

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»**

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики

Сборник рецензируемых научных работ

Выпуск 7

Под редакцией ректора А. В. Сикорского,
проректора по научной работе О. К. Дорониной

Минск
2017

Б 11 **БГМУ** в авангарде медицинской науки и практики: сб. рецензир. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. — Минск: ГУ РНМБ, 2017. — Вып. 7. — 232 с., табл.; ил.

В сборнике, посвященном Году науки Беларуси, представлены научные статьи по результатам исследований в различных отраслях и специальностях медицинской науки: внутренних и инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены, кардиологии, акушерства и гинекологии, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, стоматологии, травматологии и ортопедии, медицинского и фармацевтического образования, военной медицины и др.

Публикуемые в сборнике фундаментальные и прикладные научные разработки, представляют значительный интерес для теоретической и практической медицины, рассчитаны на широкий круг специалистов, преподавателей, аспирантов, магистрантов, студентов.

УДК 61:001] (091)
ББК 5+72

Редколлегия:

Сикорский А.В., канд. мед. наук, доц. — главный редактор;
Доронина О.К., д-р мед. наук, проф. — заместитель главного редактора;
Жалейко Г.А., канд. техн. наук — секретарь редколлегии

Члены редколлегии: Бузук Г.Н., д-р фарм. наук, проф.; Висмонт Ф.И., д-р мед. наук, проф.; Голяк Н.С., канд. фарм. наук; Гудкова Е.И., канд. мед. наук, доц.; Гурина Н.С., д-р биол. наук, проф.; Жебентяев А.И., д-р фарм. наук, проф.; Кабак С.Л., д-р мед. наук, проф.; Канашкова Т.А., канд. мед. наук, доц.; Карпов И.А., д-р мед. наук, проф.; Кондратенко Г.Г., д-р мед. наук, проф.; Литвинова Т.М., д-р мед. наук, проф.; Митьковская Н.П., д-р мед. наук, проф.; Мохорт Т.В., д-р мед. наук, проф.; Наумович С.А., д-р мед. наук, проф.; Хрусталеv В.В., канд. биол. наук, доц.

Ответственные за выпуск — Доронина О.К., Гудкова Е.И.

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. Алексеев С.А.; д-р мед. наук, проф. Бизунок Н.А.; д-р мед. наук, проф. Висмонт Ф.И.; д-р мед. наук, проф. Гурина Н.С.; д-р мед. наук, проф. Дедова Л.Н.; д-р мед. наук, проф. Доронина О.К.; д-р мед. наук, проф. Доценко Э.А.; д-р мед. наук, проф. Кабак С.Л.; д-р мед. наук, проф. Копытов А.В.; д-р мед. наук, проф. Можейко Л.Ф.; д-р мед. наук, проф. Мохорт Т.В.; д-р мед. наук, проф. Пилипцевич Н.Н.; д-р мед. наук, проф. Походенько-Чудакова И.О.; д-р мед. наук, проф. Скугаревский О.А.; д-р мед. наук, проф. Сорока Н.Ф.; д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д.; д-р мед. наук, проф. Терехова Т.Н.; д-р мед. наук, проф. Царев В.П.; канд. мед. наук, доц. Абаймова О.И.; канд. мед. наук, доц. Александрова Л.Л.; канд. мед. наук, доц. Алешкевич А.И.; канд. мед. наук, доц. Бацукова Н.Л.; канд. мед. наук, доц. Беляцкий В.Н.; канд. мед. наук, доц. Бородин Г.Л.; канд. хим. наук, доц. Борщенская Т.И.; канд. мед. наук, доц. Бутвиловский А.В.; канд. мед. наук, доц. Васильева Л.Н.; канд. мед. наук, доц. Глинник А.В.; канд. мед. наук, доц. Гудкова Е.И.; канд. биол. наук, доц. Замбрижицкий О.Н.; канд. мед. наук, доц. Качан Т.В.; канд. мед. наук, доц. Кондрукевич О.В.; асс. Корень Т.А.; канд. мед. наук, доц. Малькевич Л.А.; асс. Минайло Т.И.; канд. мед. наук, доц. Павлов О.М.; канд. мед. наук, доц. Полонейчик Н.М.; канд. мед. наук, доц. Семенов И.П.; канд. мед. наук, доц. Сулковская С.П.; канд. мед. наук, доц. Хрущ И.А.; канд. мед. наук, доц. Царева С.Н.; канд. мед. наук, доц. Черношей Д.А.; канд. мед. наук, доц. Шепетько М.Н.; канд. фарм. наук, доц. Яранцева Н.Д.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЛ-1 β У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Владимирская Т. Э., Швед И. А., Михневич Д. Л., Полина С. С., Федоров А. Л., Кицаева О. Ф.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Основу работы составили иммуно-гистохимическое исследование экспрессии ИЛ-1 β , которое проводилось на коронарных артериях (далее — КА), взятых от 70 умерших с ишемической болезнью сердца (далее — ИБС) и коронарным атеросклерозом, и исследование содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови 34 пациентов с ИБС иммуноферментным анализом, у которых проводилось стентирование. В результате исследований установлено, что концентрация ИЛ-1 β в крови пациентов с ИБС в сроки стентирования более 180 сут после операции ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов в ранние сроки после операции. В крови пациентов с клинически верифицированным рестенозом концентрация ИЛ-1 β значительно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов без такового. Выявлена прямая связь между экспрессией ИЛ-1 β в тканях стентированных КА и концентрацией ИЛ-1 β в сыворотке крови пациентов с ИБС после стентирования ($r = 0,22$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: коронарные артерии, стентирование, тромбоз, рестеноз, интерлейкин-1 бета.

Введение. За последние десятилетия широкое внедрение эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда при стенозирующем коронарном атеросклерозе позволило существенно улучшить результаты лечения при ИБС [1]. Однако главным осложнением, ограничивающим клиническую эффективность чрескожных коронарных вмешательств, является высокая частота развития рестеноза. В процессе его развития важную роль играет воспаление [2]. В настоящее время достаточно подробно изучено влияние таких маркеров воспаления, как интерлейкины, высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, фактор некроза опухолей в развитии и прогрессировании атеросклероза [3]. Все они участвуют в регуляции запуска каскада реакций воспалительного ответа, в основе которого лежит баланс между воспалительными и противовоспалительными факторами. Одним из наиболее широкоизученных цитокинов, ответственных за развитие воспалительной реакции, является интерлейкин-1 бета (далее — ИЛ-1 β).

ИЛ-1 β — многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играет ключевую роль в формировании и регуляции неспецифического и специфического иммунитета. При действии патогенных факторов он один из первых запускает ответную защитную реакцию организма [4]. Основными продуцентами ИЛ-1 β являются макрофаги и моноциты, также в синтезе могут принимать участие лимфоциты, фибробласты. Известно, что ИЛ-1 β оказывает стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Медиатор стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов [5]. Кристаллы холестерина (далее — ХС) обладают способностью стимулировать синтез ИЛ-1 β . Было установлено, что кристаллы ХС могут также стимулировать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые подготавливают макрофаги к синтезу провоспалительных цитокинов [6]. Таким образом, липидная инфильтрация, связанная с высокой экспрессией ИЛ-1 β , определяет интенсивность лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки. Однако провоспалительные цитокины могут регулировать экспрессию металлопротеиназ: активация клеток цитокинами приводит к увеличенной конвертации ферментов из неактивной формы в активную [7]. В стенке поврежденного сосуда происходит пролиферация гладкомышечных клеток синтетического типа, накопление коллагена и изменение структуры межклеточного матрикса, что проявляется гиперплазией интимы сосудистой стенки.

Таким образом, исследование динамики уровня ИЛ-1 β у пациентов с ИБС в разные сроки после стентирования КА является актуальным в плане прогнозирования риска развития гиперплазии интимы и связанного с ней рестеноза, а также хронического воспаления и тромбоза.

Цель работы — исследование динамики показателей ИЛ-1 β в крови пациентов, а также в тканях КА умерших с ИБС в разные сроки после стентирования КА; оценка роль данного цитокина в развитии осложнений.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии ИЛ-1 β проведено с использованием моноклонального антитела ИЛ-1 β фирмы Thermo Fisher Scientific (США) с разведением 1:100. В качестве системы визуализации использовалась Expose Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC Kit (Abcam), содержащая комплекс вторичных антител и хромоген диаминобензидин (DAB). Исследования проводились на КА, взятых от 70 умерших от острой сердечной недостаточности с ИБС и коронарным атеросклерозом, у которых проводилось стентирование. Коронарные артерии

вскрывались продольно и поперечно, отбирались сегменты сосуда со стентами и вне стентирования, с тромбами и без них.

В морфологические исследования были включены 287 сегментов КА, распределение их по срокам от момента стентирования: 0–1 сут — 136 сегментов, 1–30 сут — 112 сегментов, 30–180 сут — 27 сегментов, >180 сут — 12 сегментов.

Морфометрический анализ гистологических препаратов проводился при помощи программы количественной микроскопии для анализа и обработки изображений Leica-Qwin версии 1.56. Для анализа отбирались цифровые изображения неперекрывающихся полей зрения с четкой визуализацией оболочек сосудистой стенки. Количественную оценку экспрессии IL-1 β в ткани КА выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS (при увеличении в 200 раз и минимальном количестве полей зрения 10) с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии Aperio Image Score. Рассчитывался индекс экспрессии (далее — ИЭ) как отношение числа позитивных пикселей к их общему числу.

Для исследования изменений содержания в крови IL-1 β использовали наборы ELISAKit, Human IL-1 в фирмы «Вектор-Бест» (РФ). В исследуемую группу вошли 34 стентированных пациента с ИБС, у которых образцов крови (n = 96) отбирались в зависимости от сроков стентирования: 0–1 сут — 34 образца, 1–30 сут — 23, 30–180 сут — 27, >180 сут — 12, а также наличия ангиографически верифицированного рестеноза.

Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе SIRIO S SEAC (Италия). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Количественный анализ экспрессии IL-1 β показал статистически значимое повышение экспрессии цитокина в ранние сроки стентирования (0–30), с максимальным подъемом экспрессии белка в сроки от 1 до 30 сут (29,5 (26,6; 33,2)) (таблица 1).

Таблица 1. — Экспрессия IL-1 β в КА у умерших пациентов по срокам от момента стентирования

№ п/п	Сроки стентирования, сут	ИЭ, % Me (25; 75)	P
1	0–1	22,4 (17,7; 28,7)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05
2	1–30	29,5 (26,6; 33,2)	P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05
3	30–180	5,6 (4,1; 7,4)	P ₃₋₄ <0,05
4	>180	7,4 (6,0; 8,5)	

В ранние сроки (от 0 до 30 сут) отмечалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация меди и краев бляшки КА. В ткани КА IL-1 β локализовался чаще в очагах лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации и тромбоза. В дальнейшем наблюдалось снижение ИЭ IL-1 β .

Результаты иммуноферментного анализа концентрации IL-1 β в крови пациентов после стентирования показали статистически значимое (p<0,05) снижение концентрации цитокина через 6 мес. после стентирования по сравнению с первыми сутками после операции (таблица 2).

За первый послеоперационный месяц концентрация IL-1 β незначительно снизилась и оставалась практически неизменной в течение 6 мес., после чего наблюдалось дальнейшее ее снижение.

В крови пациентов с клинически верифицированным рестенозом наблюдалось статистически значимое (p<0,05) снижение уровня IL-1 β по сравнению с пациентами без рестеноза (таблица 3).

Статистический анализ выявил прямую слабую связь между экспрессией IL-1 β в тканях стентированных КА и концентрацией IL-1 β в сыворотке крови пациентов с ИБС после стентирования (r = 0,22; p<0,05).

Таблица 2. — Динамика концентрации IL-1 β в крови пациентов после стентирования

№ п/п	Сроки стентирования, сут	Концентрация IL-1 β , пг/мл Me (25; 75)	P
1	0–1	1,72 (1,24; 2,06)	P _{1–4} <0,05
2	1–30	1,31 (1,17; 1,1,65)	
3	30–180	1,31 (0,9; 1,58)	
4	>180	0,97 (0,83; 1,38)	

Таблица 3. — Уровни IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с рестенозом и без такового

Группы пациентов	Концентрация IL-1 β , пг/мл Me (25; 75)
С рестенозом	0,83* (0,62; 0,97)
Без рестеноза	1,38 (1,38; 1,45)
* — различия статистически значимы по сравнению с группой без рестеноза (p<0,05).	

Заключение. Количественный анализ экспрессии IL-1 β показал статистически значимое повышение экспрессии цитокина в ранние сроки стентирования (0–30), с максимальным подъемом экспрессии белка в сроки от 1 до 30 сут. Так как IL-1 β является одним из основных медиаторов воспаления с широким спектром действия, повышение его экспрессии свидетельствует о выраженной воспалительной реакции и, как следствие, может быть причиной развития тромбоза. IL-1 β является одним из факторов стимуляции синтеза металлопротеиназ и его повышенная активность также может свидетельствовать о формировании нестабильных атеросклеротических повреждений. Напротив, снижение концентрации IL-1 β ассоциировано с развитием рестеноза, о чем свидетельствует статистически значимое (p<0,05) снижение концентрации IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с ангиографически верифицированным рестенозом и снижение экспрессии цитокина в ткани КА в отдаленные сроки после стентирования. Выявленная связь между уровнем экспрессии IL-1 β в ткани КА и концентрацией IL-1 β в крови (r = 0,22; p<0,05) свидетельствует о потенциальной прогностической значимости исследования данного цитокина в качестве лабораторного маркера развития осложнений стентирования.

Литература

1. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents / G. Nakazawa [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 11. — P. 1314–1322.
2. Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery / J. A. Spertus [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 768–773.
3. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies / J. Danesh [et al.] // JAMA. — 1998. — Vol. 279, № 18. — P. 1477–1482.
4. Симбирцев, А. С. Новые подходы к клиническому применению Беталейкинарекомбинатного интерлейкина-1 β / А. С. Симбирцев [и др.] // Terra Medica. — 2000. — № 1. — С. 3–5.
5. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines / J. Schmitz [et al.] // Immunity. — 2005. — Vol. 23, № 5. — P. 479–490.
6. Гольшко, В. С. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / В. С. Гольшко // Журн. ГрГМУ. — 2010. — № 4. — С. 32.
7. Маркелова Е. В. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22.

ANALYSIS OF IL-1 β DYNAMICS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER STENTING OF CORONARY ARTERIES

Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Mikhnevich D. L., Polina S. S., Fedorov A. L., Kitsaeva O. F.
State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

The basis of the work were the immunohistochemical (IHC) study of IL-1 β expression, which was performed on coronary arteries (CA) taken from 70 deaths from ischemic heart disease and coronary atherosclerosis and study of IL-1 β concentrations in serum of 34 patients with IHD by immunoassay (ELISA), who underwent stenting. As a result of the conducted studies it was found that the concentration of IL-1 β in the blood of patients with IHD in terms of stenting more than 180 days after surgery was lower ($p < 0.05$) than in patients in the early postoperative period. In the blood of patients with clinically verified restenosis, the concentration of IL-1 β is significantly lower ($p < 0.05$) than in patients without restenosis. A direct relationship between the expression of IL-1 β in the tissue of stented CA and IL-1 β concentration in the serum of patients with IHD after stenting was found ($r = 0.22$; $p < 0.05$).

Keywords: coronary arteries, stenting, thrombosis, restenosis, interleukin-1 beta.

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ВИСЦЕРО-ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПОЯСНИЧНОМ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

Гаманович А. И.

Государственное учреждение «1134-й военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Гродно, Республика Беларусь

Реферат. Боль в спине является одной из ведущих проблем в современной практической медицине, занимая лидирующие позиции среди инвалидизирующих и экономически затратных патологических состояний. Проведенное нами исследование, направленное на выявление частоты и обоснование роли патологии внутренних органов в формировании и проявлении болевого синдрома при поясничном остеохондрозе, позволило повысить качество диагностических и лечебных мероприятий. Терапевтическая коррекция отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома поясничного остеохондроза значительно улучшила результаты лечения, сократив сроки госпитализации в среднем на 20 % по сравнению с традиционными методами. Получен существенный экономический эффект.

Ключевые слова: боль в спине, поясничный остеохондроз, висцеро-вертебральный болевой синдром, экономический эффект.

Введение. Пояснично-крестцовый болевой синдром — одно из наиболее частых проявлений остеохондроза позвоночника, особенно у лиц трудоспособного возраста, достигшее эпидемического уровня и социального значения [1]. В США первое десятилетие XXI в. было объявлено декадой борьбы с хроническим болевым синдромом, в Европе 2011 г. прошел под эгидой борьбы с острым болевым синдромом. До настоящего времени проблема пояснично-крестцового болевого синдрома не утратила своей актуальности, что связано с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и значительной потерей трудоспособности. Впечатляет распространенность и экономическая составляющая проблемы. Так, боль в пояснично-крестцовой области разной интенсивности и длительности, наблюдаемая более чем у 80 % населения развитых стран, приводит к весомым экономическим потерям [2]. Затраты на лечение данной патологии в США оцениваются более чем в 90 млрд долларов в год, в Европе — более 100 млрд [3].

Между тем, обеспечение качества медицинской помощи является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения Республики Беларусь. Перед каждым врачом, а также руководителем учреждения здравоохранения встает вопрос о выборе метода диагностики и лечения и целесообразности назначения дорогостоящих методик не только с точки зрения клинической эффективности, но и с точки зрения экономической обоснованности подобных решений. В мировом здравоохранении в конце XX в. наряду с вопросами разработки и внедрения новых технологий встали задачи эффективного расходования затрачиваемых на медицину материальных и финансовых средств [4], поэтому главным механизмом повышения эффективности системы здравоохранения является ее интенсификация за счет улучшения использования всех имеющихся ресурсов — материальных, трудовых, финансовых — во всех областях медицинской науки и практики.

Цель работы — оценка экономической эффективности разработанной технологии терапевтической коррекции отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома основанной на его патогенетической конкретизации.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 628 пациентов неврологического отделения с пояснично-крестцовым болевым синдромом, из них 490 (78 %) мужчин и 138 (22 %) женщин

в возрасте от 18 до 85 лет, средний возраст — $40 \pm 16,5$ года, медиана (Me) — 38 [25; 52]. Проводились общеклинические, неврологические, вертебральные и ортопедические исследования. При поступлении 253 (40 %) пациентам был установлен диагноз «вертеброгенная (остеохондроз, грыжа диска) люмбалгия», 248 (40 %) — «люмбоишиалгия», 127 (20%) — «радикулопатия». На основании общеклинических, исследований, данных фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии, ультразвукового исследования внутренних органов диагностировалась сопутствующая висцеральная патология. По показаниям проводились консультации смежных специалистов (терапевт, хирург, уролог, гинеколог, онколог), выполнялась терапевтическая коррекция выявленной патологии внутренних органов. По инновационной технологии патогенетической конкретизации пояснично-крестцового болевого синдрома в зависимости от клинических проявлений вертеброгенной, висцеральной патологии или их сочетания пациенты делились на 4 группы: 1-я группа — пациенты с отраженным висцеро-вертебральным пояснично-крестцовым болевым синдромом (поясничный остеохондроз у них находился в стадии латентного периода или ремиссии), диагностировались клинические проявления висцеральной патологии; 2-я группа — пациенты, у которых в формировании пояснично-крестцового болевого синдрома доминировала патология внутренних органов, неврологические проявления поясничного остеохондроза выражены незначительно; 3-я группа — пациенты, у которых в равной степени проявлялись клиника манифестации поясничного остеохондроза и висцеральной патологии (паритетное соотношение); 4-я группа — пациенты с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (далее — НППО) — вертеброгенной люмбалгией, люмбоишиалгией или радикулопатией при отсутствии висцеральной патологии [5]. Пациентам первых трех групп проводилась терапевтическая коррекция сопутствующей висцеральной патологии. Таким образом, суть технологии заключается в понимании возникновения болевого синдрома как проявления заболевания целостного организма и нарушений его важнейших функциональных систем саморегуляции [6]. Статистическая обработка и анализ результатов исследования выполнены с применением статистического пакета программы Statistica 10. Использованы непараметрические методы статистического анализа. Сравнение количественных показателей проводили по критерию Манна–Уитни; качественных — по критериям χ^2 с поправкой Yates. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [нижний квартиль 25 %; верхний квартиль 75 %]. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты и их обсуждение. Проанализирована эффективность внедренной технологии в клиническую практику на основании сопоставления длительности стационарного лечения до 2011–2012 гг. и после внедрения — 2013–2014 гг. У пациентов с вертеброгенным отраженным висцеральным болевым синдромом (1-я группа) в 2011 г. средняя продолжительность лечения составляла 12,3 койко-дня (Me 13 [10; 15]); в 2012 г. — 12,2 (Me 12 [10; 14]); в 2013 г. — 10,95 (Me 11 [9; 12]); в 2014 г. — 9,75 (Me 10 [8; 11,5]). Статистически значимые различия выявлены между 2011 и 2014 гг.: 3 койко-дня, 23 % от исходного показателя ($p = 0,01$). В данной группе пациентов достигнута наибольшая эффективность применяемой технологии, учитывая изолированный отраженный висцеральный характер болевого синдрома.

У пациентов с преимущественно отраженным висцеральным болевым синдромом (2-я группа) в 2011 г. средняя продолжительность лечения составляла 11,8 койко-дня (Me 11 [10; 14]); в 2012 г. — 11,8 (Me 12 [10; 13]); в 2013 г. — 10,1 (Me 10 [8; 12]); в 2014 г. — 10,2 (Me 10, [9; 11]); значимые различия установлены между 2011 и 2014 гг.: 1 койко-день, 9 % ($p = 0,02$); 2011 и 2013 гг.: 1 койко-день, 9 % ($p = 0,02$). Меньшая эффективность метода объясняется наличием НППО на фоне доминирования висцеральной патологии в формировании болевого синдрома.

У пациентов с паритетным соотношением болевых синдромов (3-я группа) в 2011 г. средняя продолжительность лечения составляла 13 койко-дней (Me 13 [11; 15]); в 2012 г. — 12,3 (Me 12 [11; 14]); в 2013 г. — 10,8 (Me 10 [9; 13]); в 2014 г. — 11,8 (Me 11 [9; 14]). Статистически значимые различия выявлены между 2011 и 2013 гг.: 2,5 койко-дня, 19 % ($p = 0,01$); 2012 и 2013 гг.: 1,5 койко-дня, 12,5 % ($p = 0,02$). Данная группа пациентов отличается наибольшей сложностью курации, учитывая наличие как минимум двух актуальных патологических процессов (висцерального и вертеброгенного). Между тем, был достигнут выраженный положительный результат в сравнении со 2-й группой пациентов, что объясняется уменьшением взаимной индукции при формировании и течении болевого синдрома на фоне применяемой технологии диагностики и терапевтической коррекции.

У пациентов с вертеброгенным болевым синдромом без сопутствующей висцеральной патологии (4-я группа) в 2011 г. средняя продолжительность лечения составляла 11,2 койко-дня (Me 11 [9; 14]), в 2012 г. — 11,3 (Me 11 [10; 13]), в 2013 г. — 11 (Me 10 [9; 14]), в 2014 г. — 10,6 (Me 10 [9; 13]). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,1$). Анализ полученных данных у пациентов с НППО показал отсутствие эффективности применяемого метода в данной группе. Таким образом, лечение патологии внутренних органов способствовало более быстрому купированию пояснично-крестцового болевого синдрома и, как следствие, уменьшению длительности пребывания пациентов в стационаре.

Выполнена сравнительная оценка экономической эффективности предлагаемого метода коррекции отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома, основанная на его пато- и саногенетической конкретизации, со стандартным лечением НППО, проводимым по протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (базовый метод). Оценка экономической эффективности лечения проводилась на основании утвержденных в Республике Беларусь методических документов [7–9]. Расчет затрат проведен на одного пациента в выборочной группе. Рассчитывалась общая удельная экономия — \mathcal{E}_o , представляющая собой сумму экономических эффектов, полученных от сокращения периода пребывания пациента в стационаре ($\mathcal{E}_{ст}$), снижения затрат на врачебные посещения ($\mathcal{E}_{амб}$), сокращения потерь чистой валовой продукции в результате снижения показателей временной утраты трудоспособности ($\mathcal{E}_{ввп}$), снижения временной утраты трудоспособности (далее — ВУТ) ($\mathcal{E}_п$), снижения затрат на лечение ($\mathcal{E}_л$) за вычетом единовременных затрат на разработку и внедрение предлагаемого метода. Снижение затрат на врачебные посещения ($\mathcal{E}_{амб}$) в исследовании не учитывалось.

Общая удельная экономия (\mathcal{E}_o) от внедрения метода диагностики висцеро-вертебрального болевого синдрома определяли по формуле (1):

$$\mathcal{E}_o = \mathcal{E}_{ст} + \mathcal{E}_{ввп} + \mathcal{E}_п. \quad (1)$$

Экономический эффект от сокращения периода пребывания пациента в стационаре рассчитывали по формуле (2):

$$\mathcal{E}_{ст} = C \times (X1 - X2) \quad (2)$$

$C = 153170$ неденоминированных руб.,

где C — средняя стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в неврологическом отделении стационара (информация предоставлена бухгалтерией 1134 ВКМЦ);

$X1-X2$ — среднее число койко-дней пребывания пациента в стационаре в расчете на лечение одного случая заболевания в базовом и предлагаемом вариантах.

Расчет для пациентов 1-й группы согласно разработанной схеме:

$$X1 = 12,3 \quad X2 = 9,7 \quad \mathcal{E}_{ст} = 398242 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 2-й группы согласно разработанной схеме:

$$X1 = 11,8 \quad X2 = 10,2 \quad \mathcal{E}_{ст} = 245072 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 3-й группы согласно разработанной схеме:

$$X1 = 13,0 \quad X2 = 10,8 \quad \mathcal{E}_{ст} = 336974 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от сокращения потерь чистой продукции, т. е. выработанного валового продукта в результате снижения показателей ВУТ, рассчитывали по формуле (3):

$$\mathcal{E}_{ввп} = B \times (T1 - T2) \quad (3)$$

$B = 143370$ руб.,

где B — средний размер выработанного валового продукта в расчете на 1 работающего, занятого в производстве 1 рабочий день;

$T1$ и $T2$ — средняя продолжительность одного случая ВУТ в базовом и предлагаемом вариантах.

Расчет для пациентов 1-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 12,3 \quad T2 = 9,7 \quad \mathcal{E}_{ввп} = 372762 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 2-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 11,8 \quad T2 = 10,2 \quad \mathcal{E}_{ввп} = 229392 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 3-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 13,0 \quad T2 = 10,8 \quad \mathcal{E}_{ввп} = 315414 \text{ руб.}$$

Экономический эффект средств Фонда социальной защиты в результате снижения ВУТ рассчитывали по формуле (4):

$$\mathcal{E}_{вут} = П \times (T1 - T2) \quad (4)$$

$П = 178500$ руб.,

где $П$ — средний размер пособия за один день ВУТ;

$T1$ и $T2$ — средняя продолжительная одного случая ВУТ в базовом и предлагаемом вариантах.

Расчет для пациентов 1-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 12,3 \quad T2 = 9,7 \quad \text{Э}_{\text{вуг}} = 464100 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 2-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 11,8 \quad T2 = 10,2 \quad \text{Э}_{\text{вуг}} = 285600 \text{ руб.}$$

Расчет для пациентов 3-й группы согласно разработанной схеме:

$$T1 = 13,0 \quad T2 = 10,8 \quad \text{Э}_{\text{вуг}} = 392700 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от снижения затрат на лечение рассчитывали по формуле (5):

$$\text{Эл} = (\Phi1 - \Phi2) + И(K1 - K2) + A(O1 - O2) \quad (5)$$
$$A = 55100 \text{ руб.,}$$

где $\Phi1$ — средняя стоимость лечения в базовом варианте;

$\Phi2$ — средняя стоимость в предлагаемом варианте;

$И$ — себестоимость инъекций в базовом и предлагаемом вариантах;

$K1$ и $K2$ — число инъекций в базовом и предлагаемом вариантах;

A — себестоимость врача-невролога и медсестры в базовом и предлагаемом вариантах;

$O1$ и $O2$ — число посещений врача-невролога в базовом и предлагаемом вариантах терапии.

Расчет для пациентов всех групп согласно разработанной схеме:

$O1 - O2 = 2$ (посещения врача), остальные показатели сопоставимы в базовом и предполагаемом вариантах.

$$\text{Э}_{\text{л}} = 110200 \text{ руб.}$$

Окончательные результаты ($\text{Э}_{\text{о}}$) для каждой группы из расчета на 1 пациента в денонированных рублях с учетом округления составили:

1-я – 135 руб.,

2-я – 90 руб.,

3-я – 115 руб.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Полученные результаты свидетельствовали о значительном экономическом эффекте, учитывая распространенность данной патологии и заболеваемость среди трудоