МСК в тканях реципиента показали свою состоятельность.

2. Методики с окрашиванием МСК липофильными красителями (PKH67, CM-Dil) очень наглядно демонстрируют инкорпорацию МСК

в ткани печени реципиента. Эти технологии особенно эффективны в ранние сроки после трансплантации (1–2 недели).

3. В отдаленный посттрансплантационный период о приживлении клеток можно судить по выявлению гена Sry при разнополой родственной трансплантации.

4. При проведении метода определения генетического материала донорских клеток в тканях реципиента методом ПЦР установлено, что положительный результат может быть получен для единичных клеток донора в образцах ткани, однако для получения надежного верифицированного (по кривым плавления продукта ПЦР) результата необходимо, чтобы

донорские клетки присутствовали в тканях в концентрации не менее 10^{-5} .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН Украины. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
2. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
3. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et. al.] // Nat Protoc. — 2010. — Vol. 5(3). — P. 550–600.
4. Barry, F. P. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization / F. P. Barry, J. M. Murphy // Int J Biochem Cell Biol. — 2004. — Vol. 36(4). — P. 568–584.
5. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 687–698.
6. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1655–1663.
7. Fluorescent cell labeling for in vivo and in vitro cell tracking / P. K. Horan [et al.] // Methods in Cell Biology. — 1990. — Vol. 33. — P. 469.
8. Gokhale, P. J. A prospective on stem cell research / P. J. Gokhale, P. W. Andrews // Semin Reprod Med. — 2006. — Vol. 24(5). — P. 289–297.
9. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol Biol Cell. — 2002. — Vol. 13(12). — P. 4279–4295.
10. Meirelles, Lda S. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / Lda. S. Meirelles, N. B. Nardi // Front Biosci. — 2009. — № 14. — P. 4281–4298.
11. Meirelles, Lda S. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells / Lda. S. Meirelles, A. I. Caplan, N. B. Nardi // Stem Cells. — 2008. — 26(9). — P. 2287–2299.
12. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis / V. Volarevic [et al.] // Stem Cells. — 2014. — Aug 22. — doi. 10. — P. 1002; 1818.

Поступила 06.11.2014

УДК 616.133.3:615.462:616-091

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ

А. А. Печёнкин, А. А. Лычиков, С. Л. Ачинович, Л. А. Мартемьянова

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: изучение морфологических изменений при применении различных пластических материалов при включении в артериальный кровоток каротидного бассейна.

Материалы и методы. Исследование проводилось на экспериментальных животных. Оперативное вмешательство выполнялось 15 беспородным собакам. Средний вес составлял 23 ± 2 кг. Все особи были самцы. При проведении экспериментальных исследований применяли различные заплатные материалы; в качестве искусственного материала — ПТФЭ кондуит, в качестве поверхностной аутовены использована большая подкожная вена, в качестве глубокой аутовены — бедренная вена. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием световой оптической и электронной микроскопии. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «Statistica» 6.0, оценка нормальности распределения признаков — с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$), поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для сравнительной характеристики признаков применялись непараметрические методы исследования: сравнение двух независимых выборок — U-критерий Манна — Уитни. При представлении числовых значений была использована медиана (Me), 25- и 75-й перцентиль: Me (25 %, 75 %). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты. Морфологическое исследование пластических материалов связано также с оценкой функции сосудистых протезов. При этом большое значение придается состоянию микроциркуляторного русла стенок сосудов. Важную роль в изучении морфологических и функциональных особенностей заплат играют морфометрический метод исследования. Особый интерес представляет изучение применения бедренной вены в качестве пластического материала.

Заключение. Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая толщина стенки заплаты была выявлена при использовании бедренной вены, что отражает наиболее оптимальную адаптацию к условиям кровотока. Степень васкуляризации была выявлена при использовании бедренной вены, что благоприятно отражается на функционировании данного вида пластического материала.

Ключевые слова: морфология, вены, артерии, пластические материалы, эндартерэктомия.

DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLASTIC MATERIALS UNDER THE INFLUENCE OF ARTERIAL BLOOD FLOW IN THE CAROTID BASIN

A. A. Pechionkin, A. A. Lyzhikov, S. L. Achinovich, L. A. Martemyanova

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Oncologic Center

Objective: to study morphological changes in the application of various plastic materials for inclusion of the carotid basin into arterial blood flow.

Material and methods. The study was performed on experimental animals. 15 mongrel dogs underwent surgery. The average weight was 23 ± 2 kg. All the animals were male. When conducting experimental studies we used different plastic materials; PTFE conduit was used as an artificial material, a great saphenous vein was used as a subcutaneous autovein, a femoral vein — as a deep autovein. The morphological parameters were assessed by light and electron microscopy. Statistical analysis of the results was performed using analytical package «Statistica» 6.0, the normality of feature distribution was assessed by the Shapiro Wilk test. The normality of qualitative feature distribution showed that the distribution of the parameters differed from the normal ($p < 0,001$), therefore the comparative analysis of the groups was performed using the methods of parametric statistics. For the comparative description of the features, nonparametric methods of research were used: comparison of two independent selections — Mann — Whitney U-test. In presenting of figure values the median was used (Me), percentile 25 and 75: Me (25 %, 75 %). The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

Results. The morphological study of plastic materials is also associated with the assessment of the function of vascular prostheses. At the same time, great importance is attached to the microvasculature of the vessel walls. Morphometric method of research plays an important role in the study of morphological and functional features of patches. The application of the femoral vein as a plastic material is of particular interest.

Conclusion. 12 months after the start of the experiment the greatest wall thickness patch was identified when using the femoral vein, which reflects the optimal adaptation to the blood flow. The degree of vascularization was detected when using the femoral vein, which favorably influences the operation of this type of plastic material.

Key words: morphology, veins, arteries, plastic materials, endarterectomy.

Введение

Ишемический инсульт является одним из ведущих факторов смертности и инвалидности в мире и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1]. Последствия ишемического инсульта угрожающие: инвалидность вследствие него достигает 80 %, летальность в остром периоде — 29–38 %, а к концу первого года она доходит до 59 % [2]. Ежегодно от инсульта в мире умирают 4,5 млн человек, а в Европе смертность от инсульта достигает 250 на 100 тыс. человек [3]. У 80 % пациентов причиной ишемического инсульта является атеросклероз брахицефальных артерий [4]. На сегодняшний день в профилактике ишемического инсульта доказана эффективность консервативного лечения, в частности, применения антиагрегантов и статинов. Однако единственным методом, позволяющим устранить уже сформированный атеросклеротический стеноз, является хирургическое лечение [5]. Каротидная эндартерэктомия считается операцией с долговременным эффектом, но частота рестенозов после каротидной эндартерэктомии варьирует в широких пределах и составляет от 0,9 до 36 % [6, 7]. Проблема снижения их частоты до сих пор является актуальной, поскольку до 13,5 % рестенозов ведут к возобновлению неврологической симптоматики на фоне кажущегося полного благополучия [8].

Учитывая вышесказанное, большой интерес представляет возможность снижения риска осложнений путем совершенствования самой методики каротидной эндартерэктомии и используемых пластических материалов.

Однако возникает еще один не менее важный вопрос: выбор оптимального пластического материала, характеризующегося механической прочностью, эластичностью, тромборезистентностью и иммунологической резистент-

ностью [7, 9]. В качестве пластического материала были предложены большая подкожная вена, ксеноперикард и синтетические материалы: ПТФЭ и дакрон. Любая ткань под воздействием высокого артериального давления подвергается перестройке. Этот процесс называется «артериализация». На сегодняшний день, несмотря на многочисленные сравнительные исследования результатов применения этих материалов в качестве заплат при каротидной эндартерэктомии, мнения о преимуществах какого-либо из них остаются противоречивыми. И если морфологические изменения, происходящие в протезе и большой подкожной вене, в литературных источниках хорошо описаны, то морфологическая картина глубоких вен при включении в артериальный кровоток остается не достаточно изученной. Следовательно, на современном этапе поиск идеального пластического материала до сих пор не завершен. В связи с этим исследование морфофункциональных изменений, происходящих в глубокой вене в артериальном кровотоке, представляется актуальным.

Цель

Описание и оценка морфологических изменений, происходящих в различных видах заплатного материала при включении их в артериальный кровоток каротидного бассейна.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на экспериментальных животных. Оперативное вмешательство выполнялось 15 беспородным собакам-самцам, средний вес которых составлял 23 ± 2 кг.

Работа велась на базе ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования» в стандартных условиях вивария. В своих действиях руководствовались документами, регламентирующими экспериментальные исследования: Инструкцией МЗ Рес-

публики Беларусь 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; МУ «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); методическими рекомендациями «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования»).

При проведении экспериментальных исследований применяли различные заплатные материалы: в качестве искусственного материала — ПТФЭ кондуит, в качестве поверхностной аутоvenes — большую подкожную вену, в качестве глубокой аутоvenes — бедренную вену. Все оперативные вмешательства проводились под комбинированной анестезией: 5 % раствор кетамина 6 мг/кг, тиопентал натрия 50 мг/кг, 0,005 % фентанил и 0,25 % дроперидол в соотношении 1:2. Собака помещалась на операционный стол в положении на спине и фиксировалась. Затем операционные поля на шее и ноге выбривались и обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. На бедре и голени производился забор фрагментов поверхностной и глубокой вен длиной 8–10 мм. Формировались комбинированные заплатки: бедренная вена + поверхностная вена и бедренная вена + ПТФЭ. На шее имплантация комбинированных заплат осуществлялась в общую сонную артерию собак. Раны ушивались послойно, наглухо. Обработывались 5 % спиртовым раствором йода. В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений раневая поверхность обрабатывалась 5 % спиртовым раствором йода и вводилось внутримышечно антибактериальное средство (6 суток). Забор материала производился через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации и направлялся на исследование.

Результаты исследования и их обсуждение

Используя комплекс современных методов морфологического исследования, мы выявили структурные и функциональные изменения.

Материалом для гистологического исследования были выбраны участки сосудов и заплат в местах анастомозов. При этом исследовались следующие сочетания заплат: артерия-протез, бедренная вена-артерия, артерия-поверхностная вена. Материал исследовался через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации в сонные артерии. Фрагменты исследуемых участков фиксировали в 10 % растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в гомогенизованную парафиновую среду «гистомикс». После депарафинирования срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для выявления соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраску на фибрин по методу Marcusi-Scarlett-Blue (MSB). При этом ядра клеток окрашивались в темно-синий цвет, коллаген — синий, эритроциты — желтый. В зависимости от давности фибрин красился в разные цвета. Преимущественное желто-оранжевое окрашивание соответствовало давности фибрина 0–6 часов; красное — 6–24 часов, фиолетовое — свыше 24 часов [7]. Морфометрические исследования проводились с использованием аппаратно-программного комплекса: микроскоп Olympus CX41 с цифровой камерой Olympus SC20 с разрешением 1596×1196 пикселей и пакетом прикладных программ для обработки изображений.

Гистологическим методом исследовались как новообразованные эластические волокна и мембраны, так и степень развития неоинтимы. Формирование неоинтимы происходило за счет пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), новообразования коллагеновых и эластических волокон, при этом четко определялась хорошо выраженная наружная эластическая мембрана (рисунок 1).

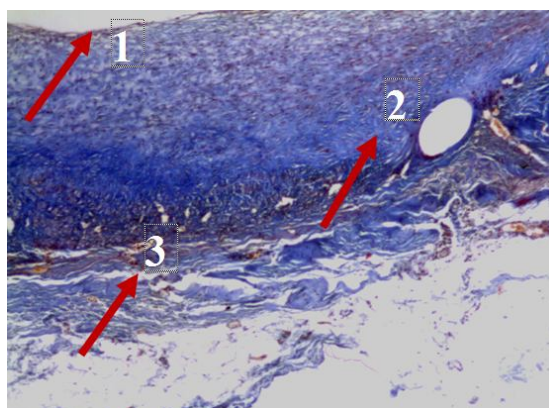


Рисунок 1 — Морфологическая картина анастомоза на участке: глубокая вена – артерия в срок 3 месяца: образование неоинтимы: слой эндотелиальных клеток (1), пролиферация гладкомышечных клеток (2), формирование коллагеновых и эластических волокон (3). Окраска: MSB. Объектив 4

Имело место нарушение ориентации клеток в средней трети венозной стенки с формированием значительного количества мелких

щелевидных сосудов (рисунок 2А), узловатых структур из гипертрофированных эпителиоподобных клеток (рисунок 2Б).

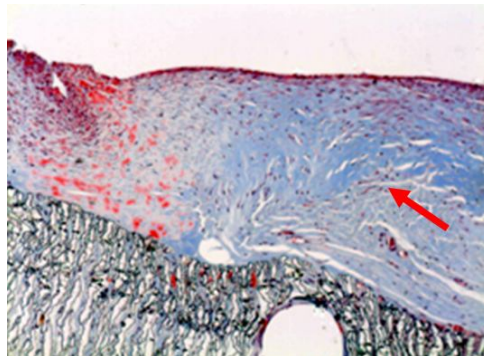
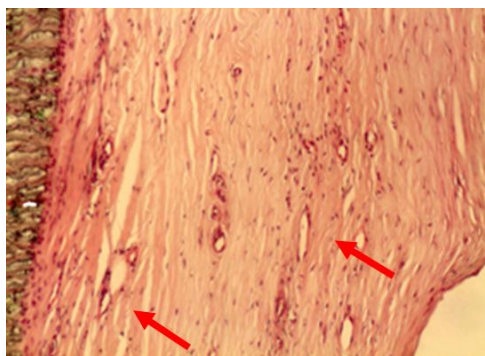


Рисунок 2 — Морфологическая картина анастомоза на участке протез – артерия через 3 месяца

Большое количество мелких щелевидных сосудов (А). Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 10. Образование узловатых структур из гипертрофированных эпителиоподобных клеток (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

На границе с протезом из ПТФЭ наблюдалось уменьшение количества клеточных элементов за счет разрастания соединительной ткани с формированием рубцовых структур. Протез окружали формирующиеся рубцовые структуры с

наличием клеток фибробластического ряда разной степени зрелости, полиморфных, разнонаправленных. Коллагеновые волокна также располагаются в различных плоскостях и направлениях (рисунок 3А).

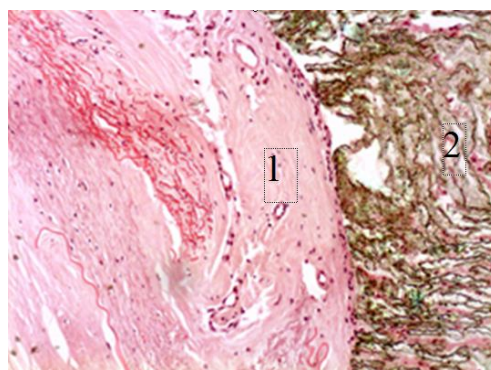
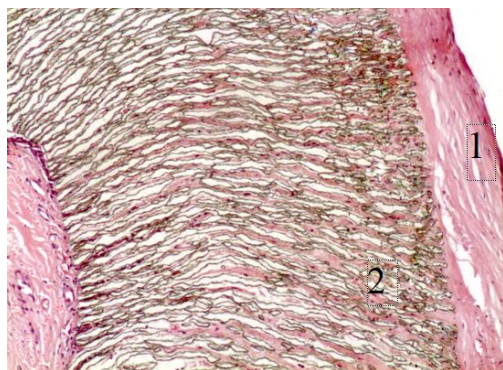


Рисунок 3 — Участок протез – артерия в срок 3 месяца:

Формирующиеся рубцовые структуры — 1, протез — 2 (А). Окраска: MSB. Объектив 10. Выраженные рубцовые изменения — 1, протез — 2 (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

На отдельных участках определялось формирование грубоволокнистых рубцовых структур с гиалинозом межучточного вещества и небольшим количеством клеток (рисунок 4Б). Гистологическое исследование анастомоза, проведенное через 3 месяца после протезирования, показало, что имеет место постепенное формирование вокруг протеза грубоволокнистой соединительной ткани и рубцовых структур с признаками гиалиноза, признаки воспаления не определялись. При исследовании сегмента «артерия – поверхностная вена» определялось формиро-

вание неоинтимы. На отдельных участках неоинтимы происходило развитие атеросклеротической бляшки: выявлялись скопления интимальных макрофагов, отек интимы, медиоинтимальная гиперплазия, пролиферация гладкомышечных клеток. Имело место развитие дистрофических изменений эластических мембран и мышечной оболочки вен, увеличение количества клеток фибробластического ряда и уменьшением количества гладкомышечных волокон. При этом определялось изменение соотношения «интима/медиа» (рисунок 4).

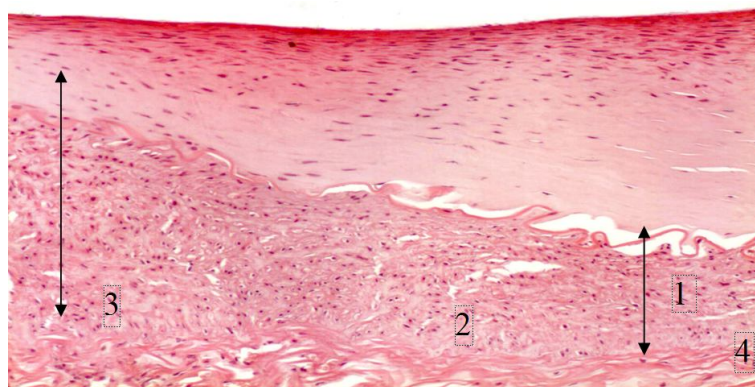
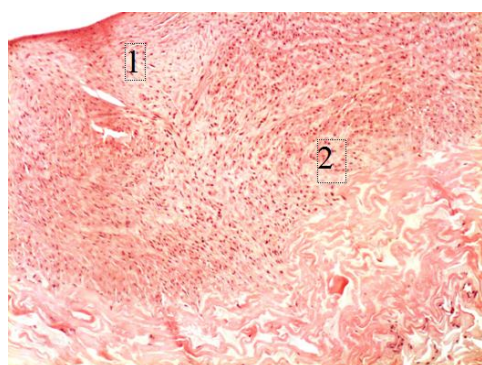


Рисунок 4 — Участок стенки поверхностной бедренной вены в срок 3 месяца: Фиброзные изменения неоинтимы — 1, дистрофические изменения эластической мембраны — 2, неравномерная гипертрофия и дистрофические изменения мышечного слоя — 3, 4. Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10

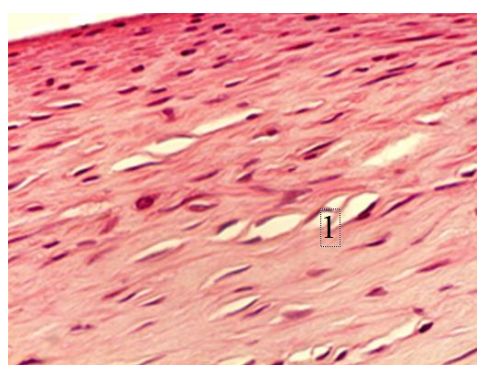
Через 6 месяцев после протезирования в неоинтима глубокой вены определялись клеточные элементы фибробластического ряда и гладкомышечные клетки. Местами в неоинтима продолжали формироваться слабо выраженные атеросклеротические бляшки с небольшими скоплениями интимальных макрофагов, отеком интимы, слабо выраженной пролиферацией гладкомышечных

клеток. Имело место увеличение количества клеток фибробластического ряда и уменьшение количества гладкомышечных волокон (рисунок 5).

В сформированной неоинтима поверхностной вены в срок 6 месяцев после протезирования определялись клеточные элементы фибробластического ряда, гладкомышечные клетки и повышенная васкуляризация (рисунок 6).

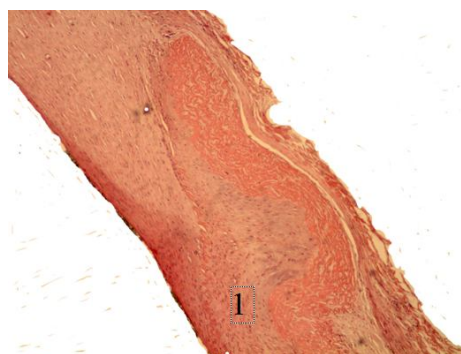


А

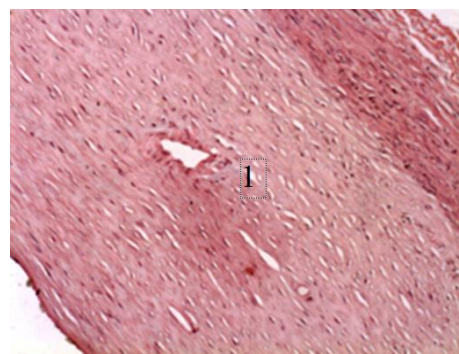


Б

Рисунок 5 — Участок стенки глубокой вены в срок 6 месяцев: Фиброзные изменения неоинтимы — 1, неравномерная гипертрофия и дистрофические изменения мышечного слоя — 2 (А). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10. Щелевидные сосуды, выстланные эндотелием — 1 (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40



А



Б

Рисунок 6 — Участок стенки поверхностной бедренной вены в срок 6 месяцев: Фиброзные изменения неоинтимы — 1 (А). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 4. Васкуляризация неоинтимы — 1 (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10

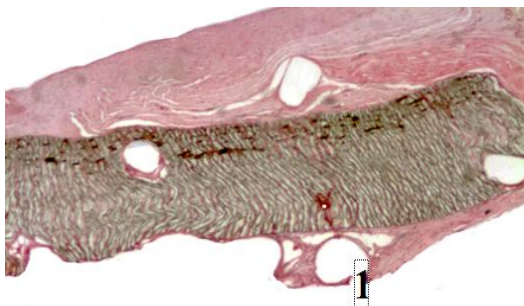
В срок 6 месяцев после протезирования вокруг протеза формировалась плотная соединительная ткань, интима была утолщена (рисунок 7).

В срок 9 месяцев после протезирования в стенке глубокой вены также определялись фиброзные изменения и васкуляризация неоинтимы (рисунок 8).

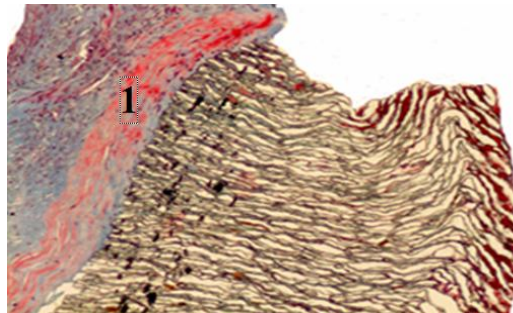
При исследовании стенки поверхностной вены в срок 9 месяцев эндотелиоциты были

несколько отечны, располагались неравномерно, ядра местами имели округлую форму, в очагах разрастания неоинтимы ядра эндотелиоцитов были уплощены, вытянуты и гиперхромны (рисунок 9).

Местами в субэндотелиальном слое определялись выраженные фиброзные изменения и определялись очаги формирующихся атеросклеротических бляшек (рисунок 10).

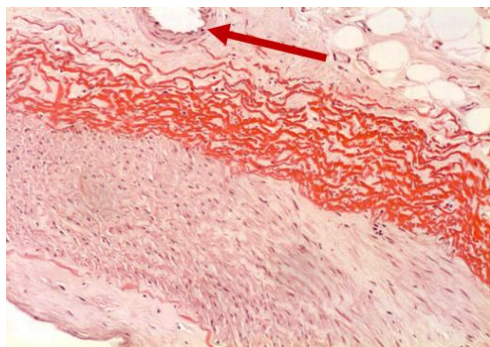


А

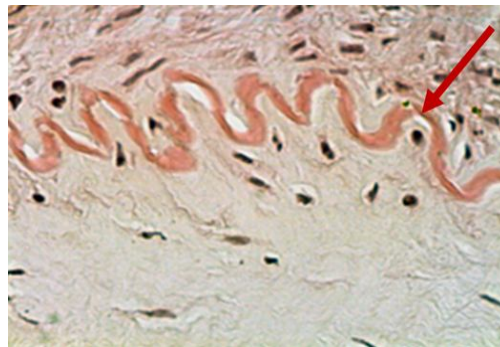


Б

Рисунок 7 — Участок стенки синтетического протеза в срок 6 месяцев: Формирование плотной соединительной ткани вокруг протеза — 1 (А). Окраска: MSB. Объектив 4. Васкуляризация неоинтимы — 1 (Б). Окраска: MSB. Объектив 10

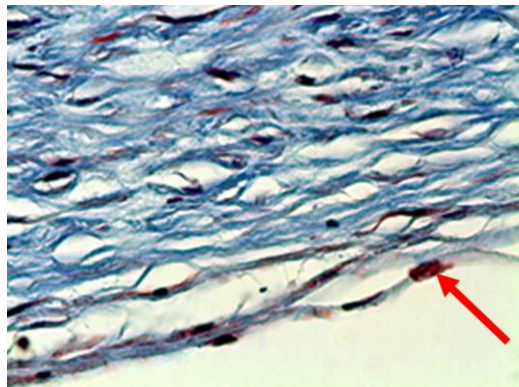


А

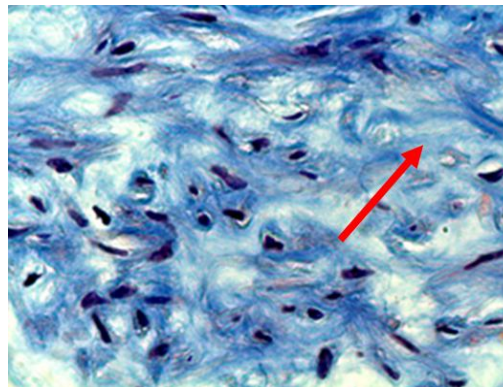


Б

Рисунок 8 — Участок стенки глубокой вены в срок 9 месяцев: Формирование соединительной ткани вокруг глубокой вены — 1, возникновение vasa vasorum в адвентиции (показано стрелкой) (А). Окраска: MSB. Объектив 10. Дистрофические изменения внутренней эластической мембраны (показано стрелкой) (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40



А



Б

Рисунок 9 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Дистрофические изменения эндотелия (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Очаговые фиброзные изменения субэндотелиального слоя неоинтимы (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40. (Б)

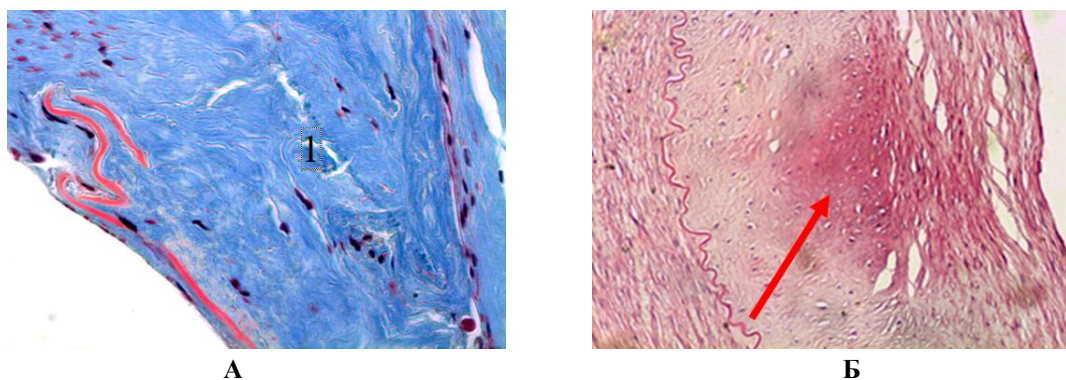


Рисунок 10 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя неоинтимы — 1. Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Формирующаяся атеросклеротическая бляшка (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б).

Определялись слабо выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя, а также дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, связанные с уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью.

В кондуитах отмечалось появление щелевидных сосудов, выстланных одним слоем эн-

дотелиальных клеток, в неоинтима, меди и адвентиции (рисунок 11).

В неоинтима протеза также определялось формирование щелевидных сосудов (рисунок 12А). Местами определялась деструкция внутренней эластической мембраны с очагами эрозий и вовлечением средней оболочки сосуда (рисунок 12Б).

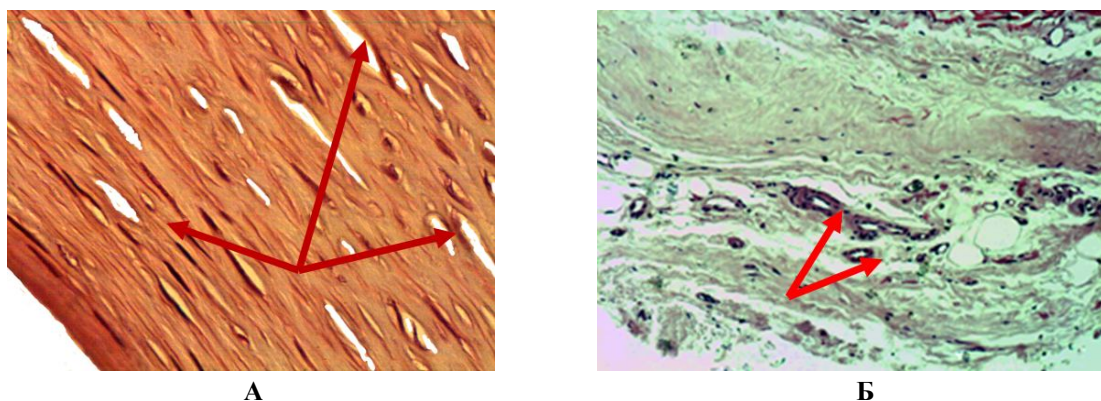


Рисунок 11 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неоинтима — 1 (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (А). Возникновение vasa vasorum в адвентиции (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)

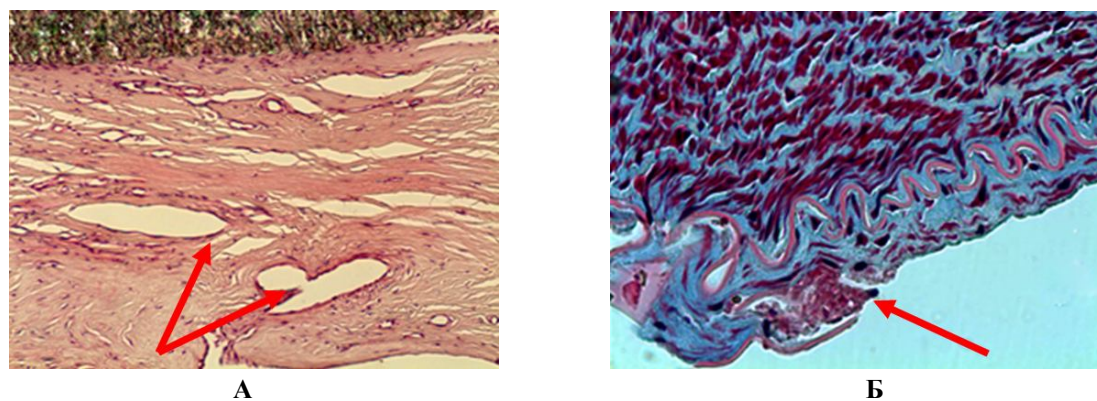
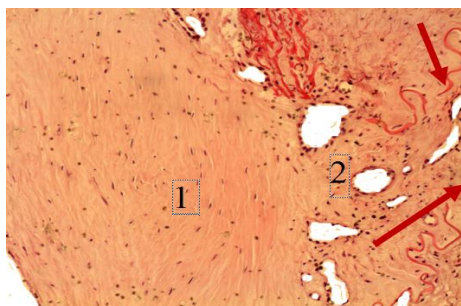


Рисунок 12 — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неоинтима протеза (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (А). Очаги эрозий эластической мембраны (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 40 (Б)

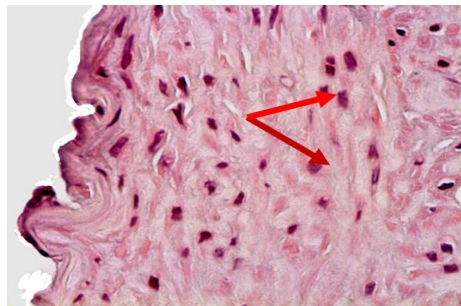
В области анастомоза в неоинтимае кроме исчезновения эластической мембраны отмечалась гиперплазия гладкомышечных клеток, пролиферация мелких сосудов (рисунок 13).

При исследовании протеза ПТФЭ установлено, что имеет место прорастание протеза соединитель-

ной тканью. Со стороны просвета сосуда вокруг протеза формировалась соединительнотканная капсула с большим количеством щелевидных сосудов и vasa vasorum, расположенных вдоль протеза. Наибольшее количество новообразованных сосудов в протезе определялось в срок 6 месяцев (рисунок 14).

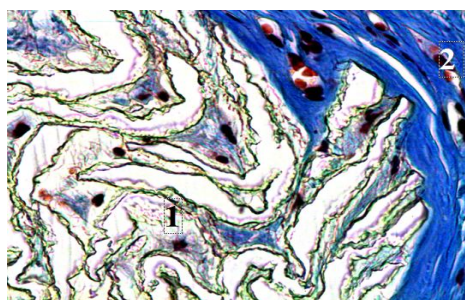


А

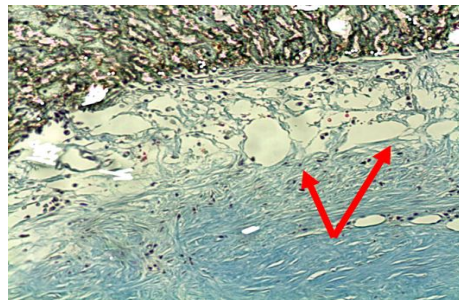


Б

Рисунок 13 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 9 месяцев в области анастомоза: Проплиферация в неоинтимае гладкомышечных клеток — 1, формирование щелевидных сосудов и vasa vasorum — 2, очаги деструкции внутренней эластической мембраны (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (А). Очаги выраженной пролиферации гладкомышечных клеток в неоинтимае (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (Б)



А

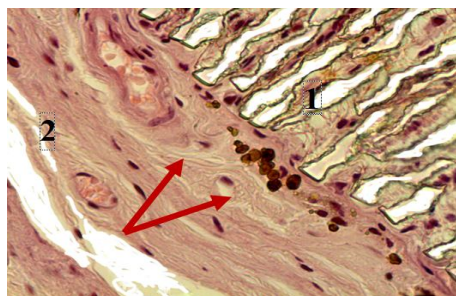


Б

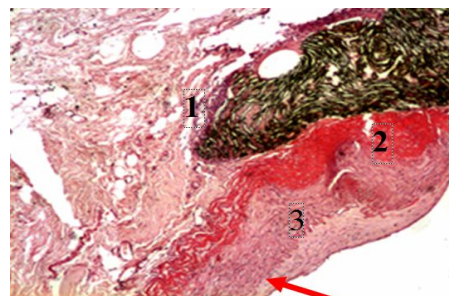
Рисунок 14 — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев в области анастомоза: Прорастание протеза — 1 соединительной тканью — 2. Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Формирование щелевидных сосудов и vasa vasorum в соединительнотканной капсуле вдоль протеза (показано стрелками). Окраска: MSB. Объектив 10 (Б)

На границе между стенкой протеза и адвентицией определялись гигантские одноядерные и многоядерные макрофаги, местами с отложением гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в окружающей соединительной ткани. В соединительноткан-

ной капсуле определялись клетки фибробластического ряда, гладкомышечные элементы и эндотелиальные клетки, на границе протеза со склерозированной адвентицией — грануляционные структуры с наличием макрофагов (рисунок 15).



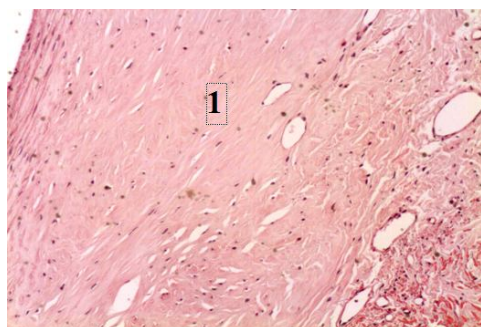
А



Б

Рисунок 15 — Стенка участка протеза в срок 9 месяцев в области адвентиции: Формирование vasa vasorum в адвентиции вокруг протеза — 1, отложение гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в соединительной ткани — 2 (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (А). Формирование грануляционного вала в адвентиции вокруг протеза — 1, пролиферация гладкомышечных клеток в неоинтимае — 2, эндотелиальные клетки в неоинтимае — 3 (показано стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)

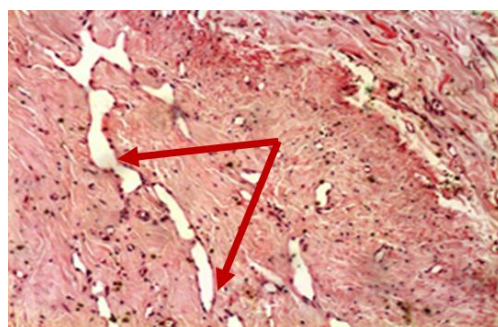
Через 12 месяцев после трансплантации в поверхностной вене определялись слабо выраженные фиброзные изменения субэндотелиального слоя, а также дистрофические изменения средней оболочки венозной стенки, связанные с уменьшением эластичности и замещением большей части мышечного слоя стенки соединительной тканью (рисунок 16).



А

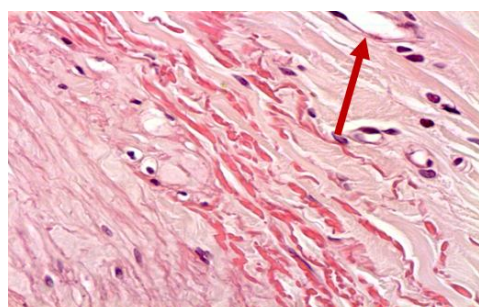
Через 12 месяцев после трансплантации в протезе определялись выраженные фиброзные изменения в области адвентиции (рисунок 17).

Через 12 месяцев после трансплантации в интима глубоких вен определялись новообразованные мелкие щелевидные сосуды, а в адвентиции — фиброзные изменения и формирование повышенного количества vasa vasorum (рисунок 18).

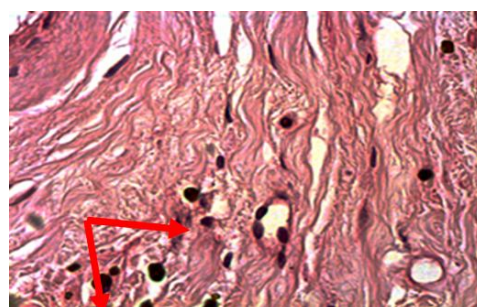


Б

Рисунок 16 — Стенка участка поверхностной бедренной вены в срок 12 месяцев: Формирующаяся атеросклеротическая бляшка — 1. Окраска: MSB. Объектив 10 (А). Возникновение щелевидных сосудов в меди и адвентиции (указано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10 (Б)

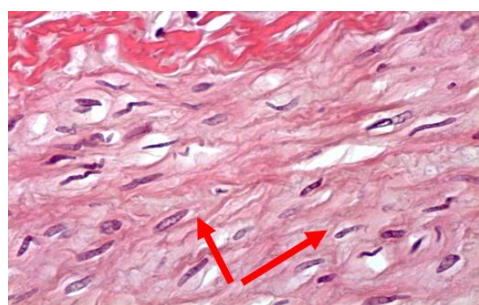


А

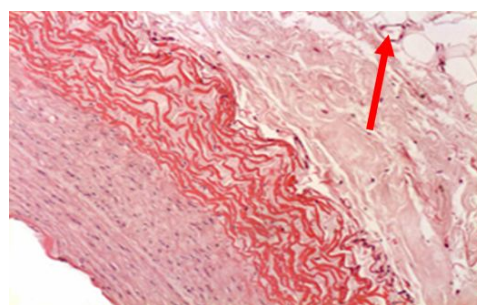


Б

Рисунок 17 – Стенка участка протеза в срок 12 месяцев в области адвентиции: Формирование vasa vasorum в адвентиции вокруг протеза (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 10 (А). Отложение гемосидерина в цитоплазме макрофагов и в соединительной ткани (показано стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 40 (Б)



А



Б

Рисунок 18 — Стенка участка глубокой вены в срок 12 месяцев: Возникновение щелевидных сосудов в неинтима (показано стрелками). Окраска: MSB. Объектив 40 (А). Фиброзные изменения и формирование vasa vasorum в адвентиции (показано стрелкой). Окраска: MSB. Объектив 10 (Б)

При изучении соединительнотканной капсулы установлено, что ее толщина уменьшается к 12 месяцам. При этом сохраняется небольшой

отек и очень слабо выраженная круглоклеточная инфильтрация в области анастомоза. Установлено, что при использовании большой поверхно-

стной вены неинтима формируется к 6 месяцам, а при использовании глубокой бедренной вены — к 3 месяцам. В сроки наблюдения 9–12 месяцев отмечалось разделение стенки вен в комбинированной заплате на слои, соответствующие структуре стенок артерий.

Морфологическое и функциональное исследование пластических материалов через 3 месяца после имплантации

При изучении образцов сосудистого протеза через 3 месяца установлено, что наибольшая толщина стенки наблюдалась в случае пересадки глубокой вены бедра. Как видно из данных таблицы 1, толщина стенки сосуда в области трансплантата в случае пересадки бедренной вены составила 1364,12 (1158,24–1601,17) мкм ($p = 0,044$).

Васкуляризация в стенке искусственного протеза была выражена больше, чем в большой подкожной и бедренной вене и составила 9,25 (8,79–9,65) %, $p = 0,043$. Площадь ядер эндотелия была наибольшей в бедренной вене: 86,5 (77,15–94,48) мкм², но различия были статистически незначимы ($p = 0,056$). Вокруг сосудов микроциркуляторного русла встречались макрофаги, лимфоциты и единичные плазмоциты, при этом преобладали макрофаги и лимфоциты. В стенке искусственного протеза количество макрофагов — 44,16 (39,45–50,68) и лимфоцитов — 24,41 (21,27–27,51) было больше, чем в большой подкожной и бедренной вене. При этом различия были статистически значимы ($p = 0,048$ и $p = 0,044$ соответственно).

Таблица 1 — Результаты исследования пластических материалов через 3 месяца после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	831,55 (702,02–960,14)	1140,11 (928,15–1370,45)	1364,12 (1158,24–1601,17)	0,044
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	73,68 (59,58–83,29)	61,45 (54,59–68,45)	86,5 (77,15–94,48)	0,056
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,25 (8,79–9,65)	5,16 (4,26–6,09)	7,45 (5,85–10,02)	0,043
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	24,41 (21,27–27,51)	18,44 (15,28–21,55)	15,32 (12,05–18,54)	0,048
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	6,22 (5,58–6,85)	4,25 (3,46–5,07)	3,16 (2,31–3,95)	0,098
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	44,16 (39,45–50,68)	37,85 (32,55–44,18)	33,15 (27,68–38,88)	0,044

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 6 месяцев после имплантации

В таблице 2 отражены морфометрические показатели через 6 месяцев после начала эксперимента. Нами было установлено, что толщина стенки была наибольшей у бедренной вены: 1445,15 (1234,45–1611,24) мкм, а минимальной — у протеза: 828,56 (811,14–835,69) мкм ($p = 0,025$). Площадь ядер эндотелия была минимальной в подкожной вене: 48,13 (42,11–

53,68) мкм². Васкуляризация была наибольшей в протезе, а минимальной — в подкожной вене.

Наиболее высокое содержание макрофагов было вокруг эксплантата: 41,34 (35,18–46,56), но различия были статистически не значимы ($p = 0,073$). Вокруг искусственного протеза также было выявлено наибольшее количество лимфоцитов: 20,61 (16,26–24,12) и плазмоцитов: 5,08 (4,11–6,24), но результаты измерений были статистически незначимы ($p = 0,055$ и $p = 0,076$ соответственно).

Таблица 2 — Результаты исследования пластических материалов через 6 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	828,56 (811,14–835,69)	1213,09 (1102,25–1314,48)	1445,15 (1234,45–1611,24)	0,025
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	71,14 (65,28–77,45)	48,13 (42,11–53,68)	65,78 (57,45–71,12)	0,031
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	9,75 (7,11–11,28)	5,75 (4,12–6,56)	8,02 (7,12–9,25)	0,039
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	20,61 (16,26–24,12)	16,25 (13,06–19,44)	14,56 (11,68–17,45)	0,055
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	5,08 (4,11–6,24)	4,19 (3,25–5,16)	3,21 (2,45–4,06)	0,076
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	41,34 (35,18–46,56)	35,46 (30,18–40,15)	32,26 (26,56–37,45)	0,073

Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 9 месяцев после имплантации

Результаты исследования через 9 месяцев после имплантации без инфицирования приведены в таблице 3: толщина стенки искусственного протеза — 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм была больше, чем через 6 месяцев — 828,56 (811,14–835,69) мкм, но фиброзные изменения были более выраженными. В стенке искусственного протеза отмечалось уменьшение васкуляризации — 5,95 (4,99–6,85) % по сравнению с 9,25 (7,11–11,28) % в 6 месяцев); при этом в бедренной вене через 9 месяцев васкуляризация составила 7,12 (5,21–9,01) %, что незначительно отличается от показателя васкуляризации бедренной вены через 6 месяцев - 8,02 (7,12–9,25) (p = 0,045). Новообразованная соединительная ткань по периферии и в порах полимерного искусственного протеза через 9 месяцев отличалась повышенным количеством жирового компонента, истончением капсулы по периферии искусственного протеза, уменьшением количества новообразованных капилляров. Таким образом, через 9 месяцев после имплантации более оптимальное соотношение

между толщиной и васкуляризацией стенки сосуда, количеством гладкомышечных клеток, наличием иммунокомпетентных клеток определялось в бедренной вене. В ней также наблюдались менее выраженные дистрофические изменения, фиброз и гиалиноз сосудистых структур по сравнению с искусственным протезом и большой подкожной веной.

При сравнительном анализе исследуемых групп мы выяснили, что наибольшей толщиной обладала большая подкожная вена: 1711,24 (1474,12–1958,35) мкм, а наименьшей — протез: 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм (p = 0,042). (рисунок 19).

В подкожной вене определялась наибольшая площадь ядер эндотелия: 126,86 (118,94–134,71) мкм², а наименьшая выявлена у полимерного протеза: 109,56 (95,02–124,04) мкм². В наибольшем количестве лимфоциты — 18,51 (14,71–22,29), макрофаги — 21,66 (15,04–28,21) определялись вокруг искусственного протеза; в наименьшем количестве лимфоциты — 13,29 (9,41–17,16), макрофаги — 19,11 (13,24–24,95) были обнаружены вокруг бедренной вены, но результаты оказались статистически незначимыми (p = 0,055 и p = 0,054 соответственно).

Таблица 3 — Результаты исследования пластических материалов через 9 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	1396,89 (1231,14–1561,91)	1711,24 (1474,12–1958,35)	1649,19 (1394,06–1904,21)	0,042
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	109,56 (95,02–124,04)	126,86 (118,94–134,71)	119,44 (110,21–128,62)	0,039
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,95 (4,99–6,85)	4,86 (4,22–5,42)	7,12 (5,21–9,01)	0,045
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	18,51 (14,71–22,29)	16,45 (12,91–19,89)	13,29 (9,41–17,16)	0,055
Количество плазмоцитов вокруг микрососудистого компонента	3,58 (3,06–3,81)	2,69 (1,76–3,58)	3,08 (2,17–3,92)	0,095
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	21,66 (15,04–28,21)	22,85 (17,31–28,35)	19,11 (13,24–24,95)	0,054

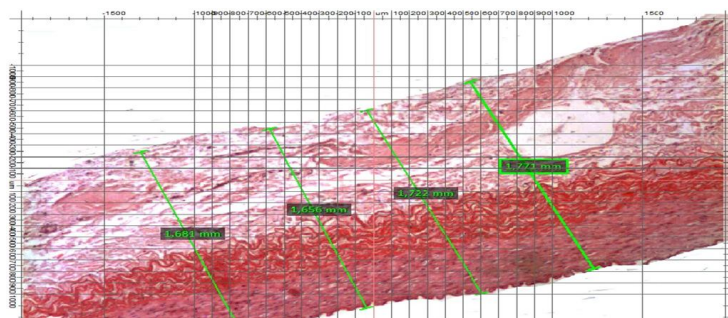


Рисунок 19 — Морфометрическое исследование стенки поверхностной вены. Морфофункциональная характеристика изучаемых тканей через 12 месяцев после имплантации: Поверхностная вена через 9 месяцев после трансплантации. Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 4

Результаты измерений приведены в таблице 4. Через 12 месяцев после имплантации толщина стенки синтетического искусственного протеза была меньше — 1269,5 (1094,12–1444,26) мкм, чем через 9 месяцев — 1396,89 (1231,14–1561,91) мкм, ($p = 0,039$). Васкуляризация протеза — 5,9 (4,91–6,89) % была меньше, чем в большой подкожной — 6,42 (5,59–7,11) % и бедренной вене — 8,25 (6,18–10,22) % ($p = 0,045$). Через 12 месяцев после имплантации фиброзные изменения в протезе были более выраженными, чем через 9 месяцев. Количество лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов в структурах искусственного протеза, большой подкожной и бедренной вены через 12 месяцев после имплантации было меньше, чем через 3, 6, 9 месяцев наблюдения (рисунок 20).

Максимальная толщина стенки была у бедренной вены: 1612,41 (1356,24–1868,45) мкм, минимальная: 1269,5 (1094,12–1444,26) мкм — у искусственного протеза ($p = 0,041$). Наибольшая площадь ядер эндотелия, связанная с повышенной пролиферативной активностью, определялась у поверхностной вены: 111,4 (102,9–119,46) мкм², а наименьшая — у искусственного протеза: 95,34 (80,28–110,46) мкм² ($p = 0,048$). Васкуляризация в большей степени была выражена в бедренной вене: 8,25 (6,18–10,22) %, в меньшей степени: 5,9 (4,91–6,89) % — у искусственного протеза. Максимальное содержание лимфоцитов: 17,84 (13,94–21,72) и макрофагов: 23,18 (17,68–28,64) определялось вокруг протеза, а минимальное содержание лимфоцитов: 11,25 (7,74–14,75) и макрофагов: 13,48 (9,18–17,71) — вокруг бедренной вены ($p = 0,043$ и $p = 0,046$ соответственно).

Таблица 4 — Результаты исследования пластических материалов через 12 месяцев после начала эксперимента

Показатели	Искусственный протез	Поверхностная вена	Бедренная вена	p-level
Толщина стенки сосуда, мкм	1269,5 (1094,12–1444,26)	1495,78 (1230,67–1760,41)	1612,41 (1356,24–1868,45)	0,041
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	95,34 (80,28–110,46)	111,4 (102,9–119,46)	104,12 (98,23–109,55)	0,048
Васкуляризация, % от площади стенки сосуда	5,9 (4,91–6,89)	6,42 (5,59–7,11)	8,25 (6,18–10,22)	0,045
Количество лимфоцитов вокруг микрососудистого компонента	17,84 (13,94–21,72)	15,12 (11,41–18,82)	11,25 (7,74–14,75)	0,043
Количество плазмочитов вокруг микрососудистого компонента	4,01 (3,81–4,21)	3,21 (2,41–3,89)	2,55 (3,42–1,56)	0,115
Количество макрофагов вокруг микрососудистого компонента	23,18 (17,68–28,64)	17,24 (13,04–21,42)	13,48 (9,18–17,71)	0,046

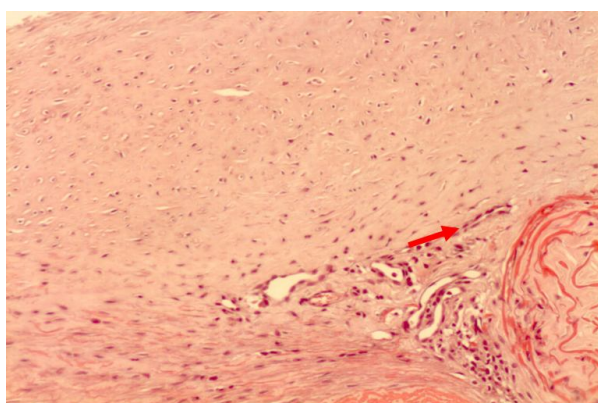


Рисунок 20 — Морфологическая картина анастомоза на участке артерия – поверхностная вена через 12 месяцев: Лимфоидная периваскулярная инфильтрация вокруг новообразованных сосудов (указано стрелкой). Окраска: гематоксилином и эозином. Объектив 10

Выводы

Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая толщина стенки заплаты была выявлена при использовании бедренной вены,

что отражает наиболее оптимальную адаптацию к условиям кровотока.

Через 12 месяцев от начала эксперимента наибольшая степень васкуляризации была вы-

явлена при использовании бедренной вены, что благоприятно отражается на функционировании данного вида пластического материала.

Через 12 месяцев от начала эксперимента степень лимфогистиоцитарной инфильтрации в исследуемых структурах трансплантата была минимальной при использовании бедренной вены, что отражает лучшие условия функционирования данного вида кондуита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Heart Disease and Stroke Statistics: 2010 Update. A Report From the American Heart Association. 2009 [Electronic resource] / D. Lloyd-Jones [et al.]. — Mode of access: <http://eresources.library.mssm.edu:2223/cgi/reprint/CIR-CULATIONANA.109.192667>.

2. Самохвалова, Е. В. Инфаркты головного мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли / Е. В. Самохвалова, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскине // Неврологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 10–14.

3. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke unit and rehabilitation / M. Brainin [et al.] // Cerebrovascular Dis. — 2004. — Vol. 17, suppl. 2. — P. 1–14.

4. Ковалева, Н. С. Показатели количественных ЭЭГ у больных ишемическим инсультом / Н. С. Ковалева, В. А. Бальянин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2010. — № 2 (30). — С. 179–182.

5. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологический и нейропсихологический статус и качество жизни больных с облитерирующим атеросклерозом сонных артерий / Н. Н. Спириин [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2011. — Т. 1, № 16. — С. 34–38.

6. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer [et al.] // Vasc. Endovasc. Surg. — 2007. — Vol. 41, № 3. — P. 200–205.

7. Carotid patch angioplasty: immediate and long-term results / D. Rosenthal [et al.] // J. Vasc Surg. — 1990. — Vol. 12, № 3. — P. 326–333.

8. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri [et al.] // Eur J Neurol. — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 493–449.

9. Long-term follow-up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy / D. Katz [et al.] // J. Vasc Surg. — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 198–203.

Поступила 18.07.2014

УДК 546.173+546.175]:616.151-006-097(476.2):612.23

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НИТРИТ- И НИТРАТ-ИОНОВ В КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРОВ (ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА, РАКОВОГО АНТИГЕНА 19-9, РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА)

М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв,
В. Н. Беляковский, Е. А. Липская, Т. Ф. Конощенко

Гомельский государственный медицинский университет

Нитрит- и нитрат-ионы являются основными продуктами метаболизма монооксида азота (NO) в организме. NO и его производные, включая пероксинитрит и диоксид азота, могут в зависимости от их концентрации быть про- или противораковыми факторами. Целью работы являлось установление параметров распределения концентрации NO метаболитов в плазме крови мужчин, живущих в Добрушском районе Гомельской области, при изменении концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена (ПСА), ракового антигена 19-9, раково-эмбрионального антигена и альфа-фетопропротеина). Выявлено, что распределение концентрации нитрит- и нитрат-ионов неоднородно и может быть аппроксимировано двумя функциями Гаусса ($R^2 > 0,98$). Полученные данные свидетельствуют о наличии в исследованной популяции мужчин двух групп с разной скоростью производства NO. В контрольной популяции, в которую вошли мужчины с низкой концентрацией онкомаркеров в крови, у 10 % концентрация NO метаболитов в плазме крови была в два раза больше концентрации, характерной для основной группы мужчин (90 %). При превышении пороговой концентрации одного или нескольких онкомаркеров в крови увеличивается вероятность перехода организма из состояния с низкой в состоянии с высокой концентрацией NO метаболитов. Обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ПСА и NO метаболитов в плазме крови. Результаты исследования указывают на наличие сложного переплетения механизмов синтеза NO и канцерогенеза. Обсуждается возможность использования параметра «концентрация нитрит-и нитрат-ионов» в качестве дополнительного маркера для уточнения диагноза и прогноза развития рака.

Ключевые слова: нитрит-ионы, нитрат-ионы, монооксид азота, простат-специфический антиген, раковый антиген 19-9, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопропротеин.

NITRITE AND NITRATE ION DISTRIBUTION IN BLOOD OF MEN FROM GOMEL REGION DEPENDING ON ONCOMARKER CONCENTRATION (PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN, CANCER ANTIGEN 19-9, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND ALPHA FETOPROTEIN)

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov,
V. N. Belyakovsky, E. A. Lipskaya, T. F. Konyushenko

Gomel State Medical University

Nitrite and nitrate ions are major nitrogen monoxide (NO) metabolites in the organism. NO and its derivatives including peroxynitrite and nitrogen dioxide can be pro- and anticancer factors depending on their concentration. The work aimed at specifying the parameters of NO metabolite concentration distribution in blood plasma of men

from Dobrush district of Gomel region depending on blood oncomarker level (prostate specific antigen (PSA), cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein). It was revealed that the distribution of NO metabolite concentration could be approximated by two Gauss' functions ($R^2 > 0.98$). This corresponded to the presence of two groups of men with different NO production rate. For control population in which the men with low oncomarker level were included, NO metabolite concentration in 10 % of men was two-fold higher than the concentration that was characteristic of the rest 90 % of men. When the concentration of one or more oncomarkers increased the probability of transition from the state with low NO concentration to the state with high NO concentration was increased. Inverse correlation between PSA oncomarker and NO metabolite concentration in plasma was revealed. The obtained results are an evidence of a complex interlacement between the mechanisms of NO synthesis and carcinogenesis. The possible use of plasma NO metabolite level as an additional marker for the refinement of diagnosis and prognosis of carcinogenesis were discussed.

Key words: nitrite ion, nitrate ion, nitrogen monoxide, prostate specific antigen (PSA), cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein.

Введение

Нитрит- и нитрат-ионы (NO_x) являются основными свободными продуктами метаболизма монооксида азота (NO) в организме, где он образуется как неферментативно (высвобождается из нитрозилированных форм белков или глутатиона), так и ферментативно (при окислении L-аргинина NO-синтазами (NOS)). Существует несколько форм NOS: конститутивные (нейрональная — NOS1 и эндотелиальная — NOS3) и индуцибельные (NOS2). Конститутивные NOS образуют NO в наномолярных концентрациях, а индуцибельные — в микромолярных. Основными производителями NO в организме являются клетки иммунной системы (нейтрофилы и макрофаги) и эндотелиальные клетки. NO вступает в реакцию либо с молекулой кислорода с образованием азотистого ангидрида, либо с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита. Азотистый ангидрид реагирует с SH-группами (в основном тиолов) с образованием различных нитрозопроизводных (включая нитрозогемоглобин, нитрозоальбумин, нитрозоцистеин, нитрозоглутатион). При взаимодействии с молекулой воды азотистый ангидрид образует нитрит-ион. В реакциях пероксинитрита с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами образуются нитропроизводные этих соединений. При спонтанном распаде пероксиазотистой кислоты (одной из форм пероксинитрита) в реакциях с металлами, их комплексами и металлсодержащими белками образуются нитрат- и нитрит-ионы. При стрессе, вызванном факторами разной природы, в клетках, включая клетки иммунной системы, образуется в высокой концентрации супероксидный анион-радикал, что значительно увеличивает вероятность трансформации NO по пути, связанном с участием пероксинитрита. Таким образом, концентрация NO_x в крови характеризует в основном общую ответную реакцию организма на стрессовое воздействие и в меньшей степени — локальный воспалительный процесс. Концентрация NO_x крови является динамиче-

ским показателем [1]. Она изменяется при таких стрессовых воздействиях на организм, как голодание, недостаток жидкости, кислорода, при физических нагрузках. В дополнение к нитрит- и нитрат-ионам, образующимся в организме человека, эти соединения могут поступать в организм человека с пищей и водой. С помощью бактерий, населяющих человеческий организм, нитрат-ионы могут восстанавливаться до нитрит-ионов. Концентрация NO_x в крови коррелирует с уровнем этих соединений в желудочном соке [2]. «Время жизни» ($t_{1/2}$) нитрит-ионов в крови меньше 2 минут, а нитрат-ионов — около 5–8 часов [1]. Если взятие крови происходит через 10–12 часов после принятия пищи, то нитрат-ионы, содержащиеся в пищевых продуктах, практически полностью выводятся из крови и не фиксируются в результатах анализа в плазме крови [3]. Концентрация NO_x в крови изменяется (увеличивается) с возрастом, эти изменения носят нелинейный характер и зависят от пола пациента [3, 4]. Курение, в том числе курение кальяна, а также ожирение, беременность способствуют повышению концентрации NO_x в крови [4, 5]. Средние концентрации нитрит- и нитрат-ионов в крови людей лежат в диапазоне от 5 до 90 мкМ с наиболее вероятным значением в области 20–30 мкМ [6–9].

При патологических состояниях организма, связанных с воспалительными процессами, концентрация NO_x в плазме и сыворотке крови существенно увеличивается [3, 10]. Установлено увеличение концентраций NO_x при раке: кишечника [6, 8], молочной железы [11, 12], простаты [13], легкого [14]. Хотя в некоторых исследованиях статистически значимых изменений в концентрации NO_x при онкологических заболеваниях в сравнении со значениями, характерными для контрольных выборок, не выявлено, в литературных источниках указывается на прогностическое значение концентрации NO_x при оценке выживаемости пациентов и дальнейшего развития онкологического процесса [9, 14].

Онкологические маркеры (онкомаркеры) — это субстраты, которые содержатся в различных биологических жидкостях или тканях организма у пациентов с онкологическими заболеваниями и в ряде случаев с предраковыми состояниями. Обычно это соединения на основе белковых молекул, уровень которых в крови значительно повышается при наличии злокачественных опухолей. Онкомаркеры могут быть использованы для скрининговой диагностики онкологических и предраковых процессов, а также как показатель ответа организма пациента на определенные методы лечения рака или для своевременного выявления рецидива опухоли. Для осуществления скрининговых программ в мировой практике в настоящее время используется широкий спектр биологических маркеров, предназначенных для реализации различных задач в зависимости от той области медицины, где они применяются [19, 20]. В то же время идет постоянный поиск новых субстратов, которые могли бы выступить в роли онкомаркеров. Проблема нахождения универсального алгоритма обнаружения ранних стадий онкологического процесса привлекает пристальное внимание ученых всего мира. Для этого, в частности, предлагается определение не одного, а комплекса онкомаркеров.

Цель

Установление параметров распределения концентрации NO_x в плазме крови мужчин, живущих в Добрушском районе Гомельской области, при изменении концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена (ПСА), ракового антигена 19-9 (СА 19-9), раково-эмбрионального антигена (РЭА) и альфа-фетопротеина (АФП)).

Материалы и методы исследования

Исследования проведены с использованием образцов плазмы крови мужчин старше 40 лет, проходивших профилактическое медицинское обследование. Контрольными являлись образцы плазмы крови, в которых не выявлено превышения пороговой концентрации онкомаркеров (средний возраст 57 ± 2 года, $n = 206$, из них у 40 % средний возраст 71 ± 11 лет и у 60 % — 53 ± 5 лет). Опытными являлись образцы плазмы крови с превышающей пороговую концентрацией одного из онкомаркеров (СА 19-9 — 77 чел., средний возраст 63 ± 3 года; ПСА — 96 чел., у 30 % средний возраст 60 ± 3 года и у 70 % средний возраст 79 ± 1 год; РЭА — 20 чел., средний возраст 66 ± 6 лет; АФП — 6 чел., средний возраст 59 ± 5 лет) или 2–3-х онкомаркеров (СА19-9 и другие маркеры — 30 чел., средний возраст 69 ± 5 лет; ПСА и другие маркеры — 19 чел., средний возраст 74 ± 5 лет; РЭА и другие маркеры — 17 чел., средний возраст 70 ± 9 лет).

Концентрации онкомаркеров в плазме крови определяли с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (РФ) в соответствии с инструкцией изготовителя. Для определения концентрации NO_x в плазме крови использовали метод [0] с одновременным восстановлением нитратов до нитритов и определением концентрации нитрит-ионов с помощью модифицированного реактива Грисса [21]. Образцы плазмы крови объемом 300 мкл смешивали с 600 мкл этанола (96°) в полипропиленовых пробирках с крышкой типа Эппендорф (1,5 мл), инкубировали в течение 1 ч (20°C) и центрифугировали в течение 2 мин (4°C , 18000 g). Затем 500 мкл супернатанта переносили в чистые пробирки и смешивали с 250 мкл свежеприготовленного реактива Грисса, состоящего из 2 частей VCl_3 (8 г/л в 0,1 М HCl), 1 части раствора I (0,1 % раствор N-(1-нафтил)-этилендиамина в деионизированной воде) и 1 части раствора II (0,35% раствор 4,4'-диаминодифенилсульфона в 2 М HCl). После этого образцы инкубировали в течение 30 мин (37°C) с периодическим перемешиванием содержимого. Образцы снова центрифугировали в течение 2 мин (4°C , 18000 g) и 300 мкл супернатанта переносили в ячейки 96-луночных планшетов (SARSTEDT 82.1581). Оптическую плотность на длине волны 550 нм измеряли с помощью фотометра SUNRISE (Тесан, Австрия). Оценку концентрации NO_x проводили с использованием калибровочной кривой, построенной по результатам измерения оптической плотности для водного раствора нитрита натрия, с линейным участком в диапазоне концентраций 0,1–100,0 мкМ.

Анализ данных проводили с помощью программы «OriginPro 8 SRO». При анализе опытную функцию распределения концентрации для каждой выборочной группы аппроксимировали с помощью кривой, представляющей собой сумму двух функций Гаусса. Средние значения концентраций для каждой субпопуляции выражали в виде математического ожидания (моды) $\pm 1/2$ ширины пика Гаусса, при этом указывали значение коэффициента смешанной корреляции (R^2). Сравнение средних выборочных проводили с помощью двустороннего теста различия (two-side difference test). Для измерения корреляции между полученными данными использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что концентрация NO_x в плазме крови ограничена в основном пределом 100 мкМ (98 %). В этой концентрационной области функция плотности распределения концентрации NO_x для контрольной выборки была асимметричной (коэффициент асимметрии = 6,1; эксцесс = 54,7; критерий Шапиро — Вилкар

< 0,0001). Максимум функции был сдвинут в область малых значений концентрации NO_x (рисунок 1, а). Для опытных выборок с двумя и более онкомаркерами распределение концентрации NO_x имело максимум в области больших значений концентрации (рисунок 1, в). Учитывая параметры распределения концентрации NO_x для всех групп, функцию плотности распределения концентрации NO_x представляли в виде суммы двух функций Гаусса с пиками в области малых и больших значений концентрации NO_x (пик 1 и пик 2). Коэффициенты смешанной корреляции при аппроксимировании экспериментально полученного распределения концентрации NO_x двумя функциями Гаусса были $R^2 > 0,98$ (за исключением выборки для СЕА) (таблица 1). Таким образом, проведенный анализ позволяет предполагать наличие неоднородности (негомогенности) популяции по распределению признака. Исследованную популяцию можно рассматривать как состоящую по крайней мере из двух субпопуляций, распределение признака в которых подчиняется закону Гаусса (то есть двух гомогенных субпопуляций).

В контрольной выборке 90 % составляет субпопуляция с концентрацией NO_x в области 15–25 мкМ (основная группа) и 10 % — субпопуляция с концентрацией NO_x в 2 раза выше, чем в основной. Минорная субпопуляция включает людей, в организмах которых производится в 2 раза больше NO , чем в организмах членов основной группы, или, что менее вероятно, скорость введения нитрат-ионов в кровь из других органов в 2 раза выше. Два разных состояния организма с разными концентрациями NO метаболитов в крови могут соответствовать двум состояниям иммунной системы: относительный покой (слабые стимулы) и активированное состояние (сильный стимул).

Выявлено, что в выборках с одним онкомаркером (ПСА и РЭА, но не СА19-9) доля второй субпопуляции увеличивается в 3–4 раза. Для выборок с двумя и более маркерами субпопуляция с большими значениями концентрации NO_x (минорная для контрольной выборки) становится основной (таблица 1). Например, для выборки «ПСА + другой маркер» доля второй субпопуляции увеличилась в 6 раз (до 65–70 %).

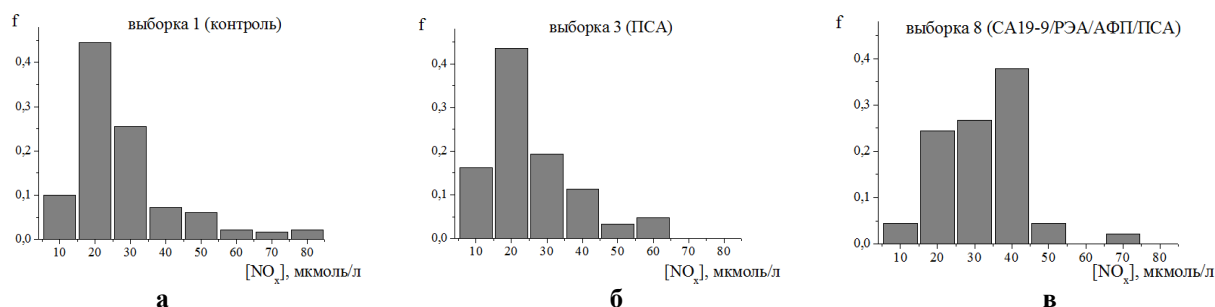


Рисунок 1 — Гистограммы концентрации NO_x для контрольной выборки (а), выборки с одним онкомаркером (ПСА) (б) и обобщенной выборки с двумя и более онкомаркерами (СА 19-9, РЭА, АФП, ПСА) (в)

Примечание. f — относительная частота встречаемости значения концентрации в соответствующем интервале.

Таблица 1 — Параметры аппроксимации распределения концентрации NO_x двумя функциями Гаусса для различных выборок

Выборка	Размер выборки	R^2	Пик 1		Пик 2	
			$[\text{NO}_x]$, мкмоль/л	Относительный вклад, %	$[\text{NO}_x]$, мкмоль/л	Относительный вклад, %
1. Контроль	209	0,999	$22,7 \pm 7,6$	89	$45,2 \pm 7,7$	11
2. СА19-9	77	0,998	$23,1 \pm 8,5$	87	$45,8 \pm 2,7$	13
3. ПСА	96	0,992	$16,1 \pm 3,2$	61	$32,2 \pm 7,4$	39
4. РЭА	20	0,913	$21,8 \pm 7,8$	60	$58,3 \pm 11,1$	40
5. ПСА + СА19-9	29	0,999	$21,6 \pm 5,7$	35	$36,8 \pm 5,6$	65
6. СА19-9 + РЭА/АФП	16	0,999	$19,8 \pm 6,1$	38	$37,3 \pm 6,9$	62
7. РЭА + СА19-9/АФП/ПСА	17	0,981	$24,6 \pm 3,0$	74	$43,1 \pm 3,5$	26
8. СА19-9/РЭА/АФП/ПСА	45	0,998	$17,1 \pm 3,4$	28	$36,4 \pm 6,2$	71

Полученные результаты указывают на то, что вероятность перехода организма в состояние с повышенным в 2 раза производством NO увеличивается при превышении порогового

уровня онкомаркеров в крови. Это активированное состояние иммунной системы становится преобладающим для тех, у кого в крови обнаруживается более одного онкомаркера. В литера-

турных источниках имеются сведения об увеличении концентрации NO_x , а также и других маркеров окислительного стресса и воспаления в жидкостях и тканях организма при раке простаты и желудочно-кишечного тракта [13].

Известно, что активные форма азота (АФА: NO , пероксинитрит, диоксид азота и др.), как и активные формы кислорода (АФК), производимые в основном клетками иммунной системы, дозозависимо контролируют основные функции клеток, включая иммунные и раковые (стимуляция, ингибирование и запуск программ гибели). При одних концентрациях АФА являются противораковым фактором, при других — прораковым фактором (например, [15]). Кроме того, NO_x участвует в регуляции работы сосудистой системы и в ангиогенезе, что важно для развития опухоли. Поэтому переход организма в другое состояние с повышенным производством NO может оказывать существенное влияние на канцерогенез.

Для ПСА нами установлена количественная связь между его концентрацией и концентрацией NO_x в плазме: с увеличением концентрации NO_x концентрация ПСА уменьшается ($R^2 = -0,41$ для выборки с двумя онкомаркерами «ПСА + другой маркер»). Например, в выборке для одного онкомаркера типичные представители первой субпопуляции ($n = 13$, $[\text{NO}_x] = 15,6 \pm 0,8$ мкМ) имели средние значения концентрации $[\text{ПСА}] = 10,6 \pm 3,9$ нг/мл, что больше значений ($[\text{ПСА}] = 6,2 \pm 1,4$ нг/мл, $p < 0,05$), характерных для типичных представителей второй субпопуляции ($n = 13$, $[\text{NO}_x] = 31,1 \pm 2,9$ мкМ, $p < 0,05$). В выборке с двумя онкомаркерами для первой субпопуляции ($n = 10$, $[\text{NO}_x] = 17,6 \pm 2,6$ мкМ) была характерна большая концентрация ПСА ($10,6 \pm 2,5$ нг/мл) в сравнении с характерной концентрацией онкомаркера для второй субпопуляции ($n = 21$, $[\text{NO}_x] = 33,1 \pm 2,3$ мкМ, $[\text{ПСА}] = 6,4 \pm 1,1$ нг/мл).

В литературных источниках имеются сведения о наличии подобной взаимосвязи между концентрациями ПСА и NO_x . Так, например, хотя Wu с соавторами и не выявил явной связи между концентрацией нитрат-ионов в крови и риском развития рака простаты, но установил уменьшение риска продвинутой агрессивной стадии рака простаты с увеличением в крови нитрат-ионов [16]. В работе Allan с соавторами установлено уменьшение концентрации ПСА и увеличение концентрации NO_x после курса приема гранатового сока мужчинами, у которых концентрации ПСА повышалась после хирургического вмешательства или курса радиотерапии по поводу рака простаты [17]. Известно, что активированные нейтрофилы являются одними из основных источников NO в организме. Группа японских исследователей кон-

статировала наличие связи между концентрацией ПСА, количеством нейтрофилов в крови и результатом биопсии простаты. По полученным данным отрицательный результат биопсии простаты был ассоциирован с меньшей концентрацией ПСА и большим количеством нейтрофилов в крови [18].

Заключение

Проведенное исследование выявило неоднородность популяции мужчин старше 40 лет (на примере жителей Добрушского района) по распределению NO_x в плазме крови. Установлено, что среди обследуемых существуют две субпопуляции, для которых характерны различающиеся примерно в 2 раза концентрации NO_x в плазме. Причем увеличение концентрации онкомаркеров в крови выше пороговых значений, особенно при увеличении концентрации двух или более онкомаркеров, сопровождается увеличением вероятности перехода организма из состояния с низкой в состояние с высокой концентрацией NO_x .

Полученные в работе данные указывают на существование сложного переплетения механизмов синтеза NO и канцерогенеза. С одной стороны, установлено увеличение вероятности повышения концентрации NO_x у людей с концентрацией ПСА в крови больше пороговой (4 нг/мл). Этот факт находится в соответствие с выводами авторов большинства научных публикаций о повышении концентрации NO_x (а также АФА или других маркеров воспаления, включая отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов в крови) при онкологических процессах в организме. С другой стороны, обнаруженная нами отрицательная корреляция между концентрациями ПСА и NO_x также имеет экспериментальное подтверждение в работах других авторов. Полученные данные лежат в рамках современной концепции о регуляторной и цитотоксической ролях АФА в канцерогенезе. Однако с практической точки зрения возникает вопрос о пользе определения концентрации NO_x в качестве дополнительного маркера онкологического процесса в организме. Например, является ли повышение концентрации NO_x в крови благоприятным или неблагоприятным признаком при прогнозировании развития рака простаты на разных этапах. Так, уменьшение концентрации ПСА с увеличением скорости синтеза NO в организме может указывать на активацию иммунной системы в этой группе пациентов (что может быть благоприятным признаком). С другой стороны, уменьшение скорости синтеза NO при увеличенных концентрациях ПСА в крови может свидетельствовать о развитии иммунной недостаточности, что может являться неблагоприятным признаком. Для решения этой проблемы необ-

ходимо проведение дальнейшего исследования с анализом отдаленных результатов изменения концентрации NO_x в плазме у пациентов с различными диапазонами концентраций онкомаркеров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kelm, M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 273–289.
2. Serum nitrate/nitrite concentration correlates with gastric juice nitrate/nitrite: a possible marker for mutagenesis of the proximal stomach / H. Kishikawa [et al.] // *Digestion.* — 2011. — Vol. 84, № 1. — P. 62–69.
3. Serum nitric oxide metabolite (NOX) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls / H. Higashino [et al.] // *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 725–731.
4. Ghasemi, A. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. / A. Ghasemi, S. Zahediasl, F. Azizi // *Clin. Biochem.* — 2010. — Vol. 43. — P. 89–94.
5. The influence of cigarette and qalyan (hookah) smoking on serum nitric oxide metabolite concentration / A. Ghasemi [et al.] // *J. Clin. Lab. Investig.* — 2010. — Vol. 70. — P. 116–121.
6. Preoperative plasma vascular endothelial growth factor but not nitrite is a useful complementary tumor marker in patients with colorectal cancer / W. S. Tsai [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2006. — Vol. 49, № 6. — P. 883–894.
7. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration / C. Evereklioglu [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 106, № 2. — P. 129–136.
8. Oxidative profile in patients with colon cancer: effects of Rutachalepensis L / R. Acquaviva [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 181–191.
9. Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects / H. Higashino [et al.] // *J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1–11.
10. Boghdady, N. A. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy / N. A. Boghdady, G. A. Badr // *Cell Biochem. Funct.* — 2012, Feb 7. doi: 10.1002/cbf.2808.
11. Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients / P. Atukeren [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48, № 10. — P. 1487–1495.
12. Окрут, И. Е. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы / Е. Окрут, Д. А. Шакерова, Т. А. Веселова // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского.* — 2011. — № 5. — С. 118–121.
13. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer / Z. Arsova-Sarafinovska [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 1228–1235.
14. Higher serum nitrate levels are associated with poor survival in lung cancer patients / M. Colakogullaria [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39, № 9. — P. 898–903.
15. Concentration- and stage-specific effects of nitrite on colon cancer cell lines / H. Jiang [et al.] // *Nitric Oxide.* — 2012. — Vol. 26, № 4. — P. 267–273.
16. Plasma levels of nitrate and risk of prostate cancer: a prospective study / T. Wu [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2013. — Vol. 22, № 7. — P. 1210–1218.
17. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer / J. Allan [et al.] // *J. Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4018–4026.
18. Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy / K. Fujita [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* — 2012. — Vol. 15. — P. 386–390.
19. Sturgeon, C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic / C. Sturgeon // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48, № 8. — P. 1151–1159.
20. Design of tumor biomarker – monitoring trials: a proposal by the European group on tumor markers / G. Söletormos [et al.] // *Clin. Chem.* — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 52–59.
21. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2005. — № 6. — С. 15–18.
22. Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols / M. Marzinzig [et al.] // *Nitric Oxide.* — 1997. — Vol. 1, № 2. — P. 177–189.

Поступила 15.09.2014

УДК 615.065

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАНДЕСАРТАНА ЦИЛЕКСЕТИЛА И РЕСВЕРАТРОЛА НА МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

А. В. Беляева, В. Ю. Афонин, М. В. Анисович

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Цель исследования: провести анализ влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на молекулярно-биологические параметры культуры клеток костного мозга мышей, а также цитогенетические показатели периферической крови животных после физических нагрузок.

Материалы и методы. В эксперименте использовались культура клеток костного мозга мышей линии C57Bl/6 и мыши линий Balb/C и ICR. Анализировали число клеток с фенотипом CD117+ и молекулярно-биологические показатели (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ «Excel» и «Statistica», 6.0.

Результаты. Показано, что сочетанное использование кандесартана и ресвератрола способствует увеличению количества стволовых клеток CD117+, а также оказывает стимулирующее влияние на процессы пролиферации клеток *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, стволовые клетки с CD117+, молекулярно-биологические показатели.

THE STUDY OF THE EFFECT OF CANDESARTAN CILEXETIL AND RESVERATROL ON THE MOLECULAR AND BIOLOGICAL PARAMETERS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

A. V. Belyayeva, V. Yu. Afonin, M. V. Anisovich

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, Minsk

Objective: to analyze the effect of candesartan cilexetil and resveratrol of different dosages and combinations on the molecular and biological parameters of cell culture from bone marrow of mice and cytogenetic parameters of peripheral blood of the animals after physical activity.

Material and methods. The cell culture from the bone marrow of C57Bl/6, Balb/C and ICR mice was used for the experiment. We analyzed the number of stem cells with CD117+ phenotype and the molecular and biological parameters (flow cytometry). The statistical processing of the data was performed using «Excel» and «Statistica», 6.0.

Results. It was shown that the combined application of candesartan cilexetil and resveratrol increased the number of stem cells with CD117+ and had a stimulating effect on the proliferative processes *in vitro* and *in vivo*.

Key words: cardiovascular diseases, candesartan cilexetil, resveratrol, stem cells with CD117+, molecular and biological parameters.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространенных патологий во всех странах мира. ССЗ — основные причины нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности населения. Данные патологии обусловлены нарушениями нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Эффективное лечение заболеваний сердца и сосудов является большой проблемой современной медицины [1–5].

В Республике Беларусь в течение последних лет отмечается увеличение частоты случаев заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Так, с 2000 по 2011 гг. частота данных заболеваний возросла почти в два раза, также увеличилась смертность и инвалидность жителей республики от болезней системы кровообращения [6]. В связи с этим создание новых эффективных и безопасных препаратов, а также их комбинаций для лечения ССЗ является актуальным.

Кандесартан цилексетил является антагонистом рецепторов ангиотензина II и применяется в качестве антигипертензивного средства длительного действия, которое способствует улучшению работы сердечной мышцы. Известно, что кандесартан цилексетил повышает выносливость при физических нагрузках у людей, которые страдают артериальной гипертензией [7]. Однако средства на основе кандесартана обладают побочными эффектами со стороны центральной нервной системы: отмечается головокружение, слабость, головная боль. Показано, что высокие дозы кандесартана угнетают процессы формирования отдельных субпопуляций клеток в костном мозге [8].

Ресвератрол — эффективный природный антиоксидант. В экспериментах на животных были выявлены кардиопротекторные, противовоспалительные, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови и другие положительные эффекты ресвератрола. Данный антиоксидант снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также уменьшает общий уровень холестерина [9–12].

В данной работе были исследованы композиции кандесартана цилексетила с экстрактом горца японского (ресвератролом) с целью получения комбинированного лекарственного средства, обладающего большей активностью

и безопасностью по сравнению с кандесартаном. Изучены цитогенетические эффекты исследуемых веществ *in vitro*. Представлены результаты анализа влияния физических нагрузок и последующего использования выбранных субстанций на молекулярно-биологические параметры клеток крови животных.

Материалы и методы исследования

Для изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на изменение количества стволовых клеток CD117+ и на молекулярно-биологические параметры клеток *in vitro* были взяты клетки костного мозга мышей линии C57Bl/6, которые в дальнейшем высеивались в ростовой среде (90 % среды DMEM (Sigma), 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («HyClone») с добавлением 0,1 % антибиотиков (Antibiotic-antimycotic solution, Sigma) при плотности клеток $10^4/\text{см}^2$ в 6-луночные планшеты. Культуру инкубировали в CO_2 -инкубаторе (37 °C, 5 % CO_2), в которую добавлялись кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях. Смена среды проводилась каждые 3–4 дня. Перед анализом на проточном цитофлуориметре клетки снимали 0,25 % раствором трипсин/ЭДТА, промывали 0,1 % ФСБ (фосфатно-солевым буфером). Для оценки числа стволовых клеток CD117+ применялись коммерческие моноклональные антитела («Beckman Coulter», США).

Для проведения эксперимента *in vivo* были взяты мыши линии Balb/C, которые в дальнейшем подвергались физическим нагрузкам (плавание с 2 % грузом от массы тела животного) ежедневно в течение 2 месяцев, а затем длительно получали кандесартан цилексетил и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях в течение 4 недель. Далее проводилось исследование количества стволовых клеток с CD117+, числа клеток с повреждениями ДНК и анализировалось распределение клеток по фазам клеточного цикла в крови животных с помощью цитометрического анализа.

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 из образцов проводили сбор не менее 10 000 событий. Исследования проводились с одноцветными метками.

Изучение содержания ДНК проводили в клетках, предварительно фиксированных в этаноле. Образцы клеток отмывали дважды ФСБ (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 гиподиплоидной ДНК, окрашенной иодистым пропидием (50 мкг/мл). Регистрировали апоптотические клетки с содержанием ДНК менее 2n. Также исследовалось количество микроядер.

Проведено исследование на мышах линии ICR (самцы и самки) острой токсичности кандесартана цилексетила и ресвератрола. Животным сочетанно вводили выбранные субстанции в концентрации 2000 мг/кг (соотношение кандесартана и ресвератрола: 1,5 и 50 мг/кг соответственно). Оценивали весовые индексы органов по следующей формуле:

$$ОКМ = \frac{A}{B} \times 1000,$$

где: ОКМ — относительный коэффициент массы органа; А — масса органа; В — масса тела.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ «Excel» и «Statistica», 6.0. В качестве характеристик полученных выборок использовали среднее, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего, объем выборки. Для проверки распределений применялись статистические критерии Шапиро — Уилкса и Колмогорова — Смирнова. Статистическую достоверность раз-

личий между группами значений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, поскольку данные имели нормальное распределение (также был подсчитан F-критерий Фишера). Статистически значимыми различия между сравниваемыми группами фиксировали при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на стимуляцию образования стволовых клеток CD117+ *in vitro* представлены в таблице 1.

Выявлено, что кандесартан в дозах 3 и 1,5 мкг/мл не влияет на мобилизацию стволовых клеток *in vitro*. Процент клеток с фенотипом CD117+ в культуре клеток костного мозга мышей при использовании кандесартана в дозе 3 мкг/мл составило 4,0 %, а при применении кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл — 4,7 %, в то время как в контроле это значение было 6,4 %.

Сочетанное использование кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл способствовало снижению количества стволовых клеток до 2,4 %. Совместное применение кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл привело к увеличению количества клеток CD117+ до 8,7 % по сравнению с контролем (6,4 %) и другими группами (таблица 1).

Таким образом, для кандесартана цилексетила показано ингибирование пролиферативных процессов в культуре клеток костного мозга мышей линии C57Bl/6. Сочетанное применение кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл способствует мобилизации стволовых клеток CD117+ *in vitro*.

В ходе дальнейшего проведения исследований были изучены молекулярно-биологические эффекты кандесартана цилексетила и ресвератрола *in vitro*. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Результаты подсчета числа клеток CD117+ *in vitro* при введении кандесартана цилексетила и ресвератрола

№	Группа	Количество стволовых клеток, %
1	Контроль	6,4
2	Канд. 3 мкг/мл	4,0
3	Канд. 1,5 мкг/мл	4,7
4	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 10 мкг/мл	2,4
5	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 50 мкг/мл	8,7

Таблица 2 — Результаты подсчета молекулярно-биологических параметров клеток *in vitro* при введении кандесартана цилексетила и ресвератрола

№	Группа	Апоптоз, %	G ₀ /G ₁ , %	S, %	G ₂ /M, %	Микроядра, %
1	Контроль	7,56 ± 0,26	72,34 ± 2,42	20,29 ± 1,93	7,36 ± 1,06	4,43 ± 0,48
2	Канд. 3 мкг/мл	8,76 ± 0,83	65,75 ± 2,58	31,76 ± 2,37	2,49 ± 0,82	3,66 ± 0,17
3	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 10 мкг/мл	5,31 ± 0,62	57,23 ± 3,84	39,73 ± 2,69	3,04 ± 1,31	4,66 ± 0,32
4	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 50 мкг/мл	5,35 ± 0,42	61,59 ± 6,19	34,12 ± 6,12	4,29 ± 1,52	3,56 ± 0,20
		P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05	P ₂₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05

Показано, что количество клеток с признаками апоптоза значительно снижается при введении комбинаций кандесартана и ресвератрола по сравнению с контролем и группой 1 ($P < 0,05$). Так, при использовании кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл число клеток с признаками апоптоза составило $5,31 \pm 0,62$ %. При применении кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл количество апоптотических клеток было $5,35 \pm 0,42$ %, в то время как в контроле оно составило $7,56 \pm 0,26$ %, а в пробе с кандесартаном в дозе 3 мкг/мл равнялось $8,76 \pm 0,83$ %.

Установлено, что кандесартан в дозе 3 мкг/мл приводит к увеличению количества клеток в S-фазе клеточного цикла ($31,76 \pm 2,37$ %) ($P < 0,05$). Введение комбинации кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл способствовало усилению пролиферативной активности клеток. Отмечено накопление последних в S-фазе и снижение их числа в G_0/G_1 -фазах клеточного цикла (таблица 2).

В ходе исследования количества стволовых клеток в костном мозге и периферической

крови мышей линии Balb/C получены результаты, представленные в таблице 3. Установлено, что длительные физические нагрузки не оказывают влияние на изменение числа клеток с CD117+. Показано, что кандесартан в дозе 3 мг/кг приводит к увеличению количества стволовых клеток как в костном мозге, так и в крови по сравнению с таковыми показателями контрольных групп животных ($P < 0,05$). Кандесартан в дозе 1,5 мг/кг не изменяет процент клеток с CD117+ в костном мозге и в периферической крови мышей.

Совместное использование кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 50 мг/кг после физических нагрузок привело к значительному увеличению числа стволовых клеток в костном мозге и в крови мышей по сравнению с контрольными группами 1 и 2, а также группой животных, которым вводили кандесартан в концентрации 1,5 мг/кг. Наибольшее увеличение исследуемого показателя было у мышей, получавших кандесартан циклосетил в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 50 мг/кг (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты анализа количества стволовых клеток в костном мозге и периферической крови мышей линии Balb/C после физических нагрузок и введения кандесартана циклосетила и ресвератрола

№	Группа	Количество клеток CD117+ в костном мозге, %	Количество клеток CD117+ в периферической крови, %
1	Контроль 1 (интактный)	$11,63 \pm 0,55$	$6,34 \pm 1,37$
2	Контроль 2 (плавание)	$12,41 \pm 0,94$	$7,93 \pm 0,99$
3	Канд. 3 мг/кг	$17,47 \pm 1,70$	$14,74 \pm 1,16$
4	Канд. 1,5 мг/кг	$11,03 \pm 0,80$	$9,43 \pm 1,28$
5	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг	$19,08 \pm 1,74$	$17,40 \pm 2,13$
6	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 30 мг/кг	$19,32 \pm 2,12$	$19,60 \pm 2,80$
7	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг	$26,98 \pm 1,29$	$25,55 \pm 5,14$
		$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{1-7} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-7} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,05$ $P_{4-7} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{1-7} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,05$ $P_{4-7} < 0,05$

Результаты анализа влияния длительных физических нагрузок (группы 3–8) и последующего введения мышам линии Balb/C кандесартана циклосетила и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на молекулярно-биологические параметры представлены

в таблице 4. Установлено, что чрезмерные физические упражнения приводят к увеличению количества клеток с признаками апоптоза и микроядрами. Также наблюдается снижение пролиферативной способности клеток, что проявляется накоплением последних в G_0/G_1 .

фазах клеточного цикла. При совместном введении мышам исследуемых субстанций происходит достоверное снижение числа клеток с повреждениями ДНК по сравнению с контрольной группой 2 животных, которым не вводили изучаемые вещества. Кандесартан циклксетил в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе

10 мг/кг снижают количество клеток с признаками апоптоза и микроядрами по сравнению с таковыми показателями у групп мышей, получавших монопрепарат кандесартан в дозах 3 мг/кг или 1,5 мг/кг ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что микроядра в данном случае имеют апоптотическую природу происхождения.

Таблица 4 — Результаты исследования молекулярно-биологических показателей периферической крови мышей линии Valb/C после физических нагрузок и введения кандесартана циклксетила и ресвератрола

№	Группа	Апоптоз, %	G ₀ /G ₁ , %	S, %	G ₂ /M, %	Микроядра, %
1	Контроль 0 (до эксперимента)	0,96 ± 0,22	66,28 ± 2,08	24,95 ± 1,21	8,77 ± 2,44	0,35 ± 0,02
2	Контроль 1 (интактный)	2,29 ± 0,52	59,39 ± 1,79	31,09 ± 2,44	9,52 ± 1,66	0,62 ± 0,10
3	Контроль 2 (плавание)	7,17 ± 0,57	77,21 ± 1,15	15,86 ± 1,54	6,93 ± 1,52	3,01 ± 0,18
4	Канд. 3 мг/кг	5,39 ± 0,40	70,35 ± 2,41	23,29 ± 1,89	6,36 ± 1,01	2,45 ± 0,19
5	Канд. 1,5 мг/кг	6,03 ± 0,47	68,43 ± 1,25	23,84 ± 1,35	7,72 ± 1,42	2,64 ± 0,19
6	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг	3,26 ± 0,35	62,74 ± 3,20	28,46 ± 1,84	10,56 ± 2,82	1,39 ± 0,17
7	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 30 мг/кг	4,38 ± 0,47	69,64 ± 2,36	20,84 ± 1,99	9,52 ± 2,30	1,78 ± 0,29
8	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг	4,56 ± 0,35	69,32 ± 2,47	25,08 ± 2,04	5,60 ± 1,88	2,11 ± 0,17
		P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05 P ₁₋₆ < 0,05 P ₁₋₇ < 0,05 P ₁₋₈ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05 P ₄₋₆ < 0,05 P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₈ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05		P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05 P ₁₋₆ < 0,05 P ₁₋₇ < 0,05 P ₁₋₈ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₆ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05 P ₄₋₆ < 0,05 P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₈ < 0,05

При совместном использовании кандесартана циклксетила в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 10 мг/кг снижается количество клеток в G₀/G₁-фазах клеточного цикла по сравнению с контролем 2 ($P < 0,05$), причем данные соответствуют таковым интактной группы. Выявлено значительное увеличение процента клеток в S-фазе клеточного цикла во всех группах мышей, получавших изучаемые субстанции (кроме тех, которым давали кандесартан циклксетил в дозе

1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 30 мг/кг) по сравнению с животными, которые подвергались физическим нагрузкам без дальнейшего введения веществ.

При исследовании острой токсичности кандесартана циклксетила и ресвератрола было выявлено, что действие выбранных субстанций в комбинации соответствует действию веществ IV класса токсичности. Таким образом, установлено, что изучаемый комплекс субстанций является малотоксичным и безопасным (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты исследования острой токсичности кандесартана циклксетила и ресвератрола

Группа	m тела	m сердца	ОКМ	m селез.	ОКМ	m почек	ОКМ	m легких	ОКМ	m печени	ОКМ	m мозга	ОКМ
Контр ♂	34,80 ± 0,76	0,19 ± 0,01	5,42 ± 0,25	0,12 ± 0,01	3,45 ± 0,28	0,60 ± 0,02	17,11 ± 0,36	0,25 ± 0,01	7,08 ± 0,22	2,00 ± 0,04	57,58 ± 1,76	0,54 ± 0,01	15,54 ± 0,35
Канд. и ресв. (♂)	31,77 ± 0,99	0,15 ± 0,01	4,84 ± 0,21	0,11 ± 0,01	3,52 ± 0,23	0,49 ± 0,02	15,47 ± 0,46	0,22 ± 0,01	6,91 ± 0,44	1,97 ± 0,08	62,01 ± 0,73	0,55 ± 0,05	17,22 ± 0,86
Контр ♀	29,04 ± 0,59	0,14 ± 0,01	4,96 ± 0,24	0,15 ± 0,01	5,18 ± 0,36	0,36 ± 0,03	12,22 ± 0,73	0,22 ± 0,02	7,74 ± 0,63	1,58 ± 0,04	54,52 ± 0,55	0,45 ± 0,04	15,36 ± 1,02
Канд. и ресв. (♀)	29,23 ± 0,80	0,15 ± 0,01	5,16 ± 0,26	0,14 ± 0,01	4,74 ± 0,28	0,39 ± 0,01	13,24 ± 0,40	0,23 ± 0,02	7,98 ± 0,78	1,62 ± 0,03	55,63 ± 0,84	0,52 ± 0,02	17,82 ± 0,73

Заключение

Установлено, что совместное использование кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл увеличивает количество стволовых клеток CD117+ *in vitro*. Комбинация кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозах 10 мкг/мл и 50 мкг/мл снижает число апоптотических клеток. Сочетанное применение кандесартана и ресвератрола также оказывает влияние на пролиферативные процессы, протекающие в культуре клеток. Установлено, что выбранные субстанции в различных дозировках и комбинациях увеличивают число клеток с CD117+ в костном мозге и периферической крови мышей линии Valb/C. Выявлено, что изнурительные физические нагрузки ведут к угнетению процессов пролиферации и накоплению клеток с повреждениями ДНК в крови животных. Введение кандесартана цилексетила и ресвератрола восстанавливает исследуемые параметры, что свидетельствует о протекторных свойствах выбранных субстанций. Также показано, что комбинация кандесартана цилексетила и ресвератрола является малотоксичной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Литвинчук, С. Глобальное бремя артериальной гипертензии. Мировая статистика / С. Литвинчук // *Medicine Review*. — 2009. — № 4. — С. 6–11.

2. Finegold, J. A. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistic from World Health Organization and United Nationals / J. A. Finegold, P. Asaria, D. P. Francis // *Int J Cardiol*. — 2013. — Vol. 168, № 2. — P. 934–945.

3. Newcomer, J. W. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk / J. W. Newcomer // *J. Clinical Psychiatry*. — 2007. — Vol. 68, № 4. — P. 8–13.

4. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease / T. Watanabe [et al.] // *Sensors*. — 2012. — Vol. 12, № 4. — P. 4974–4985.

5. Nickens, M. A. Cardiovascular disease in pregnancy / M. A. Nickens, R. C. Long, S. A. Geraci // *South Med J*. — 2013. — Vol. 106, № 11. — P. 624–630.

6. 19 апреля — День профилактики болезней сердца [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: www.28gp.by/index.php?page=edz12_hd. — Дата доступа: 26.01.2013.

7. 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.

8. 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.

9. Ресвератрол — ресвератрол для сердца [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol_dlja_serdca/0-17. — Дата доступа: 16.10.2012.

10. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jang [et al.] // *Science*. — 1997. — Vol. 275, № 5297. — P. 218–220.

11. 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.

12. Wu, J. M. Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues / J. M. Wu, Tze-chen Hsieh, Z. Wang // *Am J Cardiovasc Dis*. — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 38–47.

Поступила 10.11.2014

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2 : 355.233/.237

**ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ**

С. А. Анашкина

Гомельский государственный медицинский университет

Современный облик Вооруженных Сил требует изменения структуры медицинской службы. Штат медицинского пункта воинской части должен включать не менее четырех работников с медицинским образованием, руководить медицинским пунктом должен офицер медицинской службы. Отсутствие лазаретов делает невозможным лечение острых заболеваний на ранних стадиях и приведет к нарушениям эпидемического благополучия.

Ключевые слова: медицинская служба, лазарет, заболеваемость, медицинский персонал.

WAYS TO IMPROVE MEDICAL PROVISION FOR NATIONAL SERVICEMEN

S. A. Anashkina

Gomel State Medical University

The modern image of the Armed Forces demands a change in the structure of the medical service. The staff of a medical station of a military unit must include at least four medical specialists; and the medical station must be managed by an officer of the medical service. The lack of infirmaries makes it impossible to treat for acute illnesses at the early stages and will lead to poor epidemic well-being.

Key words: medical service, infirmary, sickness rate, medical personnel.

Формирование нового облика Вооруженных Сил страны в соответствии с характеристиками современных вооруженных конфликтов требует изменения структуры военно-медицинских частей, подразделений и военно-медицинской службы в целом. Развитие лечебно-эвакуационного обеспечения в мирное время идет в направлении сближения военно-медицинских подразделений и частей с учреждениями здравоохранения в целях обеспечения оказания специализированной помощи всем категориям военнослужащих. Тенденция развития современных вооруженных конфликтов по сценарию «мятежевойны» с последующим применением воинских формирований для урегулирования спорных вопросов и территориального передела подтверждена в последнее время на примере Украины [1]. В этих условиях в вооруженный конфликт вовлечено до 90 % территории государства, создавая тем самым сложнейшие условия для функционирования системы здравоохранения, управления ею и постоянную угрозу агрессии незаконных военизированных формирований против учреждений здравоохранения. Организационно-штатная структура медицинской службы должна обеспечивать выполнение основных задач, решаемых в мирное время, и иметь экономическую и организаторскую поддержку со стороны учреждений здравоохранения республики. В связи с оптимизацией структуры военно-медицинских подразделений и организаций значительная часть лечебно-профилактической деятельности возлагается на государственные учреждения здравоохранения, что потребует внесения изменений и дополнений в нормативные документы Министерства здравоохранения и Министерства обороны Республики Беларусь. В настоящее время подходы к лечению ряда острых заболеваний у военнослужащих срочной службы и их медицинской реабилитации отличаются от таковых в гражданском здравоохранении. Соответственно, потребуются дополнения протоколов лечения ряда заболеваний, а также некоторое увеличение финансирования лечебных учреждениях государственной системы здравоохранения из расчета на одну больничную койку.

В целом организационно-штатная структура военно-медицинских подразделений воинских частей должна соответствовать объему решаемых задач.

Основные задачи медицинской службы в мирное время утверждены и введены в действие нормативно-правовыми актами Министерства обороны [2]. Перечень основных мероприятий включает задачи, выполняемые ежедневно и периодически возникающие, связанные с обеспечением боевой подготовки войск и других мероприятий. К основным мероприятиям повседневной жизнедеятельности медицинской службы относятся:

- поддержание боевой и мобилизационной готовности;
- планирование деятельности медицинской службы;
- медицинский учет и отчетность;
- медицинское обеспечение боевой подготовки подразделений части;
- организация и проведение амбулаторного и стационарного лечения военнослужащих;
- выполнение постоянного медицинского наблюдения за состоянием здоровья, выявление факторов, способствующих повышению заболеваемости военнослужащих;
- осуществление медицинского контроля за условиями жизнедеятельности и труда военнослужащих, выполнением санитарно-гигиенических и противоэпидемических требований;
- организация обеспечения медицинским имуществом и техникой;
- проведение мероприятий по укреплению здоровья, пропаганде здорового образа жизни.

К дополнительным мероприятиям, необходимость проведения которых возникает в различные периоды жизнедеятельности медицинской службы, относятся:

- медицинское обеспечение учений, спортивных и других мероприятий;
- обеспечение приема молодого пополнения в части;
- организация и проведение крупных лечебно-профилактических мероприятий (диспансеризация, углубленное медицинское обследование, плановая и внеплановая иммунизация).

Обеспечение выполнения перечисленных ежедневных мероприятий требует осуществления дежурств среднего медицинского персонала в дневное время длительностью не менее 12 часов. При расчете суммированного рабочего времени в течение месяца — в среднем 168 часов, с учетом выполнения обязанностей в выходные и праздничные дни становится необходимым введение 3-х ставок среднего медицинского персонала медицинского пункта.

В то же время Инструкция о порядке медицинского обеспечения Вооруженных Сил и транспортных войск Республики Беларусь, общевойсковые уставы и другие нормативные документы наделяют медицинских работников воинских подразделений рядом других обязанностей, связанных с нахождением вне расположения воинской части, на объектах боевой подготовки, по обеспечению занятий боевой подготовки, проведению занятий по военно-медицинской подготовке, предусматривающих выполнение служебных обязанностей круглосуточно. Средний медицинский персонал подразделений будет выполнять специальные обязанности непосредственно в подразделении, направленные на сохранение и укрепление здоровья военнослужащих, предупреждение травматизма.

Выполнение периодически возникающих вопросов медицинского обеспечения, таких как консультации военнослужащих срочной службы у врачей-специалистов, проведение занятий с медицинским персоналом воинских подразделений, проведение диспансеризации, участие в мероприятиях мобилизационной подготовки, ведение медицинского планирования, учета и отчетности требует выделение ставки медицинского работника с высшим образованием (офицер медицинской службы). Учебные планы подготовки врачей предусматривают изучение общенаучных и специальных медицинских дисциплин, формирующих практические умения и навыки, подкрепленные теоретическими знаниями.

Требования законодательства страны, сложность и значительность мероприятий организации медицинского обеспечения военнослужащих делают необходимым руководство медицинской службой части (медицинским пунктом) специалистом с высшим медицинским образованием.

Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» гарантирует оказание медицинской помощи всем гражданам страны в государственных организациях здравоохранения, в том числе ведомственных [3]. Выделяют первичную медицинскую помощь и специализированную. Первичная медицинская помощь — основной вид оказания медицинской помощи при наличии у пациента наиболее распространенных заболеваний, в том числе травм, отравлений и других неотложных состояний, включающий также проведение иных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациента. Современная тенденция организации здравоохранения в нашей стране предусматривает приближение врачебной помощи к населению, для чего широкое распространение получают врачебные амбулатории в сельской местности и кабинеты амбулаторного приема, помощники врача в городах.

В соответствии с Законом «О здравоохранении» медицинская помощь в амбулаторных условиях оказывается в случае, если пациенту не требуется постоянное круглосуточное медицинское наблюдение, а в стационарных — если ему необходимо постоянное круглосуточное медицинское наблюдение и интенсивное лечение. Функционирование дневных стационаров на поликлиническом уровне значительно снижает нагрузку на стационары в случаях нуждаемости пациентов в курсовом лечении без постоянного круглосуточного медицинского наблюдения. Тем самым снижаются финансовые и материальные затраты здравоохранения на обеспечение стационарной помощи населению.

В условиях реформирования медицинской службы Вооруженных Сил и совершенствования медицинского обеспечения боевой подго-

товки и жизнедеятельности войск рядом авторов разработаны варианты изменения штатов медицинской службы воинских частей и военно-медицинских подразделений [4, 5]. Так, исследуя проблему обоснованности наличия лазарета в составе медицинского пункта, авторы предлагают исключить его в частях с общей численностью до 500 военнослужащих [4].

При анализе данных Министерства здравоохранения Республики Беларусь по заболеваемости населения становится очевидным ее рост по классам болезней органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки, инфекционных и паразитарных болезней. Особое внимание у военных врачей к болезням класса инфекционных и паразитарных, в частности, гриппу и острым респираторным инфекциям верхних дыхательных путей (ОРИВДП); класса болезней органов дыхания — пневмонии и бронхиту. Самые распространенные заболевания — грипп и ОРИВДП в соответствии с общепринятыми стандартами лечатся в амбулаторных условиях и только в случаях тяжелого или осложненного сопутствующей патологией течения — в стационаре. Военнослужащие срочной службы, проживающие в расположении казармы, заболевшие простудными заболеваниями, являются эпидемиологически опасными для окружающих. В соответствии с требованиями военной эпидемиологии они подлежат немедленной изоляции от остального коллектива во избежание массового заражения военнослужащих. В случае одновременного выявления 3–5 заболевших проводится эпидемиологическое расследование, издается приказ по части о введении плана эпидемиологических мероприятий и включении в воинской части ограничительного режима. При отсутствии лазарета все заболевшие останутся в казарме и продолжат контактировать с военнослужащими подразделения, так как, в соответствии с протоколами и рекомендациями Министерства здравоохранения, больные с диагнозом ОРИВДП или грипп находятся на амбулаторном лечении. Открывать изолятор по эпидемиологическим показаниям в части с малым количеством заболевших не рационально. В данном случае ухудшается эпидемическое состояние части, создаются условия для распространения инфекционного заболевания среди военнослужащих (высокая скученность проживающих в казарме, постоянный тесный контакт, невыполнение противоэпидемических мероприятий в полном объеме). Выполнение этих мероприятий контролируется организациями, осуществляющими надзор за санитарным благополучием и за соблюдением законности в Вооруженных Силах (прокуратура и государственная санитарно-эпидемиологическая служба). Учитывая сведения о заболеваемости населения

республики инфекциями гриппа и ОРВИДП, несложно подсчитать, что в воинской части общей численностью 500 человек количество заболевших этими инфекциями составит 187 (37,4 %) случаев, а заболеваниями органов дыхания — 133 (26,6 %) случая. Следовательно, самыми распространенными заболеваниями (грипп, простудные и острые заболевания органов дыхания) переболеет 64 % военнослужащих части.

Во всех воинских частях Вооруженных Сил Республики Беларусь понятие «заболеваемость» тесно связано с понятием «готовность части к выполнению задач по предназначению», а в военное время — «боеготовность». В случае повышения в воинских частях режимов боевой готовности военнослужащие, находящиеся на лечении в лазарете медицинского пункта, подвергаются медицинской сортировке по признаку сохранения или временной утраты способности выполнять свои обязанности по предназначению (боеготовности). В ходе сортировки пациенты, находящиеся в стадии выздоровления, легкого течения острого заболевания с незначительными изменениями функции систем организма, в течение периода медицинской реабилитации признаются способными выполнять свои служебные обязанности и выписываются в подразделение под наблюдение штатного медицинского персонала. Пациенты с острыми заболеваниями, сопровождающимися выраженными изменениями функции систем организма, подлежат переводу для дальнейшего лечения в лазареты других воинских частей или лечебно-профилактические учреждения Министерства здравоохранения, располагающиеся в непосредственной близости от воинской части. В случае лечения всех заболевших вне пределов части возрастает отрыв военнослужащих от участия в мероприятиях боевой подготовки, не выполняется должным образом один из основных принципов системы лечебно-эвакуационного обеспечения. В военное время этот принцип предполагает лечение раненых и больных в войсковом районе, то есть поддержание тесных связей пациента с сослуживцами, его готовности продолжить по выздоровлению выполнение своих обязанностей, сохранение морального и боевого духа у военнослужащих. В мирное время лечение в лазарете части обеспечивает возможность продолжения обучения военнослужащего его специальности путем самостоятельной подготовки, командир подразделения может контролировать ход этого процесса, сослуживцы поддерживают в нем чувство участия в жизни воинского коллектива, сохраняется стремление военнослужащего продолжать военную службу по выздоровлению. В лечебном учреждении Министерства здравоохранения большую часть времени во-

еннослужащие предоставлены сами себе, они активно контактируют с пациентами, зачастую имеющими убеждения и морально-нравственные установки достаточно невысокого уровня, поддерживающими желание нарушать требования воинских уставов. В целом процесс подготовки и воспитания военнослужащих прерывается, что снижает мотивацию продолжать военную службу. В то же время невозможно выписать пациента из лечебного учреждения в нарушение протоколов и планов лечения в связи с введением высших степеней боевой готовности в части. В отличие от лазаретов больницы подчинены другому ведомству и не имеют оснований для нарушения планов лечения, так как несут ответственность за исход заболевания у своих пациентов, не руководствуясь задачами поддержания высокой боевой готовности и способности выполнить задачи по предназначению. При этом возникает проблема быстрого возвращения из лечебных учреждений военнослужащих, сохранивших боеготовность, что, в свою очередь, оказывает серьезное влияние на боеготовность всей части (только простудными и другими острыми заболеваниями легких переболеет 64 % личного состава). Возникает логическая связь между структурой медицинского пункта, наличием в нем лазарета и состоянием национальной безопасности Республики Беларусь в военной сфере.

Второй значимой проблемой выполнения лечебно-профилактических мероприятий у военнослужащих срочной службы является согласование сроков стационарного лечения по ряду заболеваний с лечебными учреждениями системы здравоохранения республики. По данным Министерства здравоохранения, средняя длительность лечения взрослого населения в стационаре по поводу острой пневмонии составляет 13,1 дня. После этого пациент переводится на амбулаторное лечение на весь период медицинской реабилитации и является временно нетрудоспособным. В условиях поликлиники он проходит восстановительное лечение в виде физиотерапевтических процедур, медикаментозного способа повышения иммунологической активности организма, дома поддерживает условия режима повышенного питания и повышенного температурного режима в помещении. Военнослужащие срочной службы, страдающие этим серьезным воспалительным заболеванием, в настоящее время проходят период лечения и раннюю реабилитацию в условиях стационара в медицинских ротах или госпиталях общей продолжительностью 30 суток. После этого они направляются в лазарет части на реабилитацию под динамическое наблюдение врачей еще на 15 суток. Многолетний опыт подтверждает обоснованность лече-

ния и реабилитации пневмоний у военнослужащих срочной службы подобным образом. В течение 45 суток от начала заболевания система органов дыхания у большинства заболевших восстанавливает свою функцию, иммунная система в состоянии компенсировать влияние на организм других неблагоприятных физических факторов окружающей среды или воздействие других инфекционных агентов. В дальнейшем в течение длительного периода перенесшие пневмонию находятся под динамическим наблюдением врача части. В условиях отсутствия в части лазарета военнослужащие возвращаются из лечебных учреждений после перенесенной пневмонии без реабилитации. Возникает непонимание по вопросу проведения реабилитационных мероприятий, отказ от которых у военнослужащих срочной службы, с учетом особенностей военной службы, чреват затяжным течением восстановительного периода или развитием осложнений.

Особенностью оказания медицинской помощи военнослужащим в амбулаторных условиях является отсутствие возможности полного освобождения от службы. В соответствии с Уставом внутренней службы, Инструкцией о порядке медицинского обеспечения Вооруженных Сил и транспортных войск Республики Беларусь медицинский работник в ходе амбулаторного приема устанавливает диагноз военнослужащему, назначает лечение и делает заключение в книге записи больных подразделения о нуждаемости в освобождении от исполнения служебных обязанностей на 3–5 суток. Это значит, что военнослужащий в течение указанного времени не должен привлекаться к занятиям по боевой подготовке или другим работам, не должен направляться в командировки, нести службу в наряде или карауле. Такое решение не освобождает его от утренней зарядки (по усмотрению командира), общих построений личного состава и участия в собраниях и других массовых мероприятиях. Заключение медицинского работника утверждается командиром подразделения или старшиной, но может и отклоняться, исходя из важности предстоящих мероприятий.

Военнослужащие с катаральными проявлениями простудных заболеваний, субфебрильной температурой, другими острыми заболеваниями легкой и средней степени течения, без осложнений не подлежат поступлению на стационарное лечение в лечебные учреждения Министерства здравоохранения на основании клинических протоколов или методов оказания медицинской помощи, а остаются в подразделениях воинской части. Тем самым создаются предпосылки для распространения за-

разных заболеваний среди личного состава, утяжеляется течение заболевания, удлиняются сроки лечения и возрастают финансовые затраты на лечение одного заболевшего. Избежать этого можно при наличии в штате медицинского пункта части лазарета с возможностью стационарного лечения военнослужащих срочной службы с острыми заболеваниями или обострениями хронических в легкой степени течения, не требующих интенсивного лечения и диагностических манипуляций. Другой путь предусматривает внесение изменений в нормативные документы Министерства обороны и Министерства здравоохранения, предусматривающие раннее направление на стационарное лечение военнослужащих срочной службы в лечебные учреждения Министерства здравоохранения и нахождение их там в течение всего периода медицинской реабилитации, что повлечет увеличение финансовых и материальных затрат из расчета на одну койку в стационаре.

Заключение

Штат медицинского пункта воинской части должен включать не менее четырех работников с медицинским образованием, руководить медицинским пунктом должен офицер медицинской службы. При наличии лазарета и осуществлении круглосуточного наблюдения за пациентами количество среднего медицинского персонала должно увеличиваться. Отсутствие лазаретов в большинстве частей делает невозможным результативное лечение острых заболеваний на ранних стадиях и приведет к нарушениям эпидемического благополучия и повышению заболеваемости среди военнослужащих срочной службы. Лечение военнослужащих в учреждениях здравоохранения требуют увеличения финансирования из расчета на одну больничную койку. В связи с этим необходимо определить возможные места для медицинской реабилитации военнослужащих срочной службы и внести изменения в протоколы оказания медицинской помощи и лечения ряда заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жадобин, Ю. В. Армия белорусского народа / Ю. В. Жадобин // Армия — 2013. — № 1. — С. 2–13.
2. Инструкция о порядке медицинского обеспечения Вооруженных Сил и транспортных войск Республики Беларусь // Приказ Министерства обороны Республики Беларусь от 15.03.2004 № 10 с изм. и доп. — Минск, 2004. — 336 с.
3. Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» от 20 июня 2008 г. № 363-З.
4. Евхута, Д. В. О повышении эффективности деятельности медицинской службы Вооруженных Сил и оптимизации организационно-штатной структуры военных медицинских организаций и подразделений / В. Б. Лишаков, А. Л. Стринкевич, Д. В. Евхута // Военная медицина. — 2014. — № 1. — С. 2–7.
5. Евхута, Д. В. О совершенствовании структуры медицинской службы Вооруженных Сил / В. Б. Лишаков, Д. В. Евхута // Военная медицина. — 2013. — № 2. — С. 2–7.

УДК 613,98

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л. П. Мамчиц

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценка состояния здоровья и качества жизни (КЖ) людей пожилого и старческого возраста, проживающих в Гомельском регионе.

Материалы и методы. Анкетирование, исследование качества жизни с помощью опросника «SF-36 Health Status Survey», статистические методы.

Результаты. Показатели КЖ лиц пожилого и старческого возраста статистически значимо снижены по всем шкалам опросника «SF-36» за исключением шкалы социального функционирования. Доля респондентов с хроническими заболеваниями составила 85,6 %, из них 25,8 % имели одну хроническую болезнь, в остальных случаях — сочетанную патологию. У лиц с хронической патологией были более низкие показатели КЖ по двум шкалам: общее здоровье и физическая активность. Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем болезненности ($r = 0,3$, $p < 0,05$) среди лиц пожилого и старческого возраста.

Заключение. Уровень качества жизни лиц пожилого и старческого возраста находится в прямой зависимости от их состояния здоровья, в первую очередь, наличия хронической патологии и уровня полиморбидности, поэтому в пожилом возрасте важным является адекватное лечение хронических заболеваний, своевременная профилактика их обострений, комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на предотвращение инвалидизации.

Ключевые слова: качество жизни, лица пожилого и старческого возраста, состояние здоровья, хроническая патология, медико-социальная помощь.

HEALTH STATE AND QUALITY OF LIFE IN ELDERLY AND OLD PEOPLE

L. P. Mamchyts

Gomel State Medical University

Objective: to assess the state of health and quality of life (QOL) of elderly and old people living in Gomel region.

Material and methods. Questionnaire, a survey study of the quality of life using the questionnaire «SF-36 Health Status Survey», statistical methods.

Results. The QOL indices of elderly and old people are significantly reduced by all the scales of the questionnaire «SF-36» except for the scale of social functioning. The respondents with chronic diseases made up 85.6 %, of them 25.8 % had one chronic illness, in other cases - combined pathology. The individuals with chronic illnesses had lower QOL indices by two scales: general health and physical activity. A direct correlation between the age and level of sickness ($r = 0.3$, $p < 0.05$) among elderly and old people.

Conclusion. The quality of life of elderly and old people is dependent on their state of health, in the first place, the presence of chronic disease and the level of polymorbidity so in the old age adequate treatment for chronic diseases, timely prevention of exacerbations, complex rehabilitation measures aimed at prevention of disability are very important.

Key words: quality of life, elderly and old people, health state, chronic pathology, medical and social assistance.

Введение

Во многих странах мира в настоящее время наблюдается повышение научного интереса к исследованию проблем людей пожилого и старческого возраста [1].

Старение населения сегодня затрагивает все страны мира. По прогнозам ООН, к 2025 г. общее число жителей в возрасте 60 лет и старше достигнет более 1,1 млрд. чел. Самыми быстрыми темпами будет расти число лиц в возрасте 80 лет и старше: с 13 млн. человек в 1950 году до 137 млн. человек к 2025 г. [2]. При этом европейский регион прочно занял место старейшего на планете, так как именно в нем находятся 18 из 20 стран мира с наибольшей долей лиц пожилого и старческого возраста [3]. Старение и болезни — понятия труднораз-

делимые во врачебной практике, главным образом, в связи с сочетанием старения с патологией внутренних органов. Поэтому ключевыми и основополагающими проблемами старшего поколения следует признать как медицинский, так и социальный аспект [4].

В Республике Беларусь, по прогнозным оценкам к 2020 г. доля населения пенсионного возраста достигнет 28 % [5].

Новый здоровьесберегающий подход в медицине позволяет оценивать здоровье не со среднестатистической точки зрения, а с индивидуально-групповой. Изучение КЖ является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья как населения в целом, так и отдельных соци-

альных групп. Метод позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека: его физического, психологического и социального функционирования [6, 7, 8, 9].

Цель

Оценка состояния здоровья и качества жизни людей пожилого и старческого возраста, проживающих в Гомельском регионе.

Материал и методы исследования

В сентябре 2013 – феврале 2014 гг. проведено социологическое исследование по изучению образа и качества жизни лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в Гомельском регионе. В исследовании приняли участие 120 человек в возрасте 60 и более лет, включенных в анкетирование случайным спо-

собом. Сбор данных проводился методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов. После разъяснения целей и задач исследования опросник «SF-36» и специальная анкета заполнялись респондентом самостоятельно или проводилось интервьюирование специально обученным человеком. Из исследования исключены пациенты, не понимающие целей исследования и также те, тяжесть состояния которых не позволяла провести исследование. Выборка была сформирована после исключения анкет, не содержащих сведений о поле, возрасте. Структура выборки характеризовалась распределением респондентов по полу, возрасту, образованию, трудовой занятости, семейному статусу, материальным и жилищным условиям (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение выборки лиц пожилого и старческого возраста

Характеристика	Количество человек	Процент объема от выборки (%)
Пол		
Мужчины	45	37,5
Женщины	75	62,5
Возраст		
От 60 до 74 лет	67	55,8
От 75 до 89 лет	45	37,5
От 90 и старше	8	6,7
Образование		
Высшее	34	28,3
Среднее специальное	28	23,3
Среднее	31	25,8
Неоконченное среднее	27	22,6
Семейный статус		
Состоят в браке	66	55,0
Не состоят в браке	54	45,0
Трудовая занятость		
Работающие пенсионеры	24	20,0
Неработающие пенсионеры	99	80,0
Уровень доходов		
Выше прожиточного минимума в 3 и более раз	19	10,3
Выше прожиточного минимума в 2 раза	66	55,0
Соответствует прожиточному минимуму	28	23,3
Ниже прожиточного минимума	6	5,0
Жилищно-бытовые условия		
Отдельная квартира	72	60,0
Частный дом	48	40,0

Исследование проводилось в 2 этапа. Изучение качества жизни выполнялось в соответствии с общими принципами социологических исследований. На первом этапе с помощью специально разработанной анкеты изучалась информация об условиях и образе жизни опрошенных. Анкета состояла из нескольких блоков и включала демографические характеристики (пол, возраст, занятость, образование, семейный статус), вопросы, дающие информацию об уровне доходов, условиях жизни и час-

тоте обращаемости за медицинской помощью, о социально-психологических особенностях личности респондентов; состоянии здоровья и наличии хронической патологии. На втором этапе изучалось качество жизни лиц старше 60 лет с помощью опросника «SF-36 Health Status Survey». Он относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ), широко распространен в США и других странах мира. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: 1) физическое функционирование (PF); 2) ролевое (фи-

зическое функционирование (RP); 3) боль (BP); 4) общее здоровье (GH); 5) жизнеспособность (VT); 6) социальное функционирование (SF); 7) эмоциональное функционирование (RE); 8) психологическое здоровье (MH). Все шкалы объединены в 2 суммарных измерения: физический компонент здоровья (1–4 шкалы) и психический (5–8 шкалы). Результаты представлены в виде оценок в баллах в пределах от 0 до 100 [9].

Сравнение средних величин в группах, различающихся по полу, возрасту, образованию и другим параметрам, осуществляли методами непараметрической статистики, так как

распределение в сравниваемых группах не было нормальным, генеральные дисперсии в них отличались по критерию Фишера. Для сравнения несвязанных выборок использовали тест Манн-Уитни. Различие между средними значениями считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средние значения показателей КЖ лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в разных регионах Беларуси, для 8 шкал опросника «SF-36» колебались от 44,7 (шкала общего здоровья — GH) до 71,5 (шкала социального функционирования — SF) (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели качества жизни лиц пожилого и старческого возраста.

Показатели (средние ±SD)	PF	RP	BP	GH	PH	VT	SF	RE	MH	MH
Лица пожилого и старческого возраста (n=120)	53,1±27,5	47,4±33,6	59,6±31,2	44,7±28,5	37,8±9,1	49,8±26,6	71,5±27,3	59,4±29,3	60,0±28,2	45,8±10,0
Стандартизованные показатели	84,5±23,3	80,9±34,0	75,2±23,7	71,9±20,3	50,0±10,0	60,9±20,9	83,3±22,7	81,3±33,0	74,7±18,1	50,0±10,0

Показатели КЖ по всем шкалам опросника ниже для пожилых лиц, за исключением шкалы социального функционирования в сравнении с показателями качества жизни практически здоровых лиц. Различия в показателях статистически значимы ($p < 0,05$). Самые низкие показатели КЖ лиц старше 60 лет отмечены по шкале общего здоровья (44,7). Наиболее существенные отличия в показателях, характеризующих физический компонент здоровья. Низкие показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием,

свидетельствуют о том, что повседневная деятельность в значительной мере ограничена физическим состоянием человека. Снижение показателей КЖ в этих возрастных группах населения совпадает с данными о качестве жизни населения других стран [6]. При этом показатели психологического компонента здоровья снижены в меньшей степени, чем физического. Параметры качества жизни у мужчин выше, чем у женщин, статистически значимы различия в показателях КЖ по физическому компоненту PF (рисунок 1).

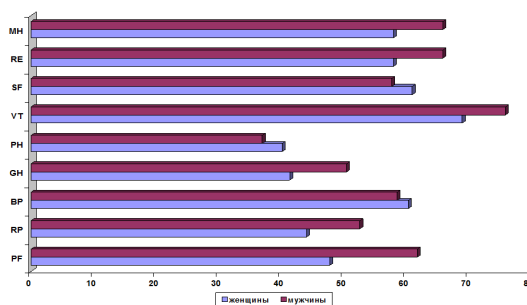


Рисунок 1 — Средние значения показателей качества жизни мужчин и женщин пожилого и старческого возраста

Полученные данные согласуются с данными сравнительных исследований КЖ у мужчин и женщин, выполненных в разных странах [6].

Возрастная динамика показателей качества жизни совпадает с общими закономерностями

изменения КЖ с возрастом. Характерно снижение показателей КЖ, связанных с физическим функционированием. Интегральный показатель психического здоровья существенно не снижается с возрастом (таблица 3).

Таблица 3 — Средние значения показателей качества жизни людей пожилого, старческого возраста и долгожителей

Показатели (средние ± SD)	PF	RP	BP	GH	PH	VT	SF	RE	MH	MH
60–74 года, n = 67	62,9 ±23,7	51,9 ±38,0	61,2 ±26,8	47,0 ±18,6	40,5 ±8,6	52,4 ±18,8	74,5 ±24,1	61,6 ±39,0	62,1 ±16,9	46,1 ±9,8
75–89 лет, n = 45	38,3 ±22,5	38,4 ±38,2	59,0 ±22,3	42,4 ±15,9	34,3 ±8,8	51,0 ±16,3	69,4 ±19,5	58,5 ±40,3	60,4 ±17,7	47,7 ±8,9
90 и старше, n = 8	32,1 ±24,3	38,6 ±37,6	51,6 ±12,7	43,7 ±19,6	33,1 ±6,5	37,8 ±18,6	59,3 ±37,7	42,8 ±46,0	58,1 ±24,3	40,6 ±11,8

Многие пожилые люди, переходя от активной трудовой деятельности к пенсионному образу жизни, сталкиваются с различными новыми для них социальными и психологическими проблемами, обусловленными как их индивидуальными, личностными особенностями, так и спецификой их ближайшего социального окружения. Показатели качества жизни по всем шкалам опросника выше у работающих пенсионеров. Статистически значимы различия показателей по шкалам физического компонента здоровья, интегрированный показатель физического здоровья у работающих пенсионеров 44,3, у неработающих — 35,2 ($p < 0,05$). Интегральный показатель психологического здоровья практически одинаков в обеих группах (45,4 и 47,7 соответственно) (рисунок 2).

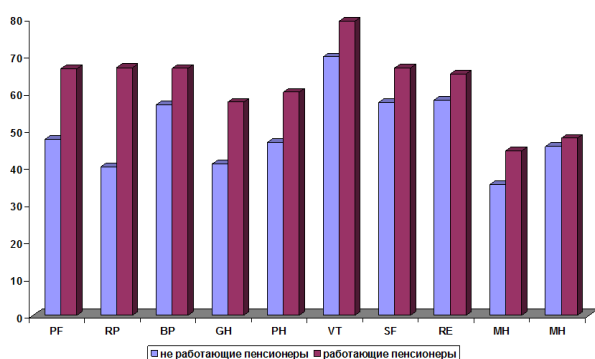


Рисунок 2 — Показатели качества жизни работающих и неработающих пенсионеров

В структуре хронической патологии у людей пожилого и старческого возраста преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (68,3 % опрошенных респондентов имеют гипертоническую болезнь, 56,4 % страдают ишемической болезнью сердца), при сочетанной патологии чаще всего отмечались сердечно-сосудистая патология, заболевания костно-мышечной системы и желудочно-кишечного тракта. Заболевание костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеоартроз, артрит, остеохондроз)

В пожилом и старческом возрастах на состояние здоровья значительное влияние оказывает наличие хронической патологии различной локализации. Доля респондентов с хроническими заболеваниями составила 85,6 %, из них 25,8 % имели одну хроническую болезнь, в остальных случаях — сочетанную патологию. Индекс полиморбидности составил $2,2 \pm 0,1$ групп заболеваний у одного больного. При сравнении показателей КЖ пожилых людей, имеющих хроническую патологию, с теми, у кого нет хронических заболеваний, установлено, что имеются статистически значимые различия по двум шкалам: общее здоровье — GH (41,4 и 60,7 соответственно) и физическая активность — PF (50,5 и 61,0 соответственно, $p < 0,05$) (рисунок 3).

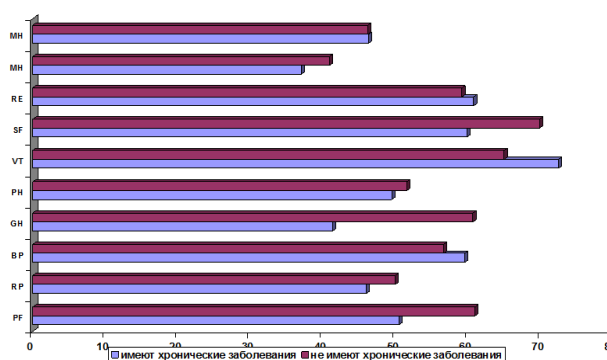


Рисунок 3 — Средние показатели качества жизни пожилых людей с учетом наличия или отсутствия хронической патологии

распространены у 39,6 % опрошенных лиц пожилого и старческого возраста, сахарный диабет имеется у 27,7 % опрошенных, болезни органов пищеварения — у 39,6 %.

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем болезненности, $r = 0,3$ ($p < 0,05$) среди лиц пожилого и старческого возраста.

Данные о распространенности хронической патологии у лиц пожилого и старческого возраста представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Хронические заболевания у лиц пожилого и старческого возраста

Нозологическая форма	Пожилые люди, n = 67		Лица старческого возраста, n=45		Долгожители, n = 8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	35	52,2	29	64,4	5	62,5
Ишемическая болезнь сердца	23	34,3	29	64,4	5	62,5
Сахарный диабет	10	14,9	15	33,3	1	12,5
Болезни костно-мышечной системы	16	23,9	19	42,2	5	62,5
Болезни органов пищеварения	20	29,8	19	42,2	1	12,5
Болезни почек и мочевых путей	10	52,6	7	15,5	2	25,0
Болезни нервной системы	3	4,5	2	4,4	1	12,5
Болезни дыхательных путей	5	7,5	4	8,8	1	12,5
Болезни кожи	—	—	—	—	2	25,0
Другая патология	—	—	—	—	2	25,0

Высокий уровень материального обеспечения важен в пожилом возрасте для приобретения необходимых лекарственных и профилактических средств, реализации оздоровительных мер и т. п. Показатели качества жизни пожилых людей и лиц старческого возраста с хорошим уровнем материального обеспечения превышали по всем шкалам опросника показатели КЖ у лиц, имев-

ших доход в соответствии с прожиточным минимумом или ниже его. Эти различия статистически значимы по шкале физического здоровья — PF (62,6 соответственно у лиц с доходом выше прожиточного минимума в 3 и более раз и 43,6 у лиц с доходом в соответствии с прожиточным минимумом, $p < 0,05$) и шкале общего здоровья — GH (52,6 и 43,1 соответственно) (рисунок 4).

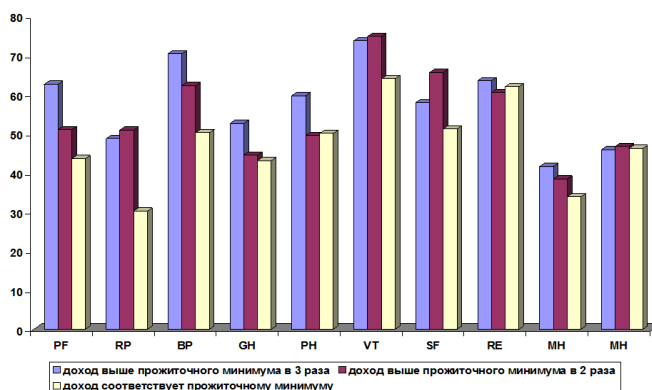


Рисунок 4 — Средние показатели КЖ пожилых людей при разных уровнях среднего дохода

Выводы

1. Показатели КЖ лиц пожилого и старческого возраста снижены по всем шкалам опросника «SF-36» за исключением шкалы социального функционирования по сравнению с показателями качества жизни практически здоровых лиц.
2. Параметры показателей КЖ у мужчин выше, чем у женщин.
3. Снижение показателей КЖ с возрастом связано, прежде всего, с физическим функционированием.
4. Показатели КЖ выше у работающих пенсионеров.
5. Лица с хронической патологией имеют более низкие показатели КЖ по двум шкалам: общее здоровье и физическая активность.
6. Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем болезненности, $r = 0,3$ ($p < 0,05$) среди лиц пожилого и старческого возраста.
7. Лица пожилого и старческого возраста с высоким материальным достатком имеют более высокие показатели КЖ.

Заключение

Уровень качества жизни лиц пожилого и старческого возраста находится в прямой зависимости от их состояния здоровья, в первую очередь наличия хронической патологии и уровня полиморбидности, поэтому в пожилом возрасте важным является адекватное лечение хронических заболеваний, своевременная профилактика их обострений, комплекс реабилитационных мероприятий.

Для повышения качества жизни пожилых людей и лиц старческого возраста необходима

разработка и оценка эффективности медико-социальных программ, обязательно включающих вопросы обеспечения активной трудовой занятости пенсионеров, их социальной поддержки и организации медицинского обеспечения на основе проведения индивидуальной оценки их состояния здоровья и с учетом показателей качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чирков, В. А. Социально-гигиеническое исследование качества жизни лиц пожилого возраста, проживающих в различных социальных условиях / В. А. Чирков, А. В. Бреутов, Р. А. Бреутова // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). — 2012. — № 12(20). — www.sisp.nkras.ru.
2. Лабезник, Л. Б. Необходимость создания гериатрической службы в структуре органов здравоохранения / Л. Б. Лабезник // Клиническая геронтология. — 2002. — № 9–10. — С. 89–104.
3. Ethnic and gender variation in the dietary intake of rural elders / M. Z. Vitolins [et al.] // J. Nutr. Elderly. — 2000. — Vol. 19, № 3. — P. 15–29.
4. Агранович, Н. В. Повышение качества жизни пожилых людей путем пролонгирования активного образа жизни / Н. В. Агранович, В. О. Агранович, М. С. Кульнева // Архив внутренней медицины. — 2012. — № 2 (4). — С. 65–67.
5. Медико-социальные проблемы потребности пожилых людей Гомельского региона / В. А. Подолько [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 2(28). — С. 133–140.
6. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 320 с.
7. Bone, M. R. International effects to measure health expectancy / M. R. Bone // J. Epidemiol. and Community health. — 1992. — Vol. 45. — P. 555–558.
8. Астафьева, Н. Г. Медико-социальный мониторинг качества жизни ветеранов старческого возраста с нарушением функции дыхательной системы / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова // Клиническая геронтология. — 2009. — № 6–7. — С. 40–44.
9. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware // The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass. — 1993.

УДК 614.876+621.039(072)

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ МЕДИКО-САНИТАРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
УЧАСТНИКОВ РЕАГИРОВАНИЯ НА РАДИАЦИОННЫЕ АВАРИИ****В. Н. Бортновский, К. Н. Буздалкин****Гомельский государственный медицинский университет**

Строительство нового радиационно-опасного объекта в Республике Беларусь и продление срока эксплуатации действующих ядерных реакторов, возведение хранилищ отработавшего топлива вблизи ее границ, возрастающие риски террористических угроз поднимают на новый уровень требования готовности к реагированию на радиационные аварии, в том числе к организации и проведению мероприятий медико-санитарного обеспечения участников аварийного реагирования. В статье обосновываются предложения практического характера относительно создания кризисного центра медицинской поддержки участников аварийного реагирования в чрезвычайных ситуациях с радиационным фактором.

Ключевые слова: радиационная авария, аварийное реагирование.

**THE ORGANIZATIONAL BASICS OF MEDICAL AND SANITARY SUPPORT
OF REACTION PARTICIPANTS IN A RADIATION ACCIDENT****V. N. Bortnovsky, K. N. Buzdalikin****Gomel State Medical University**

Construction of a new radiation hazardous project in the Republic of Belarus and extension of the maintenance term of existing nuclear reactors, building of storages of waste fuel beside its borders, increasing risks for terrorist threats raise the demands for readiness for radiation accidents, including organization and realization of medical and sanitary support activities for participants of accident reaction. The article summarizes practical proposals to create a crisis center for medical support of accident reaction participants in emergency situations with a radiation factor.

Key words: radiation accident, accident reaction.

Введение

После событий 11 сентября 2001 г. в Нью-Йорке терроризм ставится на первое место в списке угроз, приводящих к чрезвычайным ситуациям с радиационным фактором. В 2013 г. представитель российского МИД официально заявил, что военный удар по Сирии может привести к катастрофе, если ракета попадет в небольшой реактор, содержащий радиоактивный уран. Годом позже службой безопасности Украины отмечалось, что участились анонимные угрозы подрыва объектов атомной энергетики, повреждение которых может иметь непредвиденные особо тяжкие последствия для населения Украины и соседних государств. МЧС Российской Федерации признает, что угроза ядерного терроризма, направленная на совершение диверсий в отношении ядерных установок и пунктов хранения ядерных материалов, остается для России весьма реальной.

Заместитель Премьер-министра Республики Беларусь — председатель Комиссии по чрезвычайным ситуациям при Совете Министров Республики Беларусь 1 октября 2013 г. утвердил План совершенствования системы готовности и реагирования в случае ядерной или радиационной аварии. Согласно п. 17 Плана, в 2017 г. необходимо создать систему кризисных центров для атомной энергетики. Исполните-

лем указанного мероприятия является, в том числе, Министерство здравоохранения.

В период с 19 по 21 августа 2013 г. в Республике Беларусь находилась экспертная миссия МАГАТЭ, которая оценивала возможность создания в Беларуси системы кризисных центров в свете реализации проекта по сооружению Белорусской АЭС. Эксперты МАГАТЭ подтвердили необходимость формирования национальной системы кризисных центров для атомной энергетики на основе действующей системы реагирования на чрезвычайные ситуации в Республике Беларусь с привлечением специализированных организаций Министерства по чрезвычайным ситуациям, Министерства здравоохранения, Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды.

Цель работы

Обосновать необходимость создания в структуре Министерства здравоохранения Республики Беларусь кризисного центра медицинской поддержки участников аварийного реагирования в чрезвычайных ситуациях с радиационным фактором.

Материалы и методы

Изучались материалы по ядерным установкам и пунктам хранения отработавшего ядерного топлива, расположенных, в том числе, за пределами Республики Беларусь на рас-

стоянии до 100 км от государственной границы, которые представляют потенциальную опасность для здоровья населения республики. Особое внимание уделялось действующим атомным электростанциям, так как в процессе работы реактора АЭС суммарная активность делящихся материалов возрастает в миллионы раз. Исходными данными являлись сведения о типах реакторов, продолжительности эксплуатации, мощности и физической защите ядерных реакторов. Оценивалась возможная величина аварийного выброса в форме частиц, аэрозоля, радиоактивных благородных газов и газообразных форм йода.

Изучались методические документы и инфраструктура системы обеспечения аварийной готовности и реагирования на чрезвычайные ситуации с радиационным фактором в Российской Федерации [1], требования и рекомендации МАГАТЭ [2–5] по вопросам организации систем аварийного реагирования.

Методы исследований — аналитический и метод экспертных оценок.

Результаты и обсуждение

Проекты АЭС с водо-водяными реакторами нового поколения отличаются повышенной надежностью, оборудованием систем активной и пассивной безопасности, практически исключают аварии с выбросом радиоактивных элементов в окружающую среду. Однако остаются нерешенными проблемы, связанные с внешними воздействиями на АЭС, которые могут приводить к катастрофическим последствиям. В частности, в результате террористических и военных действий, падения авиалайнера [6].

Не учитываются современные угрозы, связанные с терроризмом, близостью стран с нестабильной политической и экономической обстановкой. Декларируемый проектными организациями высокий уровень надежности и безопасности (вероятность тяжелой аварии составляет $10^{-9} \div 10^{-10}$ на один реактор в год) заведомо, на несколько порядков ниже рисков, связанных, например, с военными действиями. На территории Беларуси в силу ее геополитического расположения военные операции проводились не реже двух раз в столетие.

Проектирующие АЭС организации не несут ответственность за последствия таких событий, в оценках воздействия на окружающую среду и отчетах по обоснованию безопасности АЭС террористические и военные действия не рассматриваются [7]. В открытых источниках данные о возможном составе и продолжительности радиоактивного выброса, уровнях загрязнения объектов окружающей среды, дозах облучения населения и соответствующих рисках, а также о мерах защиты, адекватных создавшейся чрезвычайной радиологической ситуации, отсутствуют.

Установлено, что падение авиалайнера, теракт или военные действия могут привести к разрушению защитных оболочек и неядерному взрыву в корпусе или шахте реакторной установки, бассейнах выдержки и хранилищах отработавшего или свежего топлива. В результате взрыва могут произойти события, связанные с изменением взаимного расположения, нарушением целостности топливных сборок и оболочек топливных элементов, извлечением органов регулирования на мощности, потерей теплоносителя и разрушением системы аварийного охлаждения.

Перечисленные нарушения в совокупности могут привести к значительному выбросу радиоактивных веществ в окружающую среду и к возникновению цепной реакции (то есть аварийной вспышке мощности) как в реакторной установке, так и в системах хранения и обращения с ядерным топливом [8].

Ликвидация последствий указанных внешних воздействий на АЭС может потребовать кроме перевода энергоблоков в безопасное состояние и переработки большого количества образовавшихся радиоактивных отходов применения срочных мер по защите населения на значительной территории (укрытие, блокирование щитовидной железы, эвакуация) и долгосрочных защитных мероприятий: ограничения потребления продуктов питания местного производства, сельскохозяйственных контрмер, организации радиационного контроля производимой продукции [9].

Количество ядерных и радиоактивных материалов на ряде АЭС, расположенных вблизи государственной границы Республики Беларусь, значительно превышает установленные предельные значения, что является основанием для отнесения этих объектов к категории особо опасных. Последствия радиационных аварий на атомных электростанциях могут оказать существенное влияние на население и территорию республики [8].

Статус объектов использования атомной энергии, расположенных в непосредственной близости от границ Республики Беларусь, изменяется. Сооружаются новые хранилища отработавшего ядерного топлива на Чернобыльской и Игналинской АЭС. Продляется срок эксплуатации энергоблоков Ривненской АЭС. Ведется строительство Белорусской АЭС. Планируется строительство нового энергоблока на Смоленской АЭС. На указанных объектах при аварии возможно радиационное воздействие на население, и может потребоваться привлечение сил и средств Государственной системы по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций (ГСЧС) [10].

Должна быть обеспечена готовность к реагированию на ядерные и радиационные аварии, связанные, в первую очередь, с террористическими и военными действиями на эксплуатируемом и вы-

веденном из эксплуатации ядерном объекте, хранилищах отработавшего ядерного топлива. Наиболее целесообразным и оптимальным решением является создание в структуре Министерства здравоохранения Республики Беларусь кризисного центра медицинской поддержки участников реагирования на радиационные аварии.

Формирование кризисных центров проводится до ввода АЭС в эксплуатацию и требует существенных затрат, связанных с необходимостью:

- разработки и совершенствования соответствующей нормативно-правовой базы с учетом требований МАГАТЭ;

- разработки организационно-технической документации;

- подготовки специалистов;

- оснащения специализированным программным обеспечением и компьютерным оборудованием, средствами связи и передачи данных, информационным контентом.

Основная функция кризисного центра поддержки участников аварийного реагирования в медицинской сфере — оперативная оценка и прогноз доз облучения населения и спасателей, медицинских последствий чрезвычайной ситуации с выбросом радиоактивных материалов. В условиях аварийного реагирования трудоемкой задачей является зонирование территории радиоактивного загрязнения, включая отбор и измерение содержания радионуклидов в пробах воды и продуктов питания, организме человека, физико-дозиметрические исследования и расчёт ожидаемых доз внешнего и внутреннего облучения населения [11].

При нормальной эксплуатации объектов использования атомной энергии задачами кризисного центра являются разработка, совершенствование и актуализация профильных разделов аварийных планов национального, регионального и локального уровней, проектов нормативно-правовой, организационной и методической базы для функционирования медицинских элементов системы аварийного реагирования, методик измерений, защитных мероприятий, инструкций и рекомендаций по радиационной защите населения и аварийных работников в случае радиационных аварий.

Опыт государств, имеющих развитую атомную энергетику или находящихся на начальном этапе работ по ее развитию, показывает, что на всех этапах функционирования объектов использования атомной энергии неизбежно возникают вопросы научного характера, связанные с повышением их безопасности. Данные вопросы должны решаться как научными учреждениями, так и кризисными центрами в тесном взаимодействии с Департаментом по ядерной и радиационной безопасности Министерства по чрезвычайным ситуациям.

Российский опыт эксплуатации ядерных объектов показывает, что при всесторонней поддержке участников аварийного реагирования, грамотном планировании мероприятий по защите населения можно сократить до минимума ущерб от аварий, катастроф, а также военных действий и терактов. Медицинский кризисный центр должен оказывать поддержку специализированным аварийным формированиям быстрого реагирования (службам, группам, подразделениям МЧС и Министерства обороны), привлекаемым для ликвидации последствий радиационной аварии на начальной и промежуточной фазах аварии.

Специализированные аварийные формирования быстрого реагирования создаются и при медицинских кризисных центрах. В Российской Федерации специализированное аварийное формирование (САФ) является аварийно-спасательным подразделением предприятий или учреждений одного из министерств и ведомств, например, Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России). Аварийное формирование входит в их организационно-штатную структуру или формируется в соответствии с планом мероприятий по защите персонала и населения в случае радиационной аварии из числа персонала для выполнения аварийно-спасательных работ в условиях профессионального облучения.

Специализированная бригада быстрого реагирования (СББР) является видом САФ, созданным как штатное или внештатное подразделение. СББР ФМБА России предназначены для организации и проведения радиационно-гигиенических и при необходимости — лечебно-профилактических мероприятий в случае возникновения радиационных аварий. САФ ФМБА России действуют в районе аварии, обеспечивая профильной поддержкой действия специализированных аварийно-спасательных формирований МЧС России и специализированных аварийно-спасательных формирований ведомств, ответственных за объекты радиационной опасности.

В Российской Федерации для обеспечения прогностической информацией в случае чрезвычайной ситуации, связанной с радиоактивным загрязнением окружающей среды, Кризисный центр ОАО «Концерн Энергоатом» взаимодействует с Аварийным медицинским радиационно-дозиметрическим центром ФМБА России, ФМБЦ им. А. И. Бурназяна и рядом других.

Дозиметрическая поддержка медико-санитарного обеспечения в Российской Федерации включает кроме организации и проведения радиационно-дозиметрического контроля при ликвидации последствий радиационной аварии также разработку методической и информационно-аналитической базы специализированных

аварийных формирований быстрого реагирования. В задачи белорусского медицинского кризисного центра может входить разработка и совершенствование методик:

— оперативных измерений параметров радиационной обстановки в районе аварии для поддержки экспертных оценок применительно к результатам, полученным с помощью приборов, входящих в аварийные укладки и передвижную лабораторию радиологического контроля специализированных аварийных формирований быстрого реагирования;

— выборочного индивидуального дозиметрического и радиометрического контроля населения на ранней и промежуточной фазах радиационной аварии;

— допуска и контроля планируемого повышенного облучения персонала и спасателей при ликвидации последствий радиационных аварий;

— санитарно-гигиенического сопровождения работ персонала и спасателей в зоне радиационной аварии.

Как и Российской Федерации [1], Беларуси необходимо развитие методов и средств определения и контроля следующих параметров радиационной обстановки в зоне аварии (в том числе в целях их использования в расчетных методиках оценки доз населения, спасателей [10], медицинских работников [12], свидетелей аварии):

— мощностей доз в помещениях и окружающей природной среде;

— объемной активности радиоактивных аэрозолей и паров в воздухе;

— объемной активности радиоактивных газов в воздухе;

— радиоактивного загрязнения поверхностей в рабочих помещениях;

— радиоактивного загрязнения объектов окружающей среды;

— индивидуальных доз облучения персонала и спасателей, в том числе за счёт внутреннего поступления радионуклидов в организм;

— поверхностного загрязнения спецодежды и открытых участков тела.

Необходима поддержка медико-санитарного обеспечения и в части учета индивидуальных доз, их нормирования для персонала и спасателей. В случае аварии необходима первичная обработка данных о радиационной обстановке до их передачи в стационарные центры для использования в работе экспертов. На основе первичных данных прогнозируется развитие контролируемых параметров в районе аварии с учетом информации об аварийном источнике и принимаются весьма ответственные решения о проведении, в том числе жестких и затратных защитных мероприятий в отношении персонала, спасателей и населения. Возможны сценарии, когда данные мероприятия в силу организационных

причин не входят в задачи администрации и служб радиационной безопасности предприятий.

Одним из основных направлений деятельности кризисного центра в мирное время является оценка готовности, выявление недостатков и их устранение. Готовность кризисного центра является комплексным показателем, отражающим возможность реализации перечисленных выше функций при действиях в условиях радиационной аварии. Деятельность кризисного центра должна соответствовать задачам и объемам мероприятий, предусмотренных внешними и внутренними аварийными планами мероприятий по защите населения и персонала в случае радиационной аварии, а в острый период аварии — также указаниям руководителя работ по ликвидации последствий аварии. Оценка готовности проводится в ходе тестирования, командно-штабных учений, полевых учений и в реальной аварийной обстановке.

Заключение

В результате военных и террористических действий, падения авиалайнера на АЭС возможно превышение действующего в Республике Беларусь критерия реагирования для защитных действий. Необходимо обеспечить готовность к реагированию на ядерные и радиационные аварии на эксплуатируемых и остановленных ядерных объектах, хранилищах отработавшего ядерного топлива, расположенных, в том числе, вблизи границ Республики Беларусь.

Непременным элементом системы реагирования на радиационные аварии является медицинский кризисный центр. Опыт эксплуатации ядерных объектов показывает, что при грамотном проведении мероприятий по защите населения можно сократить до минимума ущерб от аварий и катастроф, а также военных действий и терактов.

К формированию центра предлагается привлечь отечественных высококвалифицированных специалистов, в том числе докторов и кандидатов медицинских, технических и биологических наук по специальностям «гигиена», «защита населения в чрезвычайных ситуациях» (от ионизирующих излучений) и «радиобиология», имеющих практический опыт работы на радиационно-опасных объектах и (или) ликвидации последствий радиационных аварий.

Результаты работы направлены на обеспечение готовности к реагированию на радиационные и ядерные аварии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Современные принципы и методология дозиметрической поддержки медико-гигиенического обеспечения персонала радиационно опасных объектов и населения, проживающего в районе их расположения, в случае радиационной аварии: метод. рекомендации. — М.: Федеральное медико-биологическое агентство, 2008. — 85с.
2. Юридическая и государственная инфраструктура ядерной безопасности, радиационной безопасности, безопасности

радиоактивных отходов и безопасности перевозки. Серия изданий по безопасности № GSR-1 // Международное агентство по атомной энергии. — Вена: МАГАТЭ, 2003. — 36 с.

3. Готовность и реагирование в случае ядерной и радиационной аварийной ситуации. Серия изданий по безопасности № GSR-2 / Международное агентство по атомной энергии. — Вена: МАГАТЭ, 2004. — 104 с.

4. Considerations in Emergency Preparedness and Response for a State Embarking on a Nuclear Power Programme. EPR Embarking / International Atomic Energy Agency. — Vienna: IAEA, 2012. — 102 p.

5. Preparedness and Response for a Nuclear or Radiological Emergency. General Safety Requirements GSR-7. Draft DS457 Rev 5.0 03/07/2013 / International Atomic Energy Agency. — Vienna: IAEA, 2013. — 89 p.

6. Буздалкин, К. Н. Угрозы от АЭС сопредельных государств Республики Беларусь // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике: сб. материалов междунар. науч.-практич. конф., 11 апреля 2014 г., г. Гомель / под ред. А. В. Рожко [и др.]. — Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2014. — С. 35–38.

7. Аверин, В. С. Загрязнение сельскохозяйственной продукции ^{131}I , ^{137}Cs и ^{90}Sr в результате штатных и аварийных выбросов АЭС / К. Н. Буздалкин, Е. К. Нилова // Чрезвычайные ситуации: образование и наука. — 2010. — № 2(5). — С. 3–8.

8. Буздалкин, К. Н. Ожидаемые дозы облучения населения Республики Беларусь в результате военных действий и терактов на АЭС сопредельных государств / К. Н. Буздалкин // Радиобиология: антропогенные излучения: сб. матер. междунар. науч. конф.,

Гомель, 25–26 сентября 2014 г. / Институт радиобиологии НАН Беларуси; редкол.: А. Д. Наумов [и др.]. — Гомель, 2014. — С. 24–26.

9. Бортновский, В. Н. Радиационная безопасность. Защита населения и объектов от чрезвычайных ситуаций: учеб.-метод. пособие / В. Н. Бортновский, К. Н. Буздалкин. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 52 с.

10. Аверин, В. С. Методические рекомендации по расчету ожидаемой эффективной дозы спасателей при действиях на территории радиоактивного загрязнения / В. С. Аверин, К. Н. Буздалкин, Е. К. Нилова // Министерство по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь. — Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2011. — 68 с.

11. Бортновский, В. Н. Медицинские аспекты аварийного реагирования в чрезвычайных ситуациях с радиационным фактором / В. Н. Бортновский, К. Н. Буздалкин // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой научной сессии Гомельского государственного университета, 14–15 ноября 2013 г., г. Гомель / под ред. А. Н. Лызикова [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — С. 81–84.

12. Бортновский, В. Н. Безопасность медицинских работников, привлекаемых для ликвидации последствий радиационной аварии: учеб.-метод. пособие / В. Н. Бортновский, К. Н. Буздалкин, Е. К. Нилова // Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Гомельский государственный медицинский университет, Кафедра общей гигиены, экологии и радиационной медицины. — Гомель: ГГМУ, 2012. — 32 с.

Поступила 20.10.2014

УДК 543.31:614.777(476.2)

САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ АНИОНОВ-ТОКСИКАНТОВ В ПРИРОДНЫХ ВОДАХ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Л. Зыкова, А. К. Довнар, В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены данные по количественному содержанию анионов-токсикантов в природных водах водоемов и скважин Гомельской области. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительном качестве природных вод, используемых для питьевого водоснабжения.

Ключевые слова: природные воды, анионы-токсиканты.

THE SANITARY AND CHEMICAL ASSESSMENT OF THE CONTENTS OF TOXIC ANIONS IN NATURAL WATERS OF GOMEL REGION

E. L. Zyкова, A. K. Dovnar, V. A. Filippova, A. V. Lysenkova

Gomel State Medical University

The article deals with the data on the quantitative content of toxic anions in the natural waters of reservoirs and bore holes in Gomel region. The obtained results show the satisfactory quality of the natural waters, applied for the supply of drinking water.

Key words: natural waters, toxic anions.

Введение

Вода является важной составляющей жизнеобеспечения человека наряду с пищей и воздухом. На клеточном уровне она участвует во всех процессах, происходящих в организме человека, и от ее качества зависит состояние органов и тканей и возможность без сбоев выполнять свои функции. По статистике Всемирной организации здравоохранения, 80 % заболеваний на планете связано с употреблением некачественной питьевой воды. Наличие высококачественной питьевой воды в количестве, удовлетворяющем ос-

новные потребности человека, является одним из условий укрепления здоровья людей и устойчивого развития государства [1, 2].

Питьевая вода должна быть безопасна в эпидемиологическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Любое несоблюдение стандарта ее качества может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья и благополучия населения [3, 4].

Природные водоемы интенсивно подвергаются антропогенному воздействию. В вод-

ные источники поступают загрязняющие вещества в составе сточных вод промышленных предприятий, вследствие смыва удобрений с сельскохозяйственных угодий, поверхностного стока с урбанизированных территорий, а также автотранспорта и выпадения загрязненных осадков.

Солевой состав природных вод представлен большим количеством компонентов, важнейшими из которых являются хлорид-, нитрат-, сульфат- и фторид-ионы.

Хлорид-ионы — важнейший показатель минерализации и генезиса природных вод. Они обладают наибольшей миграционной способностью, что объясняется хорошей растворимостью солей, слабо выраженной способностью к сорбции на взвешьях и потреблением водными организмами. Концентрация хлорид-ионов в поверхностных водах подвержена заметным сезонным колебаниям, коррелирующим с изменением общей минерализации воды. Эти колебания могут служить одним из критериев загрязненности водоема хозяйственно-бытовыми стоками [5].

Азотсодержащие вещества (ионы аммония, нитритные и нитратные ионы) образуются в воде в результате разложения белковых соединений, попадающих в нее почти всегда со сточными промышленными и хозяйственно-бытовыми водами. Повышенное содержание нитратов (более 50 мг/л) в воде, постоянно используемой для питья, приводит к нарушению окислительной функции крови — метгемоглобинемии. Опасность негативных последствий поступления нитратов в организм человека усугубляется возможностью эндогенного синтеза канцерогенных нитрозосоединений и проявлением канцерогенных свойств [6].

Значительные количества сульфатов поступают в водоемы в процессе отмирания организмов и окисления наземных и водных веществ растительного и животного происхождения и с подземным стоком. Сульфат-ионы выносятся со сточными водами предприятий, с бытовыми стоками и водами, поступающими с сельскохозяйственных угодий. Наличие в воде большого количества сульфатов нежелательно, так как сульфат натрия нарушает деятельность желудочно-кишечного тракта, а сульфаты кальция и магния повышают некарбонатную жесткость воды.

Фтор поступает в природные воды из пород и почв при разрушении фторсодержащих минералов, с почво-грунтовыми водами и при непосредственном смыве поверхностными водами, а также с атмосферными осадками. Концентрация фторсодержащих соединений увеличивается с ростом рН воды. По содержанию этого элемента в поверхностных и грунтовых водах вся территория Беларуси относится к фтордефицитной [7].

В зависимости от выполняемых функций со стороны водопотребителей к качеству воды предъявляются различные требования. Наиболее

высоким стандартам качества должны соответствовать воды питьевого и рыбохозяйственного назначения. Безопасность питьевой воды для организма человека зависит от качества воды эксплуатируемых водоисточников, применяемых технологий и режимов водообработки, санитарно-технологического состояния водоразводящих сетей, уровня лабораторного контроля на всех этапах — от водоисточников до потребителей.

Цель

Провести санитарно-химическую оценку анионного состава различных водоисточников Гомельской области.

Материалы и методы исследования

Объектом исследований явились пробы воды, отобранные из водоемов и скважин, находящихся на территории Гомельского и Ветковского районов.

Анализ проб воды проводился в осенне-летний период на содержание хлорид-, нитрат-, сульфат- и фторид-ионов. Всего было проанализировано 264 пробы воды.

Определение хлорид-ионов проводилось титриметрическим методом с азотнокислым серебром; нитрат-ионов — фотометрическим методом с салициловокислым натрием в кислой среде; сульфат-ионов — методом турбидиметрии в виде BaSO_4 в солянокислой среде с помощью гликолевого реагента; фторид-ионов — потенциометрическим методом с использованием фтор-селективного электрода [8–11].

Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением средней арифметической и ее ошибки.

Результаты и обсуждение

При выполнении данной работы было определено содержание хлоридов, нитратов, сульфатов и фторидов в пробах поверхностных вод и скважин, находящихся на территории Гомельского и Ветковского районов.

Поверхностные водоемы используются растениями, животными для осуществления жизнедеятельности, а также сельхозпредприятиями и рыбхозами. Вместе с водой в сельхозпродукцию поступают минеральные компоненты и токсичные вещества, которые, попадая в организм человека, оказывают влияние на водно-солевой баланс.

Галогены чаще всего представлены в природных водах бескислородными анионами. Хлорид-анион является главным внеклеточным анионом и содержится практически во всех биологических жидкостях человека. Повышенное содержание хлоридов отрицательно влияет на функции системы пищеварения. Присутствие хлорида натрия придает воде соленый вкус при концентрациях свыше 250 мг/дм³, хлоридов кальция и магния — свыше 1000 мг/дм³.

Фтор влияет на состояние зубной эмали и, как следствие, пищеварительного тракта.

Избыточное количество фтора оказывает вредное воздействие на человека, вызывает разрушение зубной эмали. Кроме того, избыток фтора в организме осаждает кальций, что приводит к нарушениям кальциевого и фосфорного обмена.

Результаты определения содержания галогенид-ионов представлены в таблице 1. В качестве контрольных данных для сравнения мы использовали нормы (предельно допустимые концентрации) содержания химических веществ в водных объектах рыбохозяйственного назначения [12].

Таблица 1 — Содержание галогенид-ионов в поверхностных водах Гомельской области

Место отбора	Содержание иона, мг/дм ³	
	хлорид-ионы	фторид-ионы
Река Сож, выше 1 км водозабора «Сож»	9,41 ± 0,08	0,21 ± 0,01
Река Сож в месте водозабора «Сож»	9,41 ± 0,05	0,20 ± 0,01
Река Сож, выше 500 м ГОС	16,67 ± 0,26	0,24 ± 0,01
Река Сож, ниже 200 м ГОС	17,22 ± 0,37	0,25 ± 0,01
Река Сож, 1 км выше пляжа Центрального района	11,70 ± 0,52	0,17 ± 0,01
Водоем р. п. Костюковка	7,55 ± 0,26	0,25 ± 0,01
Озеро, ул. Озерная	22,22 ± 1,09	0,27 ± 0,01
Озеро у Пивзавода	22,78 ± 1,45	0,29 ± 0,01
ПДК	300,0	0,05 (к фоновому значению)

Содержание хлорид-ионов в природных водах Гомельского региона в 15 раз ниже предельно допустимых концентраций. Наиболее низкие концентрации зафиксированы в водоеме рабочего поселка Костюковка: 7,55 ± 0,26 мг/дм³, а также в реке Сож в районе водозабора: 9,41 ± 0,08 мг/дм³. Данные водоемы расположены выше города Гомеля и влияние городских стоков на них минимально. Увеличение количества хлорид-ионов наблюдается в районе городских очистных сооружений и находится на уровне от 16,67 до 17,22 мг/дм³. Принятие очищенных стоков практически не влияет на концентрацию ионов хлора.

Содержание хлорид-ионов в озерах, расположенных на территории г. Гомеля, выше чем в реке Сож и, возможно, связано с принятием городских дождевых стоков, однако ни в одной из исследуемых проб превышения допустимой концентрации не наблюдалось.

Оптимальное содержание фтора в питьевой воде составляет от 0,7 до 1,5 мг/дм³. Природные воды Гомельского региона являются фтордефицитными, содержание фторид-ионов в исследуемых пробах находится на уровне от 0,17 до 0,29 мг/дм³, что связано с высоким содержанием ионов кальция, которые связывают фтор в нерастворимый флюорит. Недостаточное содержание фтора в природных водах Гомельского региона может негативно сказываться на здоровье населения, что указывает на необходимость дополнительного введения фторид-иона в питьевую воду.

Многие минеральные удобрения содержат нитраты, которые при избыточном или нерациональном внесении в почву приводят к загрязнению водоемов. Источниками загрязнения являются также поверхностные стоки с пастбищ, скотных дворов, молочных ферм. Повышенное содержание нитратов в воде может

служить индикатором загрязнения водоема в результате распространения фекальных либо химических загрязнений. Богатые нитратными водами сточные каналы ухудшают качество воды в водоеме, стимулируя массовое развитие водной растительности (в первую очередь — сине-зеленых водорослей) и ускоряя эвтрофикацию водоемов.

Токсическое действие нитратов, поступающих в организм с водой, в несколько раз выше действия нитратов из плодоовощной продукции, так как овощи и фрукты содержат антиоксиданты, предотвращающие окисление геминового железа.

Сульфаты — распространенные компоненты природных вод. Их присутствие в воде обусловлено растворением природных сульфатов (гипс), а также переносом с дождями содержащихся в воздухе сульфатов.

Сульфаты в питьевой воде не оказывают токсического действия на человека, однако ухудшают вкус воды: ощущение вкуса сульфатов возникает при их концентрации 250–400 мг/дм³. Повышенное количество сульфатов ухудшает органолептические свойства воды.

Результаты определения нитрат- и сульфат-ионов в поверхностных водах представлены в таблице 2.

Количество нитратов в природных водах Гомельской области находится в пределах от 0,21 до 3,51 мг/дм³, что значительно ниже предельно допустимых концентраций. Максимальное количество нитратов зафиксировано в водоеме р.п. Костюковка, а также в реке Сож выше пляжа Центрального района, что может быть связано с поступлением в водоемы стоков с сельхозпредприятий и частных приусадебных участков, расположенных в непосредственной близости от водоемов.

Таблица 2 — Содержание анионов в поверхностных водах Гомельской области

Место отбора	Содержание иона, мг/дм ³	
	нитрат-ионы	сульфат-ионы
Река Сож, выше 1 км водозабора «Сож»	0,94 ± 0,01	12,08 ± 0,06
Река Сож в месте водозабора «Сож»	0,83 ± 0,01	13,15 ± 0,09
Река Сож, ниже 200 м ГОС	0,58 ± 0,01	14,93 ± 0,08
Река Сож, выше 500 м ГОС	0,57 ± 0,01	15,60 ± 0,14
Река Сож, 1 км выше пляжа Центрального района	2,34 ± 0,01	15,87 ± 0,23
Водоем р. п. Костюковка	3,51 ± 0,01	39,87 ± 0,45
Озеро, ул. Озерная	0,86 ± 0,01	16,67 ± 0,75
Озеро у Пивзавода	0,21 ± 0,01	14,80 ± 0,33
ПДК	40,0	100,0

Содержание сульфат-ионов в поверхностных водах составило в среднем 15 мг/дм³ и только в пробах водоема, расположенного на территории Костюковки, количество сульфатов зафиксировано на уровне 40 мг/дм³, что не превышает предельно-допустимых значений по этому показателю и свидетельствует об удовлетворительных органолептических свойствах природной воды.

В настоящее время питьевое водоснабжение г. Гомеля полностью осуществляется за счет подземных источников. Поэтому было также определено содержание анионов в скважинах, расположенных на территории Гомельской области. Результаты представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, подземные воды обладают пониженным содержанием хлорид- и сульфат-ионов. Количество хлорид-ионов в скважинах находится на уровне их содержания в поверхностных водах. Концентрация сульфатов в пробах скважин № 1 и № 2 поселка Борьба Ветковского района выше количества в открытых водоемах и может быть связано с близким залеганием растворимых природных сульфатов. Наблюдается превышение ПДК в воде скважины № 2 на 6,7 %, что требует дальнейшего мониторинга содержания в ней сульфат-иона.

В скважинах, расположенных в районе населенных пунктов Березки и Красное, содержание сульфатов менее 1 мг/дм³.

Таблица 3 — Содержание анионов в скважинах Гомельской области

Место отбора	Содержание иона, мг/дм ³		
	хлорид-ионы	нитрат-ионы	сульфат-ионы
Скважина № 1 ПНПО п. Борьба Ветковского р-на	4,53 ± 0,01	0,70 ± 0,02	63,33 ± 1,06
Скважина № 2 ПНПО п. Борьба Ветковского р-на	10,30 ± 0,06	0,69 ± 0,02	106,67 ± 4,21
Скважина, Красное	19,37 ± 0,13	0,96 ± 0,05	0,59 ± 0,01
Скважина, Березки	14,42 ± 0,09	0,81 ± 0,04	< 0,100

Количество нитратов в воде исследуемых скважин не превышает 1 мг/дм³, что свидетельствует об отсутствии техногенного загрязнения подземных водоисточников.

Содержание фторид-ионов в подземных водах незначительно (менее 0,1 мг/дм³), что может негативно сказаться на здоровье населения.

Низкое содержание минеральных компонентов в питьевой воде может стать причиной развития патологического зоба, гипертензии, ишемической болезни сердца, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, холецистита и нефрита.

Заключение

Установлено, что содержание хлорид-, сульфат-, нитрат-, фторид-ионов в природных водах Гомельского и Ветковского районов не превышает предельно допустимых концентраций. Это свидетельствует об удов-

летворительном качестве воды природных водоисточников.

Подземные воды скважин, используемые для целей питьевого водоснабжения, характеризуются пониженным содержанием галогенид-ионов, в особенности фторид-ионов. Для восполнения их недостатка в питьевой воде населению Гомельской области желательно употреблять продукты питания и минеральные воды с повышенным содержанием этих ионов фтора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сафаров, М. Г. Самое большое богатство на свете: питьевая вода / М. Г. Сафаров // Химия и жизнь. — 2002. — № 4. — С. 27–29.
2. Мейровиц, С. Вода — лучшее лекарство / С. Мейровиц // Пер. с англ. О. Г. Белосеев. — Минск: Попурри, 2005. — 144 с.
3. Лаврентьев, М. В. Гигиеническая оценка качества питьевой воды, полученной с использованием локальных систем очистки / М. В. Лаврентьев, А. А. Орлов, Ю. Ю. Елисеев // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. — 2011. — № 9. — С. 421–425.
4. Стефаненко, А. Н. Оценка качества воды методом биодиагностики / А. Н. Стефаненко, О. Н. Замбрицкий // Здоровье

и окружающая среда: сб. науч. тр. — 2012. — Вып. 20. — С. 285–290.

5. Химико-экологическая и гигиеническая оценка воды природного парка «Нижеголь» / Л. Ф. Перистая [и др.] // Научные ведомости. Серия естественные науки. — 2011. — № 21(116). — С. 75–84.

6. Токсикологическая химия / под ред. Т. В. Плетневой. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2005. — 512 с.

7. Ясовеев, М. Г. Фторные минеральные воды Беларуси / М. Г. Ясовеев // Вода. — 2000. — № 10. — С. 6–10.

8. ГОСТ 4389-72. Вода питьевая. Методы определения содержания сульфатов. — Введ. 23.01.06. — 8 с.

9. ГОСТ 4245-72. Вода питьевая. Методы определения содержания хлоридов. — Введ. 25.05.06. — 6 с.

10. ГОСТ 18826-73. Вода питьевая. Методы определения содержания нитратов. — Введ. 23.01.06. — 7 с.

11. ГОСТ 4386-89 Вода питьевая. Методы определения массовой концентрации фторидов. — Введ. 23.01.06. — 8 с.

12. Постановление Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2009 № 70/139.

Поступила 11.09.2014

УДК 614.876.06:621.039.58

ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Г. Н. Евтушкова, Е. А. Дрозд

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

Разработана методика оценки средних годовых эффективных доз облучения жителей радиоактивно загрязненных населенных пунктов Республики Беларусь с использованием результатов СИЧ-измерений в качестве основы и с учетом влияния косвенных факторов. По разработанной методике создан очередной Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь.

Ключевые слова: доза внутреннего облучения, прямые и косвенные факторы дозоформирования, Каталог доз.

DISTANT DOSE ASSESSMENT OF POPULATION AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

N. G. Vlasova, Yu. V. Visenberg, G. N. Evtushkova, E. A. Drozd

Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel

We have developed a method for assessment of the average annual effective internal irradiation doses in people living in radioactively contaminated areas of the Republic of Belarus using results of the Whole Body measurements as a basis and taking into account the effect of indirect factors. Based on the developed method, another Catalogue of Average Annual Effective Irradiation Doses of Residents of the Republic of Belarus was created.

Key words: internal irradiation dose, direct and indirect factors of dose forming, catalogue of doses.

Введение

Для принятия решений о введении противорадиационных мер по снижению доз облучения населения и выявления наиболее облучаемых групп населения с целью оказания им адресной медицинской помощи необходима оценка доз облучения.

Для решения этой задачи необходима оценка средних годовых эффективных доз (СГЭД) облучения населения радиоактивно загрязненной территории. В соответствии с законами Республики Беларусь проводится отнесение населенных пунктов (НП) к зонам радиоактивного загрязнения 1 раз в 5 лет на основании данных о СГЭД облучения и средней плотности загрязнения территории населенного пункта радионуклидами цезия-137, стронция-90 и плутония-238, 239, 240 [1, 2].

В конце 80-х годов прошлого века в Беларуси введена система дозового мониторинга жителей загрязненных черномыльскими ра-

дионуклидами территорий на основе СИЧ-установок. К настоящему времени накоплена база СИЧ-измерений, которая содержит более 2,7 млн. записей, что позволяет использовать эти данные для разработки методики оценки СГЭД внутреннего облучения. Оценка доз облучения по СИЧ-измерениям наиболее достоверна и надежна, так как она обусловлена фактически поступившим в организм ¹³⁷Cs с реальным рационом питания.

Кроме использования данных СИЧ-измерений при разработке методики оценки среднего значения дозы внутреннего облучения в дополнение к прямым факторам (уровню радиоактивного загрязнения) следует учесть косвенные факторы, оказывающие влияющие на дозообразование. К их числу относят:

- социальный — численность жителей населенного пункта;
- природный — наличие и доступность для сельских жителей пищевых продуктов леса;

• радиоэкологический — тип почвы сельскохозяйственных угодий, определяющий коэффициент перехода радионуклидов цезия по цепи «почва → молоко».

Материалы и методы

Для разработки методики оценки СГЭД внутреннего облучения населения для цели зонирования загрязненной территории были использованы результаты СИЧ-измерений двумя способами: непосредственный расчет средней годовой дозы из статистически обоснованного набора СИЧ-измерений для конкретного населенного пункта и в качестве основы модели. Оценка доз облучения по СИЧ-измерениям более достоверна и надежна, так как она обусловлена фактически поступившим в организм ¹³⁷Cs с реальным рационом питания.

Материалами для проведения исследования явились данные Государственного дозиметрического регистра о дозах внутреннего облучения, рассчитанных по результатам 400 тыс. СИЧ-измерений жителей Гомельской области за период 2009–2013 гг. Были выбраны 597 наиболее полно обследованных населенных пунктов со статистически достаточным количеством измерений.

Применены методы прикладной статистики: классификация по совокупности информативных фактор-признаков, корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

Классификация населенных пунктов загрязненных территорий по прямым факторам дозоформирования

Как показали исследования, выполненные ранее, основное влияние на формирование дозы внутреннего облучения жителей сельских НП, находящихся на загрязненных территориях, оказывают свойства почв, географические,

демографические и социально-экономические особенности НП [3, 4].

Уровень загрязнения сельскохозяйственной продукции местного производства и произрастания ¹³⁷Cs практически полностью обуславливает дозу внутреннего облучения сельских жителей и зависит от свойств почвы. Значения коэффициента перехода радионуклида ¹³⁷Cs в основные виды сельскохозяйственной продукции (молоко, свинину и говядину, картофель, овощи, пищевые продукты леса), установленные по одному и тому же продукту, для различных типов почв Гомельской области различаются почти на 2 порядка величины.

Для проведения обобщенных оценок все многообразие почвенных различий объединили в группы почв, значительно различающихся между собой по значениям коэффициентов перехода в основные сельскохозяйственные продукты: молоко, свинину и говядину, картофель, грибы. Для почв Гомельской области использовали взвешенные коэффициенты перехода, рекомендованные МАГАТЭ при проведении оценок доз [5]. Значения этих коэффициентов представлены в таблице 1.

Пойменные почвы были выделены в дополнительную группу, так как они являются характерными для сельских населенных пунктов Гомельской области и Республики Беларусь. Территории с пойменными почвами широко используются в качестве кормовой базы для молочного и мясного животноводства. При расчете коэффициента перехода для территорий с пойменными почвами было принято допущение, что они относятся к одной из 3 представленных групп почв: песчаные, супесчаные, легко и среднесуглинистые и торфяно-болотные.

Таблица 1 — Значения коэффициентов перехода для некоторых сельскохозяйственных продуктов по группам почв

Продукты	Коэффициент перехода радионуклида ¹³⁷ Cs, м ² /кг			
	песчаные, супесчаные	легко и среднесуглинистые	торфяно-болотные	пойменные
Молоко	0,2	0,07	0,6	0,3
Говядина	0,6	0,25	2,0	0,5
Свинина	0,3	0,10	1,0	0,2
Картофель	0,06	0,04	0,2	0,08
Грибы	12	4	20	8

К группам почв, находящихся в сельскохозяйственном использовании, отнесли следующие типы почв Гомельской области:

I — песчаные и супесчаные: дерново-подзолистые, песчаные, дерново-подзолистые супесчаные, дерново-подзолистые карбонатные;

II — легко и среднесуглинистые: дерново-подзолистые суглинистые;

III — торфяно-болотные: торфяно-болотные;

IV — пойменные разделены поровну по 3 группам.

Наличие вблизи населенных пунктов лесных массивов является косвенным, значимым фактором формирования дозы внутреннего облучения. Установлено [4], что доза внутреннего облучения жителей лесных сельских НП превышает таковую у жителей безлесных НП. Как и наличие леса вблизи НП, численность жителей также является значимым косвенным фактором формирования дозы внутреннего облучения сельского населения. Малые и средние НП, как правило, обладают слаборазвитой

транспортной сетью и инфраструктурой. Их жители ведут хозяйство, близкое к натуральному.

Названные факторы: значение коэффициента перехода радионуклидов ^{137}Cs в цепи «почва → молоко», кислотность почв, расстояние до леса, численность жителей в НП, а также площадь лесной территории, приходящаяся на душу населения — было взято в качестве признаков для проведения классификации НП по условиям формирования дозы внутреннего облучения жителей НП по прямым формирующим дозу внутреннего облучения факторам.

К прямым дозообразующим факторам отнесли коэффициенты перехода радионуклида ^{137}Cs из почвы в основные продукты питания (молоко, свинина и говядина, картофель, грибы) и кислотность почв.

Для каждого района Гомельской области рассчитали «почвенный индекс» ($I_{\text{почв}}$), который определяли следующим образом:

$$I_{\text{почв}} = K_{\text{дост}}^{\text{эф.}} \times K_{\text{кисл.}} \quad (1)$$

где $K_{\text{дост}}^{\text{эф.}}$ — эффективный коэффициент перехода в условный рацион, отн. ед.;

$K_{\text{кисл.}}$ — коэффициент, учитывающий кислотность почв, отн. ед.

Эффективный коэффициент перехода $K_{\text{дост}}^{\text{эф.}}$ в условный рацион вычисляется для каждого района по следующей формуле:

$$K_{\text{дост}}^{\text{эф.}} = \sum E_i \cdot K_i^{\text{дост.}} \quad (2)$$

где E_i — доля i -й группы почв в районе, отн. Ед.;

$K_i^{\text{дост.}}$ — показатель доступности для условного рациона i -й группы почв, отн. ед.

Для построения модели оценки дозы внутреннего облучения из базы данных СИЧ-измерений жителей Республики Беларусь Государственного дозиметрического регистра для каждого региона были выбраны НП, в которых за период 2009–2013 гг. было выполнено более 30 СИЧ-измерений. По данным СИЧ-измерений в каждом НП определили основные статистические параметры распределения дозы внутреннего облучения.

Выбранные НП с достаточным количеством СИЧ-измерений были классифицированы по идентичным условиям формирования дозы внутреннего облучения на три региона: Полесский, Центральный, Северо-Восточный — аналогично тому, как это было выполнено в работе [6]. Количество НП по регионам представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Количество населенных пунктов, вошедших в обучающую выборку каждого региона

Регион	Количество населенных пунктов
Полесский	80
Центральный	233
Северо-Восточный	284
Всего	597

• В первый (Полесский) регион вошли: Ельский, Лельчицкий и Наровлянский районы.

• Во второй (Центральный) регион: Брагинский, Житковичский, Калинковичский, Мозырьский, Речицкий, Рогачевский, Петриковский, Светлогорский и Хойникский районы.

• В третий (Северо-Восточный) регион: Буда-Кошелевский, Ветковский, Гомельский, Добрушский, Жлобинский, Кормянский, Лоевский и Чечерский районы.

Для построения регрессионных моделей дозы внутреннего облучения на плотность загрязнения территории населенные пункты были объединены в группы с примерно одинако-

вой плотностью загрязнения: менее 37 кБк/м², 37–62 кБк/м², 63–106 кБк/м², 107–179 кБк/м², 180–302 кБк/м², 303–511 кБк/м². Среднее значение плотности загрязнения по диапазонам составило: 24 кБк/м², 50 кБк/м², 84 кБк/м², 135 кБк/м², 221 кБк/м², 381 кБк/м² соответственно.

Для всех населенных пунктов в заданном интервале усреднили значения дозы внутреннего облучения критической группы и сопоставляли со средним значением плотности загрязнения территории в данном интервале. Полученные линейные зависимости для 3-х регионов представлены на рисунке 1.

Параметры уравнения регрессии вида $y = a + bx$ представлены в таблице 3.

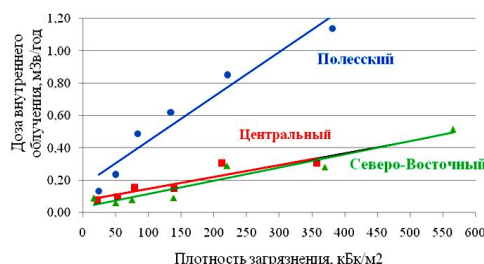


Рисунок 1 — Зависимость дозы внутреннего облучения от плотности загрязнения территории в 3-х регионах

Таблица 3 — Параметры уравнения регрессии и коэффициенты корреляции

Регион	Коэффициент корреляции	Уровень значимости коэффициента корреляции	Параметры уравнения	
			a	b
1. Полесский	0,87	0,0006	0,1570	0,0028
2. Центральный	0,91	0,0128	0,0767	0,0007
3. Северо-Восточный	0,95	0,0002	0,0342	0,0008

Из данных таблицы 3 видно, что коэффициенты корреляции достаточно высоки, что говорит об адекватности модели. Значения свободного члена в регрессионных уравнениях вида $y = a + bx$ можно интерпретировать как так называемый «импорт дозы», связанный с тем, что люди, проживая на территориях с низкой плотностью загрязнения, пользуются «дарами» леса, расположенного на относительно загрязненной территории.

Как показал сравнительный анализ, значения параметров уравнений регрессии снизились по сравнению с ранее разработанной моделью (2009 г.). Значения свободного члена уравнения a : для Полесского региона — на 22 %, для Центрального — на 35 %, для Северо-Восточного — на 40 %.

В то же время коэффициент регрессии b остался почти без изменения, что свидетельст-

вует о сохранении зависимости дозы внутреннего облучения от плотности загрязнения.

Верификация модели оценки дозы внутреннего облучения

Чтобы оценить качество модели, была сформирована контрольная выборка населенных пунктов из разных регионов, которые сознательно не были включены в выборку для разработки модели. Было проведено сравнение доз внутреннего облучения, рассчитанных по модели с дозами, рассчитанными по результатам СИЧ-измерений у жителей населенных пунктов контрольной выборки. В таблице 4 представлены значения средних годовых доз внутреннего облучения, рассчитанные по модели и по результатам СИЧ-измерений для жителей исследуемых населенных пунктов.

Таблица 4 — Дозы внутреннего облучения некоторых населенных пунктов, оцененные двумя способами

Район	Населенный пункт	Численность населения	σCs , кБк/м ²	Средняя доза внутреннего облучения, мЗв/год		Модель/СИЧ
				по Модели	по СИЧ	
Гомельская область						
Брагинский	Дублин	300	191	0,211	0,164	1,29
Ветковский	Ветка	8100	370	0,330	0,337	0,98
Добрушский	Добруш	18800	91	0,107	0,095	1,13
Ельский	Добрынь	679	199	0,713	0,559	1,28
Ельский	Дуброва	351	81	0,383	0,335	1,14
Ельский	Засинцы	296	78	0,377	0,285	1,32
Лельчицкий	Ударное	724	38	0,263	0,229	1,15
Речицкий	Солтаново	952	29	0,097	0,076	1,28
Хойникский	Глинище	604	80	0,133	0,124	1,07
Хойникский	Козелужье	510	108	0,153	0,142	1,08
Могилёвская область						
Быховский	Селец	444	105	0,150	0,131	1,15
Костюковичский	Прудок	6	489	0,425	0,333	1,28

Данные таблицы 4 показывают сопоставимость результатов регрессионных оценок по модели и по СИЧ-измерениям для населенных пунктов всех регионов, расположенных на территориях с различной плотностью загрязнения. Ошибка прогноза по модели составила 30 %, что свидетельствует о высоком качестве модели.

Дозы внутреннего облучения, рассчитанные по модели, в каждом из трех регионов получили на основе классификации по прямым факторам дозоформирования. Эти оценки были сделаны для усредненных по региону зна-

чений, «почвенного индекса», кислотности почв, площади леса в регионе и числу жителей в НП. В населенных пунктах, численность жителей и близость к лесу в ареале которых отличаются от среднерегиональных, необходимо учитывать влияние косвенных факторов.

Классификация населенных пунктов на загрязненных радионуклидами территориях по косвенным факторам дозоформирования

Для учета влияния косвенных факторов на величину средней годовой дозы внутреннего облучения жителей сельских населенных пунк-

тов была проведена классификация НП каждого региона по таким косвенным факторам, как численность жителей в НП и удельная плотность леса в ареале НП (площадь леса в радиусе 3 км вокруг НП, отнесенная к числу жителей). Для удобства последующих расчетных процедур средние дозы внутреннего облучения жителей населенных пунктов выражали в относительных единицах.

Для этого в каждом регионе выбрали по 4 группы НП с близкими значениями величины удельной площади леса. Удельная площадь леса — отношение площади леса к численности жителей НП, в ареале которого находится лес. Каждая группа характеризовалась средним значением численности населения и удельной площадью леса в НП. Средняя доза внутреннего облучения жителей каждого НП была нормирована

на среднее значение дозы облучения для группы со средними показателями, которые принимались за 1.

Затем для каждого региона была построена линейная регрессия относительной дозы на удельную площадь леса в НП. На рисунке 2 представлены регрессионные зависимости относительного значения дозы внутреннего облучения жителей от удельной площади леса.

В таблице 5 представлены параметры уравнений регрессии и коэффициенты корреляции для трех регионов.

Проведенная классификация позволяет непосредственно вносить поправки в значение дозы внутреннего облучения жителей для НП, у которых значения косвенных признаков отличается от среднерегистрационных.

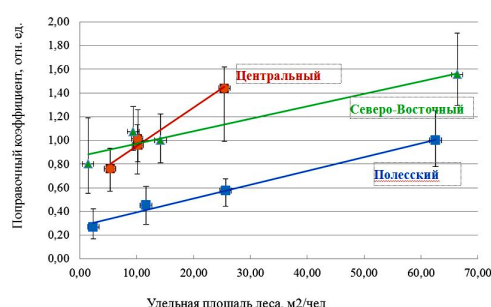


Рисунок 2 — Зависимость поправочного коэффициента $K_{нопр}$ от удельной плотности леса

Таблица 5 — Параметры уравнения регрессии и коэффициенты корреляции

Регион	Коэффициент корреляции	Уровень значимости коэффициента корреляции	Параметры уравнения	
			a	b
Полесский	0,99	0,005	0,034	0,48
Центральный	0,98	0,010	0,018	0,87
Северо-Восточный	0,96	0,031	0,056	0,66

Проведен анализ результатов оценки СГЭД облучения жителей НП, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения.

В таблице 6 представлено распределение НП и численности жителей Беларуси по дозовым диапазонам, превышающим и равным 1 мЗв/год.

Таблица 6 — Распределение населенных пунктов и численности населения Беларуси по дозовым диапазонам, превышающим или равным 1 мЗв/год

Диапазон СГЭД, мЗв/год	Область	Каталог-2009		Каталог-2015	
		количество НП	численность проживающего населения, чел.	количество НП	численность проживающего населения, чел.
> 1	Брестская	5	4841	4	4682
	Гомельская	142	39844	67	18339
	Могилёвская	44	3443	8	245
	Итого	191	48128	79	23266
= 1	Гомельская	2	6214	—	—
	Итого	2	6214	—	—
>1 – < 2	Брестская	5	4841	4	4682
	Гомельская	120	37196	58	17277
	Могилёвская	38	3362	8	245
	Итого	165	45399	—	22204
≥ 2 – < 3	Гомельская	17	2132	9	1062
	Итого	21	2210	9	1062
≥ 3 – < 4	Гомельская	1	1	—	—
	Могилёвская	2	3	—	—
	Итого	3	4	—	—
≥ 4	Гомельская	4	515	—	—
	Итого	4	515	—	—

Как видно из данных таблицы 6, СГЭД превысила 1 мЗв/год в 79 НП из 2400, в которых проживает ~ 23 тыс. человек. Ни в одном из НП СГЭД не превысила 5 мЗв/год. По Каталогу доз 2009 г. из 2613 населенных пунктов в 193 суммарная эффективная доза облучения превышала или равнялась 1 мЗв/год.

Проведен сравнительный анализ СГЭД облучения жителей НП, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения, представленных в четырех Каталогах доз: 1992, 2004, 2009 и 2015 гг.

На рисунке 3 представлены интегральные распределения СГЭД жителей НП, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения, соответствующие четырем периодам. Как видно на рисунке и по данным таблицы 8, наблюдается общая тенденция к снижению СГЭД.

Очевидно, близкие значения стандартного геометрического отклонения распределения СГЭД 4-х Каталогов и практически параллельность распределений свидетельствуют об адекватности выбранного методического подхода.

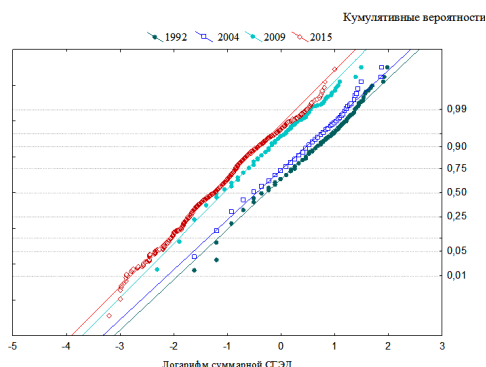


Рисунок 3 — Распределение СГЭД облучения жителей НП, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения

Таблица 7 — Параметры распределения СГЭД облучения жителей населенных пунктов, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения

Параметр	СГЭД			
	1992 г.	2004 г.	2009 г.	2015 г.
Среднее, мЗв/год	0,99	0,83	0,46	0,34
Медиана, мЗв/год	0,70	0,59	0,35	0,25
Стандартное геометрическое отклонение	2,01	1,99	1,83	1,83
Нижняя граница доверительного интервала среднего, мЗв/год	0,35	0,30	0,19	0,14
Верхняя граница доверительного интервала среднего, мЗв/год	1,41	1,17	0,64	0,46

Настоящий Каталог является основанием для разработки нормативного документа о включении населенных пунктов Республики Беларусь в соответствующие зоны радиоактивного загрязнения.

Заключение

Разработана методика оценки СГЭД внутреннего облучения населения, которая основана на классификации сельских НП Беларуси по региональным особенностям почв, обуславливающим поступление ¹³⁷Cs в продукты питания местного производства, и косвенных факторах, характеризующих НП: численность жителей, наличие и доступность леса. Для каждого региона установлены регрессионные зависимости дозы внутреннего облучения, рассчитанной по результатам СИЧ-измерений, от плотности загрязнения территории.

По разработанной методике создан очередной «Каталог средних годовых эффективных доз облучения жителей НП Республики Беларусь, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения», который наряду с плотностью загрязнения территории долгоживущими ра-

дионуклидами будет использован для принятия Постановления Совета Министров об отнесении населенных пунктов к соответствующим зонам радиоактивного загрязнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Республика Беларусь. Закон. «О социальной защите граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий»: введ.: 06.01.2009. — Минск. — 20 с.
2. Республика Беларусь. Закон. «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС»: введ.: 04.07.2006. — Минск. — 29 с.
3. Власова, Н. Г. Оценки доз облучения населения в отдаленном периоде аварии на ЧАЭС: опыт международного сотрудничества / Н. Г. Власова, Ю. В. Висенберг, Л. А. Чунихин // Радиационная гигиена. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 45–52.
4. Висенберг, Ю. В. Особенности формирования доз внутреннего облучения жителей сельских населенных пунктов в отдаленном периоде Чернобыльской катастрофы: дис. ... канд. биол. наук / Ю. В. Висенберг. — Гомель, 2008. — 138 с.
5. Радиационный мониторинг облучения населения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС / Рук-во МАГАТЭ по ТС проекту RER9/074/М. И. Балонв [и др.]. — Вена, Австрия, 2007. — 119 с.
6. Власова, Н. Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н. Г. Власова, Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов // Радиационная биология. Радиэкология. — 2009. — № 4. — С. 397–406.

Поступила 18.11.2014

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.13.-002.-097

БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ**И. Ф. Шалыга, Т. В. Козловская, Л. А. Мартемьянова****Гомельский государственный медицинский университет**

Представлен случай редкой патологии — болезни Такаясусу у пациента среднего возраста. Описаны морфологические изменения в органах и их взаимосвязь с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Показана на конкретном примере сложность прижизненной верификации диагноза и трудность диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Такаясусу, неспецифический аортоартериит.

TAKAYASU'S DISEASE**I. F. Shalyga, T. V. Kozlovskaya, L. A. Martemyanova****Gomel State Medical University**

A case of rare pathology — Takayasu's disease in a middle age patient has been presented. Morphological changes in the organs and their correlation with data of clinical and instrumental methods have been described. The article shows the complexity of lifetime diagnosis verification and the difficulty of diagnosis of this disease on a concrete example.

Key words: Takayasu's disease, nonspecific aortoarteritis.

Введение

Болезнь Такаясусу или неспецифический аортоартериит (НАА) — это хроническое воспалительное поражение крупных артерий, преимущественно аорты и проксимальных отделов ее ветвей, значительно реже — ветвей легочной артерии. При генерализации заболевания воспалительное поражение можно обнаружить и в более мелких артериях. НАА — редкое заболевание (26 случаев на 100 тыс. населения в год) [1]. Болеют НАА преимущественно женщины (соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 8:1), манифестация заболевания отмечается в 15–30 лет, хотя оно может возникнуть и в более позднем возрасте.

Первоначально болезнь Такаясусу была выявлена у пациентов, лечившихся у офтальмолога. Наряду с постепенным снижением остроты зрения при НАА наблюдается резкое ухудшение зрения при поворотах головы, переходе тела в вертикальное положение. При НАА помутнение стекловидного тела, роговицы и хрусталика сопровождается образованием сосудов в конъюнктиве, радужной оболочке и хрусталике, на глазном дне сосудистый комплекс переходит на диск зрительного нерва. Облитерация центральной артерии сетчатки приводит к развитию ретробульбарного неврита, нарушению функции сетчатки и слепоте. Возможны атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки и кровоизлияния в нее [5].

Этиология болезни до настоящего времени не выяснена. Однако доказано, что поражение сосудов имеет иммунокомплексный характер, что подтверждается обнаружением в период обострения циркулирующих иммунных комплексов и антиаортальных антител в сыворотке крови и в стенке аорты. Отмечено, что у заболевших лиц чаще, нежели в популяции встречаются антигены гистосовместимости HLA-B5, HLA-A10, что указывает на генетическую предрасположенность. Также болезнь Такаясусу можно рассматривать как одну из моделей, подтверждающих воспалительную теорию развития атеросклероза. Доказано, что атеросклероз — неизбежное осложнение НАА. Молодые женщины, не имеющие факторов риска его развития, вследствие заболевания артериитом Такаясусу имеют распространенное атеросклеротическое поражение артерий [2, 3]. НАА относят к так называемым «малым» коллагенозам. Возможно сходство его клинической картины с системными заболеваниями соединительной ткани, а также с инфекционными заболеваниями, вызывающими первичное или аутоиммунное поражение сосудов, в частности, с туберкулезом и сифилисом [4].

Полная клиническая картина неспецифического аортоартериита характеризуется наличием 10 синдромов: общевоспалительной реакции, поражения ветвей дуги аорты, стенозирования нисходящей грудной аорты, пораже-

ния проксимального отдела брюшной аорты и развития вазоренальной гипертензии, хронической абдоминальной ишемии, стенозирования бифуркации аорты и подвздошных артерий, поражения коронарных артерий, недостаточности аортального клапана, развития аневризм аорты.

Поражение сердца при НАА часто занимает ведущее место в клинической картине и определяет прогноз. Результаты коронароангиографии свидетельствуют, что стеноз коронарных артерий (более 75 % просвета) выявляется у 80 % больных НАА. В воспаление вовлекаются проксимальные сегменты коронарных артерий, причем возможен дебют заболевания в виде острого коронарного синдрома [6]. В 7–11 % случаев НАА поражение сердца обусловлено уплотнением и расширением восходящего отдела аорты с формированием недостаточности аортального клапана, что может симулировать врожденные и приобретенные пороки или развитие ишемической болезни сердца. Одышка инспираторного характера, вызываемая физической нагрузкой, является при НАА проявлением воспаления легочной артерии. При этом по данным ЭХО-КГ и ЭКГ выявляются признаки легочной гипертензии. У половины больных НАА отмечается артериальная гипертензия (АГ). В основе ее патогенеза лежит стеноз почечных сосудов, снижение барорецепторного ответа каротидного синуса, а также коарктация аорты и ее основных ветвей, ишемия головного мозга. Реноваскулярная гипертензия развивается в 33–83 % случаев и существенно не отличается от АГ при сужении почечных артерий другой этиологии (фиброзно-мышечная дисплазия, атеросклероз, эндотелиома). Все виды повреждения почек при НАА можно разделить на три группы: ишемическая нефропатия, гломерулонефрит, амилоидоз [7]. Стеноз почечной артерии развивается в ее проксимальном сегменте. Возможно двухстороннее поражение. Ишемия почки приводит к диффузным атрофическим процессам в клубочках и канальцах, интерстициальному фиброзу, фокальной воспалительной инфильтрации. Почка уменьшается в размерах. Ишемическая нефропатия приводит к хронической почечной недостаточности. Развитие гломерулонефрита свидетельствует об активности иммунного процесса и ассоциируется с выраженным сосудистым воспалением. Мочевой синдром при НАА не является строго специфичным для гломерулонефрита и может быть проявлением АГ или ишемической нефропатии. При артериите Такаюсу возможно развитие вторичного амилоидоза и нефротического синдрома. В основе поражения желудочно-кишечного тракта при НАА лежит хроническая мезентериальная ишемия. Благодаря коллатеральному кровотоку мани-

фестация ишемии развивается в случае окклюзии или субтотального стеноза 2-х из 3-х артериальных стволов, кровоснабжающих кишечника. НАА может носить клиническую маску язвенной болезни и неспецифического язвенного колита [8]. В 10–30 % случаев НАА встречается специфичный симптом — боль в проекции пораженного сосуда. При боли в области сосудов шеи возможна ее иррадиация в нижнюю челюсть и область сосцевидного отростка. Стойкие боли жгучего характера в межлопаточной области характерны для воспаления грудного отдела аорты, в животе — для абдоминального.

Поражение нервной системы при НАА обусловлено воспалительным процессом в брахиоцефальном стволе с вовлечением в патологический процесс общих сонных и позвоночных артерий, что вызывает неврологическую симптоматику [9].

Выделяют 3 стадии болезни Такаюсу:

1. Острая или ранняя стадия — характеризуется деструкцией внутренней эластической мембраны и инфильтрацией артериальной стенки лимфоцитами и плазмощитами. Гигантские клетки встречаются редко. Больше всего изменений находят в средней и наружной оболочках. Внутренняя оболочка утолщена (пролиферация эндотелия), образуются пристеночные тромбы.

2. Подострая или поздняя стадия — характеризуется сменой описанных изменений продуктивным воспалением с образованием гранулем из макрофагов, эпителиоидных, плазматических и гигантских клеток.

3. Склеротическая или финальная стадия — характеризуется склерозом стенки артерии. Находят организацию тромботических масс, стенозирование просвета артерии, иногда полную облитерацию просвета сосуда.

В зависимости от патологоанатомической картины выделяют аневризматический, деформирующий и стенозирующий неспецифический ортоартериит. Характерное для НАА сегментарное гранулематозное воспаление аорты и ее ветвей, определяющееся в 50 % случаев, начинается в адвентиции и наружных слоях средней оболочки сосуда, а также в области *vasa vasorum* [10]. При микроскопическом исследовании гранулем обнаруживаются скопления лимфоцитов, плазматических, ретикулярных клеток, в меньшей степени присутствуют нейтрофилы и гигантские многоядерные клетки. При прогрессировании заболевания развиваются фиброз гранулем, склерозирование и надрывы средней оболочки, пролиферация эндотелия, ведущая к сужению просвета сосуда. В средней оболочке и интима происходят процессы неоваскуляризации. Интима вследствие пролиферации и миграции фибробластов, а также накопления полисахаридов утолщается,

на ее поверхности наблюдается отложение фибрина, также могут развиваться осложнения в виде тромбоза. Мышечный слой артерии атрофируется, замещается на соединительную ткань и сдавливается широкой фиброзной интимой и муфтой утолщенной адвентиции [11]. Если воспалительный процесс прогрессирует быстрее формирования соединительной ткани, то в стенке артерии образуется аневризма [10]. Совокупность морфологических изменений при НАА приводит к стенозу, локализованному в нисходящем отделе грудной аорты и периренальной части брюшной аорты, окклюзии — в дистальном отделе брюшной аорты или области бифуркации аорты, дилатации — в восходящей аорте и ее длинном сегменте, и формированию аневризм аорты — в нисходящем отделе грудной аорты и брюшной аорте. НАА приводит к одновременному поражению аорты и многочисленных ее ветвей. В процесс вовлекаются подключичные и сонные артерии (70–90 %), реже — дуга и нисходящая часть аорты, почечные и легочные артерии (30–50 %), еще реже — брюшная аорта, чревный ствол, мезентериальные, общие подвздошные и коронарные артерии (10–30 %). Крайне редко встречается изолированное поражение легочной, печеночной или подвздошной артерии. Соответственно характеру и локализации сосудистого поражения НАА может носить различные клинические «маски» или их сочетания.

Таким образом, учитывая недостаточную изученность этиологии и патогенеза НАА, его места в структуре общей заболеваемости, специфики при различных степенях тяжести и остроты процесса, болезнь Такаясу может оказаться значительно более существенной по своим социальным последствиям, чем это принято считать. Так как течение артериита Такаясу носит хронический характер с периодами обострения различной выраженности, полной и неполной ремиссии, очевидно, что многообразие проявлений НАА способствует появлению врачебных ошибок.

В связи с редкостью патологии каждый случай болезни Такаясу представляет большой теоретический и практический интерес. Приводим собственное наблюдение случая болезни Такаясу, который был диагностирован при жизни больного, а затем верифицирован после его смерти.

Материалы и методы

Были изучены данные аутопсии. Для гистологического исследования материал фиксировался в 10 % растворе формалина с последующей заливкой в формалин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты исследования

Пациент О., 39 лет, считает себя больным с 1986 г., когда у него был выявлен атероскле-

роз сосудов нижних конечностей. Обследовался дважды в РНПЦ «Кардиология», где ему был выставлен диагноз: «Неспецифический аортоартериит с преимущественным поражением брахиоцефальных, почечных артерий, сосудов ног». Из-за общей тяжести состояния в операции на сосудах почек было отказано. Поступил на стационарное лечение в связи с ухудшением самочувствия. За время нахождения в стационаре отмечалась стойкая отрицательная динамика, нарастали симптомы хронической почечной недостаточности. Несмотря на проводимое лечение, больной умер.

Данные патологоанатомического исследования

Труп мужчины средних лет, удовлетворительного питания. Нижние конечности отечны. Кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка мягкая, полнокровная, легко отделяется от костей черепа. Мягкие мозговые оболочки перламутрового вида. Борозды сглажены, извилины уплощены. Вещество мозга плотное. На разрезе выражен спонгиоз, серое вещество истончено. Сосуды основания мозга с толстыми стенками, в просветах атеросклеротические бляшки, суживающие просвет примерно на 1/2. Мозжечок с сохраненным древовидным рисунком, на нижней поверхности миндаликотрангуляционные борозды. Эпендима желудочков гладкая, блестящая, сосудистые сплетения полнокровны. В просветах желудочков — небольшое количество прозрачного ликвора. Плевральные полости свободны. Легкие тестоватой консистенции, с поверхности разреза стекает большое количество пенистой, кровянистой жидкости. Интима аорты с многочисленными атеросклеротическими бляшками, устья почечных артерий полностью перекрыты атеросклеротическими бляшками, стенки их толстые; интима почечных артерий бугристая, жемчужно-матовая, встречаются очаги кальцификации. Просветы подвздошных артерий почти полностью стенозированы. Просветы сонных артерий с окклюзией. Интима этих сосудов бугристая, стенки утолщены. Полость сердечной сорочки облитерирована за счет слипания перикарда с эпикардом. Сердце размерами 16×15×8 см, на эпикарде массивные наложения, что придает ему «волосатый» вид. Толщина стенки левого желудочка у основания 2,2 см, правого — 0,3 см. Просвет ствола легочной артерии свободен. Коронарные артерии с отложениями липидов на стенках в виде желтоватого цвета пятен. На разрезе ткань сердечной мышцы буро-красного цвета, полнокровная. Клапаны тонкие, гладкие. В камерах сердца смешанные сгустки. Слизистая пищевода цианотичная, с продольной складчатостью. Желудок обычного вида, слизистая — склад-

чатая, с многочисленными эрозиями и кровоизлияниями в складки. Поджелудочная железа серого цвета, дольчатого строения. Кишечник практически пуст. Печень размерами 26×16×11×7 см, нижний край — закруглен, паренхима печени на разрезе с выраженным полнокровием центральных вен и капилляров, что придает ей вид мускатного ореха. Желчный пузырь обычного вида, в его просвете небольшое количество концентрированной желчи. Желчные пути проходимы. Селезенка размерами 10×6×3 см, плотная. Пульпа вишневого цвета, соскоба не дает. Почки размерами 6×3×2,5 см, плотные. Фиброзная капсула почек снимается с большим трудом, на

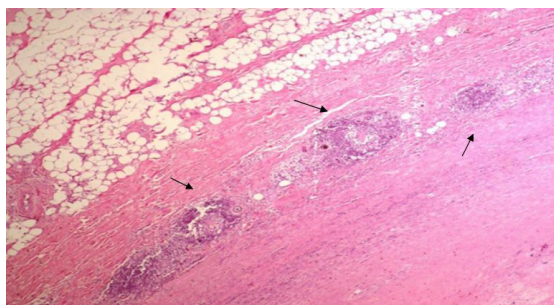


Рисунок 1 — Гистологическая картина в стенке артерии при НАА. Гигантоклеточная гранулема (указано стрелками). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: ×40

Ткань головного мозга с выраженным периваскулярным и перицеллюлярным отеком, дистрофическими изменениями нейронов. В почках обнаружены морфологические признаки хронической почечной недостаточности: склероз стромы с дистрофическими изменениями эпителия канальцев, с обширными участками нефронекроза. В печени отмечалось полнокровие капилляров и центральных вен с гибелью гепатоцитов, дистрофические изменения гепатоцитов периферических отделов долек. В ткани сердца была обнаружена гипертрофия мышечных волокон с диффузным кардиосклерозом; интерстициальный отек.

В легочной ткани — в просветах расширенных альвеол большое количество белкового экссудата, эритроцитов, слущенного альвеолярного эпителия. Слизистая желудка с морфологическими признаками уремического гастрита.

Заключение

На основании вышеизложенных данных аутопсии с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов органов и тканей больного был выставлен следующий патологоанатомический диагноз: «Основной: неспецифический аортоартериит с резким утолщением и стенозом стенок почечных артерий, окклюзией подвздошных артерий, атеро-

разрезе — отсутствует дифференцировка слоев. Чашечно-лоханочная система расширена, слизистая мочеточников серого цвета, просвет — свободен. Надпочечники листовидной формы, толщина мозгового слоя 0,2 см.

При гистологическом исследовании в стенках сосудов были выявлены следующие изменения: стенки сосудов резко утолщены с наличием гигантоклеточных гранул в мышечной оболочке и адвентиции (рисунок 1), склерозированы, с многочисленными атеросклеротическими бляшками на разных этапах развития, стенозирующих просвет сосудов практически полностью. Воспалительный процесс носит характер перимезаортита (рисунок 2).

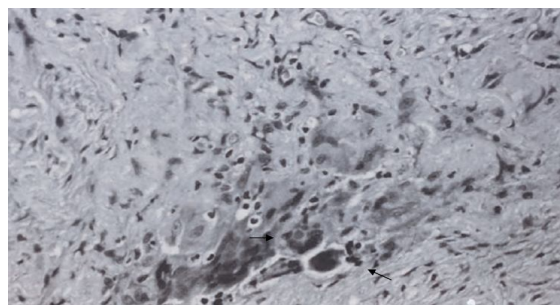


Рисунок 2 — Воспалительные изменения в меди и адвентиции артерии, представленные инфильтрацией мононуклеарами и гигантскими клетками (указано стрелками). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: ×100

склерозом сонных и мозговых артерий; атеросклероз аорты. Осложнения: хроническая почечная недостаточность, азотемическая уремия: уремический отек легких, слипчивый перикардит, отек-набухание вещества головного мозга, уремический гастрит. Симптоматическая ренальная гипертензия: концентрическая гипертрофия стенки левого желудочка (толщина стенки 2,2 см, масса сердца 700 г). Анасарка. Мускатная печень, застойная селезенка. Паренхиматозная дистрофия печени, почек, миокарда».

Смерть больного наступила в результате хронической почечной недостаточности.

Таким образом, распространенность данного заболевания в популяции может быть выше, чем принято считать, так как обычно в ходе рутинного патологоанатомического исследования ни аорта, ни магистральные артерии не подвергаются тщательному гистологическому исследованию [9]. В этой связи необходимость проведения гистологического исследования сосудов внутренних органов приобретает особую актуальность. Необходимо также отметить, что НАА имеет многообразие клинических проявлений, а его дифференциальная диагностика довольно трудна. Имея различные клинические «маски», а порой и их сочетания, болезнь может не распознаваться в течение длительного времени, что требует при-

стального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ishikawa, K.* Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors / K. Ishikawa, S. Maetani // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 855–860.
2. *Savage, C. O.* Primary systemic vasculitis / C. O. Savage, L. Harper, D. Ady // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 553–558.
3. Natural history of aortoarteritis / R. Subramanyan [et al.] // *Circulation*. — 1998. — Vol. 80. — P. 429–437.
4. *Pagnoux, C.* Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides / C. Pagnoux, L. Guillemin // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14, № 9. — P. 718–722.
5. *Hayreh, S. S.* Management of giant cell arteritis / S. S. Hayreh, B. Zimmerman // *Ophthalmologica*. — 2003. — Vol. 217, № 4. — P. 239–259.
6. *Стрижаков, Л. А.* Поражение сердца при системных васкулитах: клинические проявления, диагностика и лечение /
- Л. А. Стрижаков, О. Г. Кривошеев, Е. Н. Семенова // *Клиническая медицина*. — 2006. — Т. 84, № 12. — С. 8–13.
7. Takayasu's arteritis: a changing disease / M. Vanoli [et al.] // *Journal of nephrology*. — 2001. — Vol. 14, № 6. — P. 497–505.
8. *Tada, Y.* Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm / Y. Tada // *Nippon Rinsho*. — 1994. — Vol. 52. — P. 2191–2202.
9. *Покровский, А. В.* Диагностика и лечение неспецифического аортоартерита / А. В. Покровский, А. Е. Зотиков, В. Л. Юдин. — М.: Ирис, 2002. — 144 с.
10. Johnston, S.L. Takayasu arteritis: a review / S. L. Johnston, R. J. Rock, M. M. Gompels // *Journal of clinical pathology*. — 2002. — Vol. 55, № 7. — P. 481–486.
11. *Levine, S. M.* Giant cell arteritis / S. M. Levine, D. B. Hellmann // *Current opinion in rheumatology*. — 2002. — Vol. 14, № 1. — P. 3–10.
10. *Tada, Y.* Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm / Y. Tada // *Nippon Rinsho*. — 1994. — Vol. 52. — P. 2191–2202.

Поступила 12.09.2014

УДК 616.22-006-02-71

НЕТИПИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОРТАНИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С. А. Иванов, Л. А. Платошкина, И. Д. Шляга

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: проанализировать клинические проявления, данные инструментальных и цитоморфологических методов обследования у пациентов с нетипичными опухолями гортани.

Материал и методы. Изучены результаты обследования пациентов с редкими формами злокачественных новообразований гортани. Полученные данные сопоставлены с типичными проявлениями плоскоклеточного рака гортани.

Результаты. Установлено, что клиническая картина редких опухолей гортани, таких как хондросаркома и нейроэндокринные опухоли существенно отличается от проявлений плоскоклеточного рака гортани.

Заключение. Клиническое течение нетипичных форм злокачественных новообразований гортани имеет ряд особенностей, предопределяющих трудности в их диагностике.

Ключевые слова: опухоли гортани, плоскоклеточный рак, хондросаркома, нейроэндокринные опухоли.

ATYPICAL LARYNGEAL TUMORS: CLINICAL OBSERVATIONS

S. A. Ivanov, L. A. Platoshkina, I. D. Shlyga

Gomel State Medical University

Objective: to analyze clinical manifestations and data of tool and cytomorphological methods of examination in patients with atypical laryngeal tumors.

Material and methods. The results of the examination of patients with rare forms of laryngeal malignant tumors were studied and then compared to the typical manifestation of squamous cell carcinoma.

Results. It was found out that the clinical picture of rare laryngeal tumors, such as chondrosarcoma and neuroendocrine neoplasms, differs significantly from the clinical manifestation of squamous cell carcinoma of the larynx.

Conclusion. The clinical course of atypical forms of laryngeal malignant neoplasms has a number of particular features which predetermine certain diagnostic difficulties.

Key words: laryngeal tumors, squamous cell carcinoma, chondrosarcoma, neuroendocrine.

Введение

Злокачественные новообразования гортани занимают первое место среди опухолей головы и шеи [1]. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями опухоли данной локализации составляют от 2 до 5 % [2]. Более чем в 95 % случаев опухоль имеет гистологическую структуру плоскоклеточного рака различной степе-

ни дифференцировки [1–3]. Остальные гистологические варианты встречаются крайне редко и представлены нейроэндокринными и лимфоэпителиальными опухолями, саркомами, аденокарциномами, меланомой и другими [1]. Клинические проявления карциномы гортани достаточно характерны: определяемый ларингоскопически патологический очаг на слизистой оболочке и функциональные на-

рушения соответственно локализации и размеру опухоли [2]. Метастазирование преимущественно лимфогенное в лимфатические узлы шеи [2, 3]. Рак вестибулярного отдела гортани протекает наиболее агрессивно, что обусловлено быстрым распространением опухоли на окружающие ткани и высоким риском регионарного метастазирования (49 %) [1–3]. Начальные стадии заболевания, как правило, длительное время протекают бессимптомно, а появление жалоб на наличие инородного тела и дисфагию свидетельствуют о распространенности процесса. Учитывая скудость клинических проявлений, большинство пациентов с опухолью вестибулярного отдела обращаются за помощью, уже имея клинически определяемые регионарные метастазы [2–4]. Клиническое течение опухолей голосового отдела менее агрессивное. Основным симптомом — дисфония различной степени выраженности, которая возникает еще на начальных этапах развития заболевания. По мере роста образования присоединяются явления стеноза. Рак голосовых складок метастазирует сравнительно редко (0,4–5,0 %) и на более поздних стадиях заболевания [2–4]. При локализации опухолей в подскладковом отделе гортани на первый план выходят явления стеноза гортани. По мере роста новообразования и распространении на средний отдел присоединяется дисфония. Частота регионарного метастазирования составляет 15–12 % [2, 3]. Изредка наблюдаются случаи рака гортани, не сопровождающиеся жалобами и характерной ларингоскопической картиной даже при местнораспространенной опухоли. Первичная диагностика нетипичных новообразований гортани представляет определенные сложности, так как на первый план выходят проявления отдаленного метастазирования, признаки поражения других органов, данные инструментальных методов обследования. Наблюдения редких опухолей гортани подлежат детальному изучению и анализу с целью систематизации клинического опыта.

Цель

Проанализировать клинические проявления, данные инструментальных и цитоморфологических методов обследования у пациентов с нетипичными опухолями гортани.

Материал и методы исследования

Исследованы жалобы, анамнестические сведения, данные физикального, инструментального, морфологического исследования у пациентов с редкими формами злокачественных опухолей гортани. Пациентам проводилось стационарное обследование и лечение на базе отделения опухолей головы и шеи учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Диагностические мероприятия включали клинические и инструментальные методы согласно принятому в Республике Беларусь протоколу. Данные сопоставлены с типичными проявлениями плоскоклеточного рака гортани.

Результаты и обсуждение

Хондросаркома. Саркомы составляют менее 1 % всех злокачественных новообразований гортани [5]. Среди данной группы новообразований наиболее распространенной является хондросаркома, которая встречается в 0,07–0,2 % случаев [6]. Начиная с 1816 г., в литературных источниках описано около 250 случаев хондросаркомы гортани [5, 6]. Чаще болеют мужчины в возрасте 50–70 лет. В 70 % поражается перстневидный хрящ, в 20 % — щитовидный, реже всего опухоль локализуется в области черпаловидного хряща — 10 % [6]. Хондросаркома гортани характеризуется медленным ростом, симптоматика длительное время скудная. Клинические проявления включают дисфонию, явления стеноза либо наличие пальпаторно определяемой опухоли в тканях переднего треугольника шеи. Ларингоскопическая картина представлена наличием опухолевидного образования, покрытого интактной слизистой оболочкой.

Клинический случай. Пациент Ш., мужчина, 56 лет. Обратился в поликлиническое отделение ГОКОД с жалобами на узловое образование в мягких тканях шеи в проекции щитовидного хряща справа, боль в горле при глотании. В течение 6 лет неоднократно обследовался у оториноларингологов в связи с дискомфортом в горле при глотании. Проявления постепенно нарастали. Пациенту выставился диагноз: «Хронический фарингит», проводилось стандартное противовоспалительное лечение с временным парциальным эффектом. Подобные жалобы характерны для рака вестибулярного отдела гортани, однако опухоли данной локализации характеризуются быстрым ростом: большинство пациентов сообщают о длительности заболевания 2–4 месяца. Саркомы мягких тканей обычно дебютируют локальными изменениями в виде узловых образований, по мере роста присоединяются те или иные функциональные нарушения.

При ларингоскопическом исследовании выявлено образование в вестибулярном отделе гортани. Выставлен предварительный диагноз: «Рак гортани с распространением в мягкие ткани шеи». Ларингоскопическая картина: деформация правой вестибулярной складки с выбуханием ее в просвет органа, грушевидные синусы свободны, голосовые складки подвижны, правый черпаловидный хрящ утолщен, слизистая оболочка не изменена — розовая, гладкая, эластичная (рисунк 1). Рак гортани почти всегда сопровождается изменениями покровного эпителия с образованием язв, инфильтратов, папиллярных или веррукозных разрастаний. Наличие субэпителиального узла при интактном покрове характерно для сарком мягких тканей.

Типичная ларингоскопическая картина плоскоклеточного рака вестибулярного отдела гортани представлена на рисунке 2.

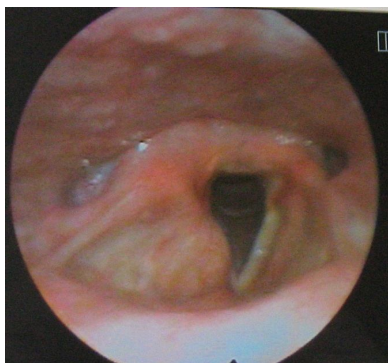


Рисунок 1 — Ларингоскопическая картина пациента Щ.

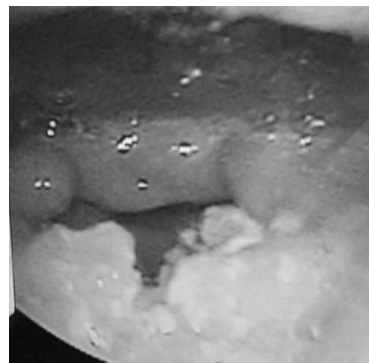


Рисунок 2 — Ларингоскопическая картина плоскоклеточного рака вестибулярного отдела гортани

Данные компьютерной томографии мягких тканей шеи: в проекции гортани справа определяется объемное образование до 4,5×3,5 см с бугристым контуром с распространением на преддверие и подскладочное

пространство. Образование разрушает правую половину подъязычной кости и перстневидного хряща. Увеличенных лимфатических узлов шеи не выявлено. Томограмма представлена на рисунке 3.

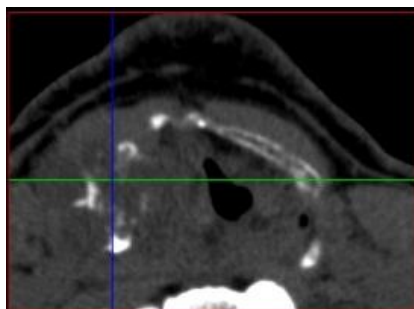


Рисунок 3 — Компьютерная томограмма пациента Щ.

Подобная картина может отмечаться при опухоли любого гистологического строения. Выполнена аспирационная пункционная биопсия новообразования под контролем эндоскопа. Данные цитологического исследования: жировая ткань, ткань щитовидной железы. Цитологическое исследование пунктата позволяет верифицировать плоскоклеточный рак более чем в 90 % случаев, а при опухолях мезенхимального происхождения оно чаще неинформативно. Пациент госпитализирован в отделение опухолей головы и шеи ГОКОД для оперативного лечения с диагнозом: «Рак гортани».

Во время оперативного вмешательства из наружного шейного доступа выполнена ревизия преднадгортанникового пространства. Обнаружена опухоль в плотной капсуле, врастающая в пластинку щитовидного хряща и тело подъязычной кости. Резецирована правая половина щитовидного хряща с врастающей в него опухолью и фрагментом подъязычной кости в пределах здоровых тканей. Интраоперационное гистологическое исследование: хондросаркома, контроль краев резекции — без признаков опухолевого роста. Окончательное гистологиче-

ское заключение: в мягких тканях на фоне фибро-воспалительных изменений участок гиалинового хряща и очаги кальциноза и кистообразования, картина реактивного остеохондроматоза с фибро-воспалительными изменениями в окружающих мягких тканях. Учитывая наличие атипической пролиферации в хрящевой ткани, рекомендована консультация прозекторского совета ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», заключение: хондросаркома, степень дифференцировки G1.

Это единственный случай саркомы гортани в Гомельской области за последние 10 лет, в то время как ежегодное число заболевших плоскоклеточным раком гортани в регионе составляет около 100.

Нейроэндокринная опухоль. Нейроэндокринные новообразования относятся к редким гистологическим вариантам злокачественных опухолей гортани. На сегодняшний день описано не более 700 случаев [7]. Выделяют 4 типа нейроэндокринных новообразований гортани: типичный карциноид (3 %), атипичный карциноид (54 %), мелкоклеточная нейроэндокринная

карцинома (34 %), параганглиома (9 %) [7, 8]. Первые 3 типа являются опухолями эпителиального происхождения, параганглиома — нейрогенного. Наиболее доброкачественное течение характерно для типичного карциноида и параганглиомы. Более агрессивно протекает мелко-клеточная нейроэндокринная карцинома: опухоль отличается быстрым ростом, ранним регионарным и отдаленным метастазированием. Атипичный карциноид также характеризуется агрессивным течением с высоким риском метастазирования, однако с лучшим прогнозом. Для него характерны отдаленные метастазы в кожу, кости, лимфоидную ткань, печень и легкие [7, 8].

Клинический случай. Пациент Н., мужчина, 45 лет. Считает себя больным 5 лет, в течение которых имеет жалобы на боль в горле,

чувство першения. По данным анамнеза 5 и 3 года назад производился осмотр оториноларингологом с выставлением диагноза: «Хронический фарингит». Пациенту назначались курсы противовоспалительного лечения. Лечился эпизодически, контроль лечения не проводился. Новые жалобы не появлялись. Около 10 месяцев назад пациент заметил появление узелковых элементов на коже туловища и головы, прогрессирующую потерю массы тела. Лечение у дерматолога эффекта не приносило. Узелки увеличивались в размере, стали болезненными. При непрямой ларингоскопии выявлено новообразование вестибулярного отдела гортани справа в области черпаловидного хряща и черпалонадгортанной складки (рисунок 4).



Рисунок 4 — Ларингоскопическая картина пациента Н.

Орофарингоскопия: новообразование правой небной миндалины. Выполнена биопсия новообразований кожи и правой небной миндалины, гистологическое заключение: апокринная гидраденома с малигнизацией и онкоцитомой соответственно. Данные УЗИ шеи: метастатический лимфоузел в средней трети шеи размером 29×27 мм. При КТ шеи выявлено образование вестибулярного отдела гортани справа, с

бугристыми контурами, размером 1,4×1,6×1,3 см, которое интимно прилежит к задней поверхности надгортанника и черпалонадгортанной складке (рисунок 5). Вестибулярные и голосовые складки — без особенностей, подскладочное пространство свободное. Справа по задне-медиальной поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы, на уровне С5 выявлено патологическое образование размерами до 2,6×2,4 см.

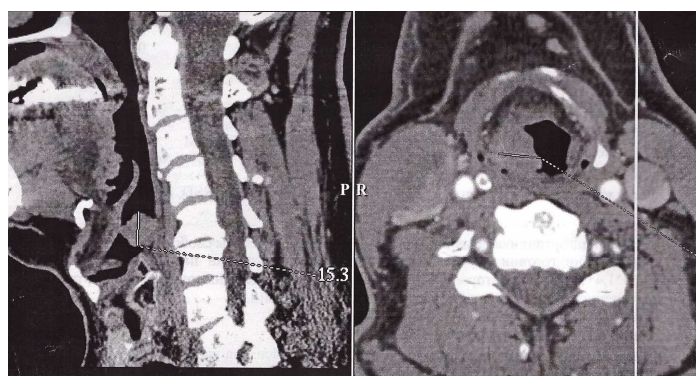


Рисунок 5 – Компьютерная томограмма пациента Н.

Гистологическое исследование опухоли гортани: нейроэндокринный рак. Препараты из гортани, кожи спины, правой небной миндалины консультированы прозекторским советом ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александров-

ва». Гистологическое исследование опухоли гортани: атипичный карциноид. Гистологическое исследование новообразования кожи спины, правой небной миндалины: метастазы атипичного карциноида.

Для плоскоклеточного рака гортани обычно характерен более короткий анамнез заболевания, редко более 6 месяцев. В клинической картине преобладают локорегионарные проявления. Типично постепенное присоединение новых местных симптомов: дискомфорт в горле — боль — затруднение глотания — оталгия — лимфаденопатия. Гематогенные метастазы, как правило, поражают легкие, исключительно редко — кожу и мягкие ткани. Описанное клиническое поведение опухоли более характерно для мелкоклеточного рака легкого [7, 9].

Внешний вид характерной плоскоклеточной карциномы характеризуется неправильной формой, белесовато-розовым цветом, неровной мелкозернистой поверхностью (рисунок 2). Нейроэндокринные опухоли имеют более правильную форму, синюшный цвет без белесого оттенка. Поверхность этого новообразования более гладкая, отличается по фактуре от плоскоклеточного рака.

Заключение

Хондросаркома и нейроэндокринные опухоли гортани являются нетипичными новообразованиями для данной локализации. Их ди-

агностика затруднена в связи с особенностями клинического течения, а также недостаточной освещенностью данной патологии в отечественной научной литературе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Management of Rare Adult Tumors / Editors: Yazid Belkacémi [et al.]. — New-York: Springer, 2009. — P. 600.
2. Оториноларингология: Национальное руководство / под общ. ред. В. Т. Пальчуна. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — С. 1016.
3. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — С. 126–141.
4. Shah, J. P. Treatment of cancer of the head and neck / J. P. Shah, W. Lydian // Cancer J. Clinicians. — 1995. — Vol. 45 (6). — P. 352–364.
5. Chondrosarcoma of the arytenoids- a rare laryngeal malignancy / S. Ghatak [et al.] // Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. — 2008. — Vol. 60, № 4. — P. 376–378.
6. Chondrosarcoma of the Larynx: A Clinicopathologic Study of 111 Cases With a Review of the Literature / Th. Lester, G. Francis // American Journal of Surgical Pathology. — 2002. — Vol. 26, № 6. — P. 836–851.
7. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview / A. Ferlito [et al.] // Head and Neck. — 2009. — Vol. 31, № 12. — P. 1634–1646.
8. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx / J. S. Lewis [et al.] // The Laryngoscope. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 1187–1193.
9. Small-cell neuroendocrine tumor of larynx: A rare presentation / M. Dhingra [et al.] // Indian Journal of Pathology and Microbiology. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 63–64.

Поступила 16.05.2014

УДК 616.5-002.72

ПЕРВИЧНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ КОЖИ

Г. В. Драгун, С. А. Сохар, О. А. Бондарева, Л. Н. Рубанов

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер
Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

В статье рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза аспергиллеза, клинические проявления заболевания на коже. Описан случай аспергиллеза кожи у женщины 56 лет на фоне термического ожога.

Ключевые слова: аспергиллез, микозы, амфотерецин В.

PRIMARY INVASIVE ASPERGILLOSIS OF THE SKIN

G. V. Dragun, S. A. Sohar, O. A. Bondareva, L. N. Rubanov

**Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Dermatovenerologic Clinic
Republican Research Centre for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel**

This article considers the etiology, epidemiology, pathogenesis of aspergillosis, clinical manifestations of the disease on the skin. A clinical case of aspergillosis of the skin in a 56-year woman associated with a thermal burn has been described.

Key words: aspergillosis, mycoses, amphotericin B.

Введение

Аспергиллез — группа инфекционных заболеваний, обусловленных грибами рода *Aspergillus* [2].

Первое описание болезней человека, вызываемых грибами рода *Aspergillus*, было опублико-

вано в середине XVIII в. В течение следующих 100 лет были выявлены почти все формы аспергиллеза у человека, а аллергия и манифестация сапрофитных аспергиллов были распознаны как основные причины заболевания у людей [4].

Из 200 изученных видов аспергилл 20 видов при снижении иммунитета вызывают аспергиллез [1]. Главным возбудителем всех форм аспергиллеза является *A. fumigatus*. Ему принадлежит 90 % этиологии. На втором месте, как правило, стоит *A. flavus*. Далее располагаются *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и другие виды [2].

Аспергиллы имеют септированный, ветвящийся мицелий. Размножаются в основном бесполым путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цветов. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток — стеригум (метул, фиалид), находящихся на вздутии споронесущей гифы (конидиеносца). В пораженной ткани обнаруживается септированный мицелий. На среде Сабуро, сусло-агаре при температуре 24 °С, через 3–4 сут. вырастают белые, пушистые колонии, которые затем темнеют [1]. Аспергиллы строгие аэробы, термотолерантные грибы, способны расти при 40 °С и более высоких температурах [2].

Среди факторов патогенности аспергилл выделяют инвазивный рост, способность выживать во внутренней среде человека и наличие ферментов — протеиназ, в частности, кератиназы и эластазы. Многие виды *Aspergillus* выделяют экзотоксины. Попадание спор *Aspergillus* на слизистые дыхательных путей, кожу не приводит к разрушению тканей. Прорастание спор контролируется макрофагами, и локальная недостаточность их функции способствует инвазии аспергилл. В части случаев инвазионного аспергиллеза наступает гематогенная диссеминация — в головной мозг, почки, сердце, кости и другие органы [2].

Все аспергиллы — космополиты, сапрофиты, обитающие в почве, окружающем воздухе, в домашней и строительной пыли. Заболевание распространено повсеместно. Механизм инфицирования аэрогенный, споры гриба попадают на слизистые дыхательных путей. Гораздо реже заражение происходит в результате травматической имплантации возбудителя, в том числе и при инфицировании мест инъекций, при хирургических вмешательствах. Внутрибольничные вспышки аспергиллеза возникают, как правило, там, где рядом с больницей или внутри нее проводятся строительные работы, во время которых вместе со строительной пылью в воздух высвобождается огромное количество спор. Описаны внутрибольничные вспышки, причиной которых было загрязнение аспергиллами систем вентиляции, кондиционеров. С грибами рода *Aspergillus* встречаются чаще люди следующих профессий: сельскохозяйственные рабочие, птицеводы, строители, мусорщики, работники ткацких фабрик, ферментных производств [2].

Наиболее тяжелый аспергиллез возникает на фоне глубокой гранулоцитопении и функционального дефекта фагоцитов из-за системного применения больших доз кортикостероидов. Кроме того, наиболее значима грибковая инфекция у пациентов с гематологическими новообразованиями, апластической анемией, пересаженными внутренними органами, а также развернутой стадией ВИЧ-инфекции [3].

Классификация аспергиллеза помещена в раздел МКБ-10 В44 с подразделами, соответствующими клиническим формам (таблица 1) [2].

Таблица 1 — Классификация аспергиллеза по МКБ-10

Код	Нозология	Клинические формы
В44	Аспергиллез	
В44.0	Инвазивный легочный	Все формы инвазивного аспергиллеза легких
В44.1	Другие формы легочного аспергиллеза	Аспергиллема легких и АБЛА
В44.2	Тонзиллярный	Поражение придаточных пазух носа
В44.7	Диссеминированный	Все формы диссеминированного аспергиллеза
В44.8	Другие виды	Первичный инвазивный аспергиллез кожи
В44.9	Неуточненный	Аспергиллез без точного указания формы и локализации

Кожа — характерная локализация поражения при диссеминированном аспергиллезе. Очаги представлены папулами, бляшками с четкими краями, которые со временем превращаются в пустулы, изъязвляются в центре и покрываются черным некротическим струпом. Кроме того, могут встречаться подкожные абсцессы и гранулемы [2].

Аспергиллез кожи может быть первичным, вследствие загрязнения раны или места инъекции, ожоговой поверхности, может осложнять катетеризацию сосудов. Описан аспергиллез кожи как осложнение хронической пиодермии. Для первичного аспергиллеза характерны эри-

тематозные узлы с некротическим изъязвлением в центре. Описаны также подкожные гранулемы и абсцессы, пустулы, вегетации [2]. Приводим описание клинического наблюдения.

Случай из практики

Пациентка 1956 г.р. поступила в ЦРБ с термическими ожогами вследствие взрыва газового баллона. Спустя сутки была доставлена в ожоговое отделение ГКБ № 1 (рисунки 1, 2). На 5-е сутки пребывания в ожоговом отделении под повязками, на поверхности ожоговых ран были отмечены очаги черного цвета. На 6-е сутки подобные высыпания появились

и на участках здоровой кожи. На 7-е сутки пациентка умерла.

Основной диагноз:

1) Ожоговая болезнь. Термический ожог пламенем 3, 4 степени / 50 % головы, ягодиц, верхних и нижних конечностей. Ожоговый шок 2–3 степени. Термоингаляционная травма, ожог верхних дыхательных путей. Баротравма.

2) Закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, острый период. Перелом теменной кости справа.

Осложнения: Полиорганная недостаточность. Сепсис. Двусторонний фибринозно-язвенный эндобронхит 2 степени воспаления. Отек головного мозга.

Дерматологический статус

Процесс носит распространенный характер. Наблюдается склонность высыпаний к группировке, слиянию, расположение ближе к региональному.

На коже лица (рисунок 3), верхних и нижних конечностей (рисунки 4, 5) определяются очаги черного цвета, округлой и неправильной формы, с бархатистой поверхностью, некоторые из них с валиком по периферии.



Рисунок 1 — На 3-й день пребывания в ожоговом отделении



Рисунок 2 — Ожоги 2–3 степени



Рисунок 3 — Микотическое поражение кожи лица



Рисунок 4 — Очаги черно-серого цвета с бархатистой поверхностью на предплечье



Рисунок 5 — Поражение нижних конечностей

Обследования:

Общий анализ крови: лейкопения (абсолютная лимфопения), тромбоцитопения, палочкоядерный сдвиг влево.

ОАК 04.09.2012 г.: Нb — 131 г/л, Ег — $3,68 \times 10^{12}/л$, L — $3,6 \times 10^9/л$, Тр — $80 \times 10^9/л$, СОЭ — 12 мм/ч, Э — 1, П — 21, С — 68, Л — 6, М — 4.

ОАМ 04.09.2012 г.: цвет — с/ж, кислая, уд. вес — 1015, сахар — отр., белок — отр, лейкоц. — 1–2, эр. — 8–10 в п/з.

БАК 29.08.2012 г.: о. белок — 52,4 г/л, мочевины — 3,2 ммоль/л, АсАТ — 32 Ед/л, АлАТ — 52 Ед/л, К — 4,4 ммоль/л, Na — 151 ммоль/л, Cl — 117 ммоль/л.

Сахар 29.08.2012 г. — 4,2 ммоль/л. Сахар 04.09.2012 г. — 7,1 ммоль/л.

Культуральное исследование: цвет колонии (среда Сабуро, + 28 °С) на 2–3-и сутки —

белые, на 4-е сутки — бело-желтые, на 5-е сутки — лимонно-желтые, на 6-е сутки — желто-оливкового цвета. Быстрорастущие, поверхность шерстисто-кочковатая, глубина 2–3 мм. Обратная сторона колоний — светло-желтая, экссудат не выделяют (рисунки 6–9).

Микроморфология: гифы септированные, бесцветные. Конидиальные головки округлые. На молодых конидиальных головках цепочки конидий располагаются преимущественно на верхней части, затем фиалиды с конидиями покрывают всю конидиальную головку, расходясь радиально. Конидиеносцы шероховатые, бесцветные. Конидии шаровидные, гладкие (рисунки 10–13).

Заключение (на основании культурального и микроскопического исследований): идентифицирована грибом *A. flavus*.



Рисунок 6 — Рост колонии на 2-е сутки (белого цвета)



Рисунок 7 — Рост колонии на 4-е сутки (бело-желтые)



Рисунок 8 — Рост колоний на 5-е сутки (лимонные)

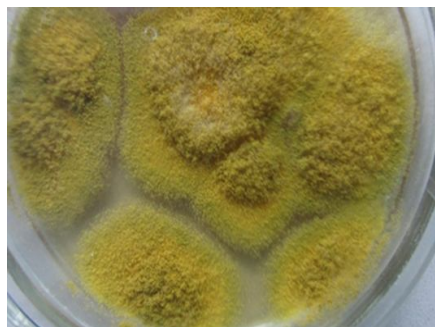


Рисунок 9 — Рост колоний на 6-е сутки (оливковые)

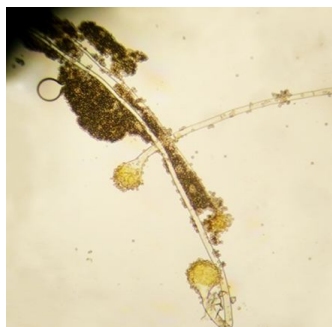


Рисунок 10 — Конидиеносцы с конидиальными головками и конидиями ($\times 100$)

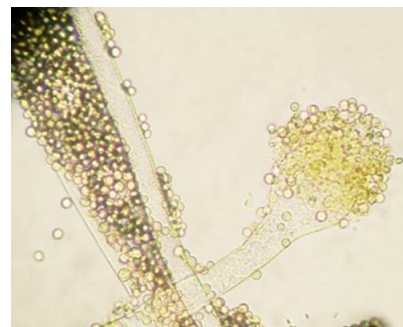


Рисунок 11 — Молодая конидиальная головка с конидиями ($\times 400$)

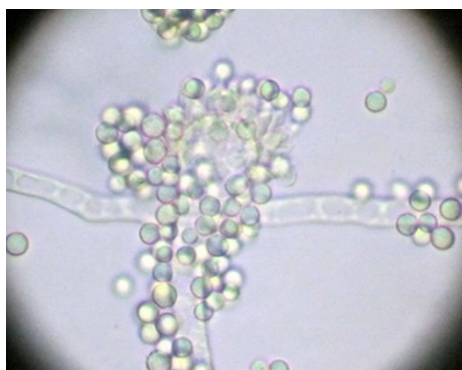


Рисунок 12 — Молодая конидиальная головка, фиалиды и конидии ($\times 400$)

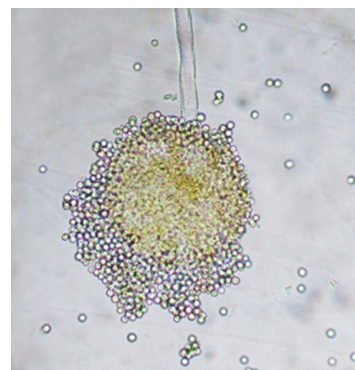


Рисунок 13 — Конидиальная головка ($\times 400$)

Патогистологическое исследование: биопсия кожно-подкожного лоскута правой голеностопной области (морфологическое исследование кожи про-

водилось посмертно). Заключение: некроз эпидермиса и собственно кожи с лейкоцитарным валом на границе. Грибковое поражение (рисунок 14).

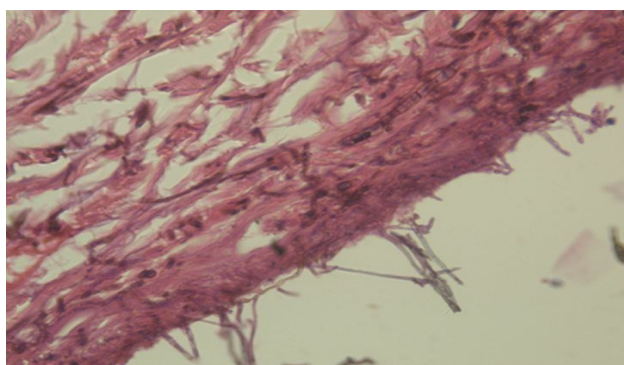


Рисунок 14 — В эпидермисе определяются нити мицелия. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$)

Проведена макроскопическая диагностика внутренних органов.

На основании анамнеза, клиники, данных лабораторного, патогистологического и патологоанатомического исследований выставлен диагноз: «Первичный инвазивный аспергиллез кожи на фоне острого иммунодефицита».

Лабораторная диагностика, лечение, профилактика аспергиллеза

Материалом для лабораторного исследования при аспергиллезе служат: при легочном — мокрота, смывы с бронхов; при диссеминированных поражениях — кровь, биоптаты, моча и спинномозговая жидкость. Можно использовать смывы из пазух носа, соскобы с пораженной кожи. Выделенный в культуре грибок, принадлежащий к роду *Aspergillus*, не всегда означает лабораторное подтверждение диагноза аспергиллеза, поскольку грибы рода *Aspergillus* являются самыми распространенными контаминантами. В диагностике инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза используют тест на обнаружение растворимого галактоманнового антигена клеточной стенки *Aspergillus* при

помощи латекс-агглютинации или ИФА [2]. Используют ПЦР-диагностику, чувствительность которой составляет 67 %, а специфичность превышает 94 % [3].

В специфической терапии аспергиллеза используются системные антимикотики: амфотерецин В внутривенно по 1,0 мг/кг 4 раза в сут., в течение 2–4 нед., с последующим назначением итраконазола по 200 мг 2 раз в сут., до 6 мес. Также применяют каспофунгин по 50 мг 4 раза в сутки, 1-й день — 70 мг и вориконазол внутривенно по 4 мг/кг 2 раза в сут., 1-й день — 6 мг/кг.

Большое рандомизированное клиническое сравнительное испытание вориконазола и амфотерецина В продемонстрировало более высокую частоту ответа на терапию, улучшение выживаемости и меньшее количество побочных эффектов у пациентов, получающих вориконазол. Помимо системной противогрибковой терапии лечение многих форм аспергиллеза требует хирургического вмешательства, а инфекции на фоне иммунодефицита — иммунореабилитации [2, 3, 5].

Методы профилактики аспергиллеза представлены в таблице 2 [3].

Таблица 2 — Методы профилактики аспергиллеза

Рутинный анализ воздуха инженерными службами больницы и инфекционный контроль
Перемещение иммунокомпроментированных пациентов с этажей, приближенных к возможным источникам заражения
Изоляция помещений напольно-потолочными пластиковыми или железобетонными барьерами
Прямое сообщение персонала и посетителей для предотвращения попадания пыли в палаты
Предупреждение попадания нефилтрованного воздуха через лифт, окна или двери
Обеспечение надлежащего функционирования системы вентиляции, в том числе присутствие воздушного фильтра, поддержание скорости воздухообмена
Изоляция технических помещений больницы от остальных, по возможности — создание в тех. помещениях пониженного давления воздуха
Установка пылевых воздушных фильтров в палаты для пациентов с длительной нейтропенией
Создание вакуума в полостях над искусственным потолком и в воздушных каналах
Очищение технических помещений и новых палат, деконтаминация медь-8-хинолинолатом
Антимикотическая профилактика инвазивного аспергиллеза у пациентов с глубокой нейтропенией и после пересадки костного мозга: амфотерицин В интраназально, в виде аэрозоля и внутривенно или итраконазол внутрь

Заключение

Представленный случай первичного аспергиллеза кожи является редким. Особенностью данного клинического наблюдения явилось быстрое, агрессивное течение заболевания. По нашему мнению, инфицирование могло произойти в результате попадания спор гриба из строительной пыли, во время взрыва газового баллона на поврежденные участки кожи, а также внутрибольничное инфицирование, так как ожоговое отделение находится в старом здании, где периодически проводятся ремонтные работы и система вентиляции несовершенна. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости

повышения уровня знаний у дерматологов и врачей других специальностей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. — М.: БИНОМ, 2012. — 221 с.
2. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: рук-во для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: БИНОМ, 2004. — С. 319–349.
3. Кэрл, А. Атлас грибковых заболеваний / А. Кэрл, Д. Кауфман, Л. Манделла. — М.: БИНОМ, 2010. — С. 134–157.
4. Rippon, J. W. Aspergillosis. In Medical Mycology: The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes / J. W. Rippon. — Philadelphia: WB Saunders & Co. — 1988. — P. 618–650.
5. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis / R. Herbrecht [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — № 34 (7). — P. 408–441.

УДК 616.346.2-002.1:618.2

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

И. Ф. Крот, Е. А. Эйныш, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

Острый аппендицит является самым распространенным острым хирургическим заболеванием брюшной полости у беременных и в большинстве случаев имеет атипичное и осложненное течение. Приведен обзор литературы и описаны два клинических случая возникновения осложненных форм острого аппендицита в III триместре беременности. В первом примере на фоне запоздалой диагностики развился аппендикулярный абсцесс, оперативное лечение произведено на 17-е сутки от начала заболевания при беременности 35 недель. Во втором случае на сроке 35–36 недель произведена аппендэктомия, на 2-е сутки послеоперационного периода произошли роды через естественные родовые пути, на 9-е сутки развилась спаечная кишечная непроходимость. Роды у обеих женщин произошли преждевременно через естественные родовые пути на 2-е и 9-е сутки послеоперационного периода.

Ключевые слова: аппендицит, беременность, родоразрешение.

ACUTE APPENDICITIS DURING LATE PREGNANCY

I. F. Krot, E. A. Eynysh, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University

Acute appendicitis is the most common acute surgical abdominal disease in pregnant women, and in most cases has a non-typical and complicated course. The article presents a brief literature review and describes two clinical cases of the complicated forms of acute appendicitis in the III trimester of pregnancy. In the former case, there was appendicular abscess caused by untimely diagnosis, the surgery was performed on the seventeenth day from the onset of the illness at a term of 35 weeks. In the latter case, a woman at a term of 35–36 weeks was performed appendectomy and two days after the surgery she gave birth vaginally and then on the ninth day developed adhesive intestinal obstruction. Both the women had a preterm vaginal delivery on days 2 and 9 of the postoperative period.

Key words: appendicitis, pregnancy, delivery.

Острый аппендицит — самое распространенное острое хирургическое заболевание органов брюшной полости у беременных, частота которого, по данным разных авторов, составляет 0,05–5 % [1–5]. Эта частота превышает популяционный уровень у женщин репродуктивного возраста, что является следствием физиологических изменений во время беременности: иммуносупрессии, гормонального влияния прогестерона на моторику кишечника, топографических особенностей расположения органов брюшной полости при беременности.

Наиболее часто острый аппендицит встречается в I и II триместрах беременности (19–36 и 27–60 % соответственно), реже — в III (15–33 %) и в послеродовом периоде (6–8 %). Трудность диагностики, физиологические изменения у беременных, запоздалое оперативное вмешательство приводят к увеличению частоты осложненных форм острого аппендицита. Так, перфоративные формы острого аппендицита у беременных диагностируются чаще, чем в популяции (30–40 против 5–10 % в общей популяции). В результате летальность при остром аппендиците у беременных в 10 и более раз выше, чем вне беременности и составляет 1,0–1,1 против 0,1–0,3 % у небере-

менных, а при осложненном аппендиците доходит до 16,7 % [1, 4]. Чем больше срок беременности, тем выше уровень летальности. Летальность в поздние сроки беременности при разлитом перитоните составляет до 20–50 % для матери и до 40–90 % для плода. Даже своевременно произведенная аппендэктомия не всегда позволяет избежать акушерских и хирургических осложнений, которые встречаются в 17 % случаев [1, 6]. Высока частота и диагностических ошибок при остром аппендиците. Она составляет у беременных от 11,9 до 44,0 %, причем в равной мере допускается гипо- и гипердиагностика, соотношение частот которых составляет, соответственно, 25 и 31 % [1, 4, 7].

Небезопасен острый аппендицит у беременной и для плода. При неосложненном аппендиците перинатальные потери составляют 2–17 % и возрастают до 19,4–50 % при осложненных формах аппендицита [1, 4]. В исследованиях обнаружено, что риск преждевременного прерывания беременности в течение первой недели после аппендэктомии существенно повышается и составляет 14–28 % [1]. Кроме того, неоправданная аппендэктомия тоже в 2–2,5 раза повышает риск прерывания беременности в послеоперационном периоде.

Трудности диагностики аппендицита во многом зависят от физиологических изменений во время беременности. Смещение слепой кишки зависит от положения пациентки, сроков беременности, тонуса передней брюшной стенки, формы живота. В первой половине беременности слепая кишка находится на 5–7 см ниже уровня гребня подвздошной кости, во второй половине — на уровне гребня подвздошной кости или на 3–5 см ниже него, а также смещается кзади. В то же время существуют данные, что беременность не приводит к смещению слепой кишки с червеобразным отростком. Это объясняется тем, что частота атипичного расположения отростка у женщин вне беременности не отличается от таковой во время беременности [8, 9].

При беременности кишечник становится толерантным к простагландинам, серотонину, ацетилхолину и другим биологически активным веществам в связи с повышением порога чувствительности специфических хеморецепторов. Гипотонию кишечника поддерживает также высокий уровень прогестерона. Снижение тонуса гладких мышц кишечника и сдавление его маткой, перегибы червеобразного отростка приводят к нарушению эвакуации из него и внутристеночной ишемии, что способствует развитию воспаления. К факторам, затрудняющим диагностику, относятся также расслабление мышц брюшного пресса, физиологический лейкоцитоз беременных, наличие различных диспепсических расстройств, снижение системного иммунного ответа. В связи со смещением вверх большого сальника реже наступает ограничение процесса, а при больших сроках беременности ввиду закрытия маткой входа в малый таз выпот распространяется преимущественно вверх, формируя разлитой перитонит и поддиафрагмальные абсцессы. Также диагностику затрудняют часто симулирующие острый аппендицит угроза прерывания, пиелонефрит беременных, преждевременная отслойка плаценты.

Течение аппендицита в первой половине беременности почти не отличается от течения острого аппендицита вне беременности. Во второй половине на течение острого аппендицита влияют вышеуказанные факторы. При этом болевой синдром может быть невыраженным, вследствие чего пациентки не фиксируют на нем внимания. Рвота часто наблюдается при беременности и не имеет диагностического значения. Температурная реакция выражена слабее, чем при аппендиците вне беременности. Следует также учитывать, что лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$ у беременных — явление физиологическое. В некоторых случаях локальная болезненность будет определяться не в правой подвздошной области, а несколько вы-

ше и латеральнее. Вследствие растяжения передней брюшной стенки локальное напряжение мышц выражено слабо, а на поздних сроках может отсутствовать из-за того, что слепая кишка прикрыта маткой. По той же причине могут быть отрицательными симптомы раздражения брюшины. Основное значение имеют положительный симптом Михельсона (усиление болей в положении на правом боку) и усиление болей при смещении матки слева направо [2, 3, 7].

Применение диагностической лапароскопии при больших сроках беременности ограничено высоким риском повреждения матки и других органов, а также сложностью визуализации всех отделов брюшной полости. В случае необходимости лапароскоп вводится по «открытой» методике, а для лучшей визуализации правого бокового канала пациентку укладывают на левый бок. В I триместре проведение диагностической лапароскопии более безопасно и не вызывает особых сложностей [10, 11, 12].

При установлении диагноза: «Острый аппендицит» показано оперативное лечение в экстренном порядке. При этом никакая форма аппендицита не является показанием к прерыванию беременности, которая ведется максимально консервативно. Используют токолитические, спазмолитические, седативные препараты. В I и II триместрах применяют доступы Волковича — Дьяконова, реже — Леннандера, в III — доступ Волковича — Дьяконова, но выполняют его выше гребня подвздошной кости или срединную лапаротомию. Если после аппендэктомии на поздних сроках беременности развивается родовая деятельность, родоразрешение ведется через естественные родовые пути. Кесарево сечение выполняется только по строгим показаниям.

При разлитом аппендикулярном перитоните у беременных под эндотрахеальным наркозом производят срединную лапаротомию, аппендэктомию, санацию и дренирование брюшной полости, рану брюшной стенки зашивают наглухо.

При доношенной беременности ввиду предстоящих родов операцию на фоне перитонита начинают с кесарева сечения, затем после ушивания и перитонизации раны матки производят аппендэктомию, санацию и дренирование брюшной полости. В современных условиях при наличии мощных антибактериальных средств удается избежать ампутации матки, что в недавнем прошлом было обязательным в подобных ситуациях. При развитии острого аппендицита в нормально протекающих родах необходимо скорейшее родоразрешение через естественные пути, а затем производится аппендэктомия. При развитии острого аппендицита в патологически протекающих родах необходимы одновременные кесарево сечение и аппендэктомия [4, 5, 6, 13, 14].

Приводим описание двух клинических случаев, представляющих интерес с точки зрения диагностики, лечения и акушерской ситуации при развитии аппендицита в поздние сроки беременности.

Первобеременная К., 25 лет, обратилась в приемный покой одной из больниц города 30.03.2012 г. на сроке беременности 32 недели с жалобами на жидкий стул, тошноту, неоднократную рвоту, боли в животе, повышение температуры тела. Заболела остро 30.03.2012 г. Была осмотрена акушером-гинекологом, рекомендована госпитализация в инфекционный стационар, где находилась на стационарном лечении с 30.03.2012 по 02.04.2012 г. с диагнозом: «Острый гастроэнтерит неуточненной этиологии». Консультирована хирургом: данных об острой хирургической патологии не было выявлено. С 03.04 по 08.04 находилась под наблюдением участкового акушера-гинеколога

и терапевта. Повторно поступила в терапевтическое отделение 09.04.2012 г. с жалобами на потливость, повышение температуры тела до 38 °С в вечернее время с диагнозом: «Пневмония?». Проведено обследование. Флюорография 10.04.2012 г.: очаговых и инфильтративных теней не выявлено, корни структурные, синусы свободные. В биохимическом анализе крови от 10.04.2012 г. патологических изменений не выявлено (С-реактивный белок не определялся). Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко: без патологии. Мазок из цервикального канала и уретры: без патологии. ЭКГ от 10.04.2012 г.: ритм синусовый. Анализ мазка на тифо-паратифозную группу от 10.04.2012 г.: патогенные энтеробактерии не обнаружены. УЗИ плода от 10.04.2012 г.: беременность 33–34 недели. УЗИ органов брюшной полости и почек 10.04.2012 г.: патологии не выявлено.

Таблица 1 — Данные общего анализа крови в динамике

Дата	Эритроциты $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты $\times 10^9/л$	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/ч
10.04	4,19	124	13,96	20	60	2	10	7	58
12.04	4,25	129	10,56	11	62	3	6	18	58
16.04	3,68	113	16,6	13	62	2	1	22	65

Проведен консилиум от 16.04.2012 г. и выставлен диагноз: «Лихорадка неясного генеза. Беременность 34 недели. Истмико-цервикальная недостаточность (корригирована акушерским пессарием)». Проведено УЗИ органов брюшной полости от 16.04.2012 г.: в мезогастрии справа за маткой выявлено образование 86 на 47 мм, неправильной формы, с неровным наружным контуром, паренхима образования неоднородная с жидкостным включением. Заключение: УЗИ-признаки аппендикулярного инфильтрата с абсцедированием.

Пациентка переведена 17.04.2012 г. в хирургическое отделение ГКБ №3 для дальнейшего лечения. При переводе предъявляла жалобы на ноющие боли в животе и повышение температуры тела. При общем осмотре: сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, чистые. Дыхание свободное, 20 в минуту, границы легких перкуторно не изменены, при аускультации — дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс — 100 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык сухой чистый. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации болезненный в правой боковой области, дефанса мышц нет. Перистальтика активная. Симптомы Пастернацкого, Воскресенского, Щет-

кина-Блюмберга, Ровзинга отрицательные, симптомы Ситковского, Бартomme-Михельсона сомнительные. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный, 1 раз в сутки. Проведено полное лабораторное и инструментальное обследование. Общий анализ крови: эритроциты — $4,13 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $334 \times 10^9/л$, лейкоциты — $17,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 9 %, сегментоядерные нейтрофилы — 82 %, лимфоциты — 6 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 66 мм/ч. УЗИ органов брюшной полости: справа от матки определяется неоднородное гипо- и изоэхогенное образование с нечеткими контурами, размерами $5 \times 4 \times 6$ см, болезненное при пальпации. Свободной жидкости в малом тазу и других отделах брюшной полости не выявлено. Печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, левая почка без особенностей. Правая почка не увеличена, лоханка расширена до 25 мм, паренхима сохранена. Заключение: инфильтрат правой подвздошной области. Правосторонняя пиелктазия и гидрокаликоз. УЗИ плода: беременность 34–35 недель. Синдром задержки роста плода 1 ст., асимметричная форма. Нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков не выявлено. Кардиотокография: не-

стрессовый тест реактивный; STV-5,9, критерии Доуза-Редмана соблюдены. Пациентка была осмотрена консилиумом врачей. Выставлен диагноз: «Аппендикулярный абсцесс. Беременность 34–35 недель. Истмико-цервикальная недостаточность (корригирована акушерским пессарием). Синдром задержки роста плода I ст. асимметричная форма». Учитывая данный диагноз, рекомендовано оперативное лечение. 17.04.2012 г. под эндотрахеальным наркозом косо-переменным разрезом в правой подвздошной области вскрыта брюшная полость. При ревизии в свободной брюшной полости выпота не выявлено. Визуализируется неизменная правая маточная труба. Купол слепой кишки малосмещаем, за ним пальпируется плотный инфильтрат до 8 на 4 см. При разделении инфильтрата вскрылся абсцесс, выделилось около 150 мл густого гноя с неприятным запахом. Дифференцировать в инфильтрированных тканях червеобразный отросток не представляется возможным. Полость абсцесса промыта растворами антисептиков, дренирована перчаточко-марлевым тампоном. На рану наложены наводящие швы, асептическая повязка. При микробиологическом исследовании содержимого абсцесса выделена *E. Coli*, чувствительная к ципрофлоксацину, гентамицину, устойчивая к цефтазидиму, цефатоксиму, амоксиклаву. Послеоперационный период протекал без особенностей, в дальнейшем рана зажила вторичным натяжением. Проводилось обезболивание, антибиотикотерапия (цефепим + метронидазол), инфузионная терапия, токолиз (сернокислая магнезия), профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденного, лечение плацентарной недостаточности, уход за раной. На 2-е сутки пациентка была переведена из отделения интенсивной терапии в хирургическое отделение. На 9-е сутки послеоперационного периода на сроке гестации 36 недель (252 дня) беременная К. была переведена в акушерское наблюдательное отделение в связи с преждевременным излитием околоплодных вод и началом спонтанной родовой деятельности. Роды велись через естественные родовые пути с максимальным обезболиванием, лечением гипоксии плода. Родилась живая девочка массой 2.200 г, ростом 49 см с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. Общая продолжительность родов составила 5 часов, кровопотеря в родах — 200 мл. При гистологическом исследовании последа выявлены признаки внутриматочной гипоксии плода и внутриутробного инфицирования (выпадение фибриноида, полнокровие, кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация оболочек, базальный децидуит, париетальный хориодецидуит.). Послеродовый период протекал без осложнений. На 6-е сутки по-

сле родов пациентка с ребенком переведена в педиатрическое отделение для дальнейшего лечения новорожденного в связи с его недоношенностью.

Пациентка С., 34 лет, повторнوبرеменная, находилась на лечении в одном из стационаров г. Гомеля с угрожающими преждевременными родами на сроке беременности 35–36 недель. 05.09.2012 г. появились жалобы на боли в правой подвздошной области, тошноту, однократную рвоту, сухость во рту, двукратный жидкий стул. Заболела остро утром 05.09.2012 г. Пациентка была направлена для консультации к дежурному хирургу с диагнозом: «Острый аппендицит? Беременность 35–36 недель». Переведена в хирургическое отделение. Осмотрена хирургом, дежурным терапевтом и гинекологом. Проведены лабораторные и инструментальные обследования. Общий анализ крови: эритроциты — $3,31 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 107 г/л, лейкоциты — $21,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 16 %, сегментоядерные нейтрофилы — 77 %, моноциты — 3 %, лимфоциты — 3 %, базофилы — 1 %, СОЭ — 19 мм/ч. Данные других результатов обследования без патологических изменений. Выставлен диагноз: «Острый аппендицит. Беременность 35–36 недель». По экстренным показаниям 06.09.2012 г. под эндотрахеальным наркозом пациентке произведена аппендэктомия, дренирование брюшной полости. Клинический диагноз: «Острый гангренозный аппендицит. Беременность 35 недель». В условиях отделения интенсивной терапии проводилось обезболивание, инфузионная терапия, антибиотикотерапия (амоксилав + метронидазол), терапия по сохранению беременности (сернокислая магнезия, гинипрал). 07.09.2012 г. около 5 часов утра у пациентки появились боли в животе, по поводу которых была осмотрена акушером-гинекологом. Учитывая высокий риск преждевременных родов, была переведена в ГКБ № 3, где продолжала лечение в отделении интенсивной терапии с диагнозом: «Беременность 35–36 недель. Угрожающие преждевременные роды. Состояние после аппендэктомии по поводу острого гангренозного аппендицита от 06.09.2012 г.». Проводилось обезболивание, антибактериальная, инфузионная, симптоматическая, токолитическая терапия, профилактика гипоксии плода. 08.09.2012 г. в 8.00 у пациентки произошло преждевременное излитие околоплодных вод и началась родовая деятельность, она была переведена в акушерское наблюдательное отделение для родоразрешения. Роды велись через естественные родовые пути с максимальным обезболиванием, профилактикой гипоксии плода и эпизиотомией во втором периоде. В 10.25 родилась живая недоношенная девочка массой 2880 г, длиной 53 см с оценкой по шкале Ап-

гар 8/8 баллов. Общая продолжительность родов — 3 часа. Кровопотеря в родах — 270 мл. В 22.00 состояние пациентки ухудшилось. Осмотрена дежурным хирургом и акушером-гинекологом. Пациентка предъявляла жалобы на вздутие живота, тошноту, боли тянущего характера в животе без четкой локализации, усиливающиеся при движении, задержку газов. При объективном осмотре — состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски, чистые. В легких везикулярное дыхание, ЧД — 18 в минуту. Пульс — 78 ударов в минуту, ритмичный. АД — 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот равномерно вздут, участвует в акте дыхания, умеренно болезненный в области послеоперационной раны. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика вялая, выслушивается шум плеска. Дно матки на уровне пупка, матка контурируется плохо. Газы не отходили. Стула не было. Выделения из половых путей кровянистые, умеренные. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Был выставлен диагноз: «Первые сутки послеродового периода после вторых преждевременных родов. Состояние после аппендэктомии по поводу острого гангренозного аппендицита от 06.09.12 г. Динамическая кишечная непроходимость». Пациентка переведена в отделение интенсивной терапии, где в течение суток проводилось комплексное лечение кишечной непроходимости (назогастральный зонд, эпидуральная анестезия, стимуляция моторики кишечника, инфузионная терапия, антибактериальная терапия). 10.09.12 г. проведен консилиум, на котором констатировано отсутствие эффекта от проводимого лечения. Выставлен диагноз: «Третьи сутки послеродового периода после вторых преждевременных родов (08.09.2012 г.). Состояние после аппендэктомии по поводу острого гангренозного аппендицита (06.09.12 г.). Ранняя спаечная кишечная непроходимость». Пациентке показано экстренное оперативное лечение. Произведена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости. В брюшной полости до 500 мл соломенного выпота. В рану прилежат растянутые до 7 см петли тонкой кишки. Ввиду невозможности детальной ревизии выполнена верхняя срединная лапаротомия. Тонкая кишка растянута жидкостью и газом, стенка ее обычного цвета, перистальтика прослеживается. На расстоянии 20 см от илеоцекального угла подвздошная кишка сложена в виде «двустволки» и припаяна к задней стенке матки на площадке до 5 см, там же имеются наложения фибрина. Нижележащий отдел подвздошной кишки спавшийся. Ободочная кишка без патологии. Ретроградно тонкая кишка опорожнена. Произведена назоинтестинальная ин-

тубация тощей кишки. Брюшная полость промыта, осушена, дренирована трубчатым дренажом. Раны послойно ушиты. В послеоперационном периоде проводилось интенсивное лечение, клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг. 14.09.12 г. пациентка переведена в акушерское наблюдательное отделение. Выписана на 13-е сутки после родов под наблюдение участкового акушера-гинеколога и хирурга. Раны зажили первичным натяжением.

Приведенные случаи демонстрируют сложность диагностики и лечения острого аппендицита во время беременности. В первом клиническом примере имеет место запоздалая диагностика, приведшая к формированию осложненной формы острого аппендицита. Ввиду неоднозначной клинической картины имели место сложности дифференциальной диагностики, хирургическое лечение произведено лишь на 17-е сутки от начала заболевания. Второй случай демонстрирует картину развития послеоперационного осложнения в виде ранней спаечной кишечной непроходимости. Акушерские исходы в обоих примерах показывают высокий риск прерывания беременности после хирургического лечения аппендицита, что соответствует литературным данным. У пациенток на 2-е и 9-е сутки после операции начались преждевременные роды. Характер начала родов с преждевременного излития околоплодных вод свидетельствует об инфицировании фетоплацентарного комплекса. Выбор тактики родоразрешения во втором клиническом примере был особенно сложен, так как роды через естественные родовые пути велись на 2-е сутки послеоперационного периода. Данные литературных источников и собственный клинический опыт свидетельствуют об относительной безопасности ведения родов через естественные родовые пути на 5-7-е и более поздние сутки послеоперационного периода, но приведенный пример показывает возможность ведения родов и в более ранние сроки. Выбранная тактика родоразрешения позволила избежать гнойно-септических послеродовых осложнений.

Таким образом, течение острого аппендицита в поздние сроки беременности отличается от такового при ранних сроках беременности и без нее, что следует учитывать практикующим специалистам для оптимизации диагностики и выбора лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шаймарданов, Р. Ш. Острый аппендицит у беременных / Р. Ш. Шаймарданов, Р. Ф. Гумаров // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. — 2011. — № 6 (54). — С. 53–56.
2. Особенности диагностики острого аппендицита у беременных / С. В. Доброквашин [и др.] // Практическая медицина. Хирургия. — 2010. — № 8 (47). — С. 79–80.
3. Шаймарданов, Р. Ш. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных /

Р. Ш. Шаймарданов, Р. Ф. Гумаров // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91, № 5. — С. 622–625.

4. Национальное руководство «Акушерство» / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 678–679.

5. Дивакова, Т. С. Особенность ведения беременных с острым аппендицитом / Т. С. Дивакова, Е. А. Киселева // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: Тез. докл. — Витебск, 2002. — С. 106–107.

6. Острый аппендицит и беременность / В. Н. Сидоренко [и др.] // Медицинская панорама. — 2011. — № 6. — С. 44–47.

7. Амелъченя, О. А. Дифференциальная диагностика острого аппендицита у беременных / О. А. Амелъченя, Н. Е. Николаев // Мед. журнал. — 2010. — № 3. — С. 29–31.

8. Гринберг, А. А. Неотложная абдоминальная хирургия / А. А. Гринберг. — М., 2000. — 456 с.

9. Эффективность лапароскопии в диагностике острого аппендицита / Ю. Г. Шапкин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2008. — № 1. — С. 15–18.

10. Лапароскопическая аппендэктомия при беременности / В. П. Сажин [и др.] // Хирургия. — 2009. — № 2. — С. 12–15.

11. Safety of laparoscopic appendectomy during pregnancy / B. Kirshtein [at al.] // World J Surg. — 2009. — Vol. 33. — P. 475–480.

12. Laparoscopic appendectomy in pregnant patients: are view of 45 cases / P. Lemieux [at al.] // Surg Endosc. — 2009. — Vol. 23. — P. 1701–1705.

13. Беременность и острый аппендицит / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2010. — № 3. — С. 4–16.

14. Empyema and lung abscess as complication of a perforated appendicitis in a pregnant woman / A. Dietrich [et al.] // Int J Surg Case Rep. — 2012. — № 3 (12). — P. 622–624.

Поступила 29.10.2014

ИЗ МАТЕРИАЛОВ XV ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОРУМА «МАТЬ И ДИТЯ» «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ» (МОСКВА, 23–26 СЕНТЯБРЯ 2014 Г.)

УДК 618.1+618.2/.7

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ (по итогам XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»)

Е. А. Эйныш, И. Ф. Крот

Гомельский государственный медицинский университет

Основными вопросами для обсуждения на XV Всероссийском научном форуме явились: организация акушерской и неонатальной помощи, пути снижения материнской и младенческой смертности, осложнения беременности и родов, выхаживание новорожденных с экстремально низкой массой тела, гинекологическая патология, онкологические заболевания и репродукция.

Ключевые слова: Всероссийский научный форум, материнская и перинатальная смертность, осложнения беременности и родов, гинекологическая патология.

PROSPECTIVE AREAS OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (upon the XV All-Russian Scientific Forum «Mother and Child»)

E. A. Eynysh, I. F. Krot

Gomel State Medical University

The main issues for discussion at the XV Russian Science Forum were: organization of obstetric and neonatal care, ways to reduce maternal and infant mortality, complications of pregnancy and childbirth, nursing of infants with extremely low birth weight, gynecological pathology, oncological diseases and reproduction.

Key words: Russian Scientific Forum, maternal and perinatal mortality, complications of pregnancy and childbirth, gynecological pathology.

Всероссийский научный форум «Мать и дитя» состоялся в г. Москве 23–26 сентября 2014 г. и собрал 3097 участников из 72 регионов РФ, 165 городов страны, 18 стран мира. На церемонии открытия форума выступили директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ РФ Е. Н. Байбарина, директор ФБГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» Г. Т. Сухих, руководитель Росздравнадзора М. А. Мураш-

ко, которые отметили растущий интерес ведущих отечественных и зарубежных специалистов к главному событию года для профессионального сообщества акушеров-гинекологов России. В докладе Е. Н. Байбариной особое внимание было обращено на профилактику материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Отмечено, что материнская смертность в РФ имеет устойчивую направленность к снижению, ее показатель на 100 тыс. живорождений 11,3. Для снижения младенческой смертности осо-

бое значение имеет выхаживание глубоко недоношенных детей. С введением новой системы регистрации живорождений в 2013 г. младенческая смертность несколько увеличилась, но выживаемость таких детей повышается, и в 2014 г. младенческая смертность уменьшается и составляет 7,7 промилле. Для оптимизации помощи строятся и вводятся в строй перинатальные центры, оснащаются современным медицинским оборудованием родовспомогательные и детские учреждения. Отмечено, что качество пренатальной диагностики улучшается, младенческая смертность от аномалий развития снижается, ежегодно удается спасти более 10 тыс. детей от смерти и тяжелой инвалидности, развивается неонатальная хирургия.

В докладе руководителя форума академика РАН Г. Т. Сухих особое внимание было обращено на развитие молекулярно-генетических, высокотехнологичных методов исследования в акушерстве и гинекологии, их использование в диагностике тяжелых патологических состояний в акушерстве и неонатологии. Определение состояния плода по микро-РНК его клеток в кровотоке матери позволяет неинвазивно и с высокой эффективностью проводить пренатальную диагностику. Совершенствование применения масс-спектрометрии позволяет выявлять предикторы ряда патологических состояний, в частности, преэклампсии. Ведется работа по выявлению генетических особенностей у больных с эндометриозом и миомой матки при особенно тяжелом течении патологии. Проводятся эксперименты и клиническое использование клеточно-молекулярных конструкций для заместительной терапии, изучается роль митохондриальных изменений при преэклампсии, преждевременных родах. Г. Т. Сухих отметил, что в происходящем процессе реформирования отечественного здравоохранения, в том числе службы родовспоможения многое зависит от фигуры врача, его авторитета, уровня профессиональных знаний. Знания, умения и навыки российских специалистов не всегда соответствуют потребностям общества, отстают от требований, предъявляемых образовательными стандартами, существующими в странах Западной Европы и Северной Америки, поэтому необходима смена парадигм, чтобы образование не прерывалось в течение всей профессиональной жизни специалиста. Решением может служить создание многофункциональных учебных центров по непрерывному профессиональному образованию с доступом к международным профессиональным медицинским и научным ресурсам. На базе научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии создан симуляционно-тренинговый центр, оснащенный современным оборудованием, где

высококвалифицированные тренеры и компьютеризированные тренажеры позволяют обучать врачей наиболее сложным приемам родовспоможения, реанимации и анестезии, а также дают врачам возможность отрабатывать технику инвазивных процедур как индивидуально, так и во взаимодействии с врачами различных специальностей и средним медицинским персоналом.

Пленарное заседание «Актуальные задачи современной перинатологии» проходило под председательством академика РАН Г. М. Савельевой. Обсуждались особенности ведения родов, выхаживания новорожденного в современных условиях с позиций международного и российского опыта профилактики репродуктивных потерь. Особое внимание обращалось на течение и ведение преждевременных родов, ведение беременности при резус-конflikте, рассматривались вопросы техники кесарева сечения, ограничения частоты оперативного родоразрешения до 26 недель беременности. В центре внимания были проблемы, связанные с ведением беременности и родов при рубце на матке.

На секционном заседании «Пренатальная диагностика в Российской Федерации: состояние проблемы, перспективы» под председательством Е. Н. Байбаринной, академика РАН В. И. Краснополянского рассматривались результаты выполнения Национального проекта по пренатальной диагностике за 5 лет, обсуждалось значение методов ультразвуковой и лабораторной диагностики в системе раннего выявления пороков развития плода.

Секционное заседание «Роль управления в повышении эффективности системы здравоохранения» под руководством академика РАН Г. Т. Сухих стало площадкой для обсуждения сложной многокомпонентной системы управления здравоохранением, обеспечивающей рациональное функционирование отрасли и использование ее ресурсов. Интерес, проявленный участниками форума к данной теме, подтвердил востребованность этой проблематики не только среди руководителей медицинских организаций, но и среди широкого круга практикующих врачей. Итоги заседания содействуют обмену опытом, развитию и внедрению прогрессивных форм кооперации в сфере управления медицинскими учреждениями. В ходе дискуссии отмечена необходимость активизировать деятельность в области совместных программ обучения современным технологиям управления, направленным на повышение эффективности использования ресурсов, качества и безопасности оказания медицинской помощи. Следует усилить аналитическую и исследовательскую работу по совершенствованию механизмов управления медицинскими организациями, а также определению необходимо-

го набора компетенций административно-управленческого персонала отрасли. В ходе дискуссии главные специалисты акушеры-гинекологи субъектов Российской Федерации обсудили результаты и перспективы повышения качества и доступности медицинской помощи женщинам и детям, разработки региональных программ модернизации здравоохранения.

Большой интерес вызвало пленарное заседание «Кесарево сечение: стратегия, профилактика осложнений» под председательством академика РАН Э. К. Айламазяна. Несмотря на многократные обсуждения оптимальной частоты операции кесарева сечения, этот показатель продолжает увеличиваться, особенно на фоне коммерциализации медицины. Совершенствование техники кесарева сечения, успехи междисциплинарных участников операции (анестезиологов, неонатологов), современное фармакологическое обеспечение хирургии сформировало ложное впечатление многих акушеров о «безопасности» абдоминального родоразрешения. При этом снижается и без того в ряде случаев невысокий акушерский профессионализм и создается ятрогенная опасность для здоровья и жизни матери, так как при выполнении операции и в послеоперационном периоде нередко возникают серьезные осложнения, связанные с анестезиологическим пособием, инфекцией, кровотечением. В целях профилактики осложнений рекомендуется строго соблюдать показания к операции, использовать преимущественно спинальную анестезию. Целесообразно расширять практику ведения родов через естественные родовые пути после кесарева сечения.

Пленарное заседание «Хирургические методы лечения гинекологических больных» под руководством академика РАН Л. В. Адамян было посвящено использованию современных технологий, в том числе робототехники и эндоскопического доступа при лечении злокачественных и доброкачественных гинекологических заболеваний. Ключевыми вопросами для рассмотрения явились эндометриоз и миома матки: в ряде случаев течение этих заболеваний принимает тяжелое течение, особенно это относится к распространенному эндометриозу. Была отмечена необходимость мультидисциплинарного подхода к хирургическому лечению больных с инфильтративным эндометриозом.

Пленарное заседание «Роль фундаментальных научных исследований в развитии акушерства, гинекологии и неонатологии» под председательством Г. Т. Сухих было посвящено обсуждению методов высокопроизводительного секвенирования, прямой масс-спектрометрии в медицинской диагностике; исследованию митохондриальной дисфункции в генезе патологических состояний в репродукции, функцио-

нальной значимости углеводного кода плаценты, возможности использования иммунорегуляторного потенциала мезенхимальных стромальных клеток в гинекологии, а также тканевой инженерии в репродуктивной медицине.

Пленарное заседание «Болевые точки современной онкогинекологии» также проходило под председательством академика РАН Г. Т. Сухих и члена-корреспондента РАН Л. А. Ашрафяна. В докладах показано изменение взглядов на проблему рака и беременности: химиотерапия при беременности может проводиться без тяжелых последствий для плода. Рассмотрены вопросы канцерогенеза рака репродуктивных органов, проблемы и возможности профилактики.

Под председательством академика РАН В. И. Краснопольского состоялось пленарное заседание «Редкие эндокринные заболевания и беременность». В последние годы отмечается неуклонный рост числа беременных с эндокринными заболеваниями, в основном за счет сахарного диабета 2 типа, заболеваний щитовидной железы, а также значительного роста числа беременных с нарушениями углеводного обмена, выявленными во время беременности. Констатировано, что неадекватное ведение беременности приводит к увеличению родового травматизма матери и плода, рождению детей в тяжелом состоянии и увеличению частоты оперативного родоразрешения. Доказано, что декомпенсация заболеваний эндокринной системы во время беременности приводит к нарушению фетального программирования, следствием которого являются не только перинатальные проблемы, но и развитие серьезных соматических заболеваний по достижению взрослого возраста (метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсульты, инфаркты, сахарный диабет). Во время дискуссии отмечено, что для улучшения исходов беременности и родов у данного контингента женщин необходимо внедрить в практическое здравоохранение проведение прегравидарной подготовки и планирования беременности, обеспечить создание эффективных междисциплинарных команд, состоящих из врачей различных специальностей, на базах крупных перинатальных центров, шире использовать возможности современных информационных технологий (ведение регистра больных с экстрагенитальными заболеваниями, дистанционное консультирование).

На пленарном заседании, посвященном критическим состояниям в акушерстве (председатель — академик РАН В. Н. Серов), рассмотрены вопросы акушерского сепсиса. Анализ показывает, что при диагностике и лечении акушерского сепсиса очень часто (до 60–70 %) допускаются ошибки. Имеет место гипердиагностика, часто неполноценное воздействие на

очаг инфекции, редко используются эфферентные методы терапии. На заседании рассмотрен ряд актуальных вопросов: причины и последствия разрывов матки, акушерская тактика при HELLP-синдроме и другие.

Спорные и нерешенные вопросы современного акушерства были предметом обсуждения на пленарном заседании под председательством академика РАН А. Н. Стрижакова. Большой интерес вызвал доклад о перинатальных исходах при критических состояниях плода. Было отмечено, что многое зависит от возможностей диагностики критического состояния плода, в этом отношении особенно эффективны комплексные методы диагностики. Подробно новые технологии диагностики состояния плода были рассмотрены на секционном заседании «Современные принципы ведения родов» под руководством профессоров О. Н. Вихаревой и О. Р. Баева. Были представлены убедительные данные о преимуществе комплексной оценки состояния плода в родах с использованием КТГ, STAN и определения уровня лактата в крови плода.

На специальном секционном заседании представлены материалы по тромбозам и геморрагиям (председатель — член-корреспондент РАН А. Д. Макария). Рассмотрены разнообразные молекулярные механизмы тромбофилии и риска развития осложнений беременности. С оригинальным докладом выступил член-корреспондент РАН А. Д. Макария. Рассматривались непосредственные и отдаленные последствия преэклампсии. Показана роль тромбофилии при тяжелой преэклампсии и значение антифосфолипидных антител в отдаленных последствиях преэклампсии, изучение патогенеза ятрогенных осложнений позволит проводить их профилактику.

Большой интерес у практических врачей вызвал круглый стол «Новые дозы и новые возможности менопаузальной гормональной терапии (МГТ)», который провел профессор В. П. Сметник. Ведущими специалистами в данной области были даны научно обоснованные рекомендации по поводу ведения пациенток в постменопаузе. В докладах обсуждались причины низкого использования МГТ у женщин в постменопаузе, приведены результаты последних доказательных исследований, подтверждающих благоприятный профиль пользы/риска при применении МГТ у пациенток в возрасте 50–59 лет и (или) при продолжительности постменопаузы менее 10 лет, а также возможности минимизации рисков этой терапии.

На пленарном заседании, посвященном преэклампсии (председатель — член-корреспондент РАН И. С. Сидорова) рассматривались вопросы материнской смертности от преэклампсии, патогенетические варианты развития ее ранней

и поздней формы, определения степени тяжести и лечебной тактики при тяжелой преэклампсии, возможности прогнозирования и профилактики данного осложнения гестации.

В рамках форума прошли многочисленные мастер-классы, конкурс работ молодых ученых, специализированная выставка продукции фармацевтических фирм и компаний по производству медицинской техники.

Форум счел необходимым:

1. Просить МЗ РФ оптимизировать работу по курации акушерско-гинекологической и неонатологической служб субъектов РФ, закрепленных за ними по территориальному принципу, с целью снижения показателей материнской и младенческой смертности, дальнейшего развития репродуктивных технологий.

2. Обратиться в Министерство образования РФ с просьбой разработать механизмы включения симуляционно-тренинговых технологий обучения акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, работающих в акушерских стационарах, в систему последипломной подготовки специалистов с целью повышения эффективности работы симуляционно-тренинговых центров, созданных, в том числе, при федеральных учреждениях России.

3. Продолжить активную работу по разработке и внедрению клинических протоколов и рекомендаций по наиболее актуальным проблемам с учетом зарубежных данных и отечественного опыта.

Форум постановил:

1. Современная стратегия абдоминального родоразрешения должна основываться на представлении о кесаревом сечении как сложном оперативном вмешательстве с высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений. Резервами снижения частоты операции кесарева сечения являются: строгая регламентация относительных показаний к кесареву сечению; применение современных методов подготовки женщин с рубцом на матке к родам через естественные родовые пути. Возможность родов у женщин с рубцом на матке актуальна, целесообразно принятие отечественного протокола с учетом имеющегося положительного опыта.

2. Следует использовать термин «преэклампсия» и придерживаться современной международной классификации с выделением умеренной и тяжелой преэклампсии. Деление преэклампсии на раннюю и позднюю полностью оправдано, так как определяет различные патогенетические варианты и степень тяжести заболевания.

3. Необходимо достоверно регистрировать перинатальные потери. Количество и соотношение частоты мертворождений и неонатальной смертности позволяет правильно строить профилактическую работу.

4. Целесообразно ограничить случаи неоправданной госпитализации при недоказанном диагнозе «угрожающие преждевременные роды».

5. Разработать методические рекомендации по применению медикаментозного опорожнения матки при неполном аборте с целью исключения неоправданного хирургического вмешательства.

6. Подготовить современный протокол по профилактике и лечению невынашивания беременности различной этиологии.

7. Осуществлять своевременную диагностику эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Шире внедрять в практическое здравоохранение проведение преграви-

дарной подготовки и планирования беременности у женщин с заболеваниями эндокринной системы. Включить в образовательные программы для врачей первичного звена разделы, посвященные особенностям сочетания эндокринных заболеваний и беременности.

После обсуждения и доработки решение XV научного форума «Мать и дитя» будет опубликовано в журнале «Акушерство и гинекология».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» / под ред. Г. Т. Сухих. — М.: МедиЭкспо, 2014. — 549 с.

Поступила 03.11.2014

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.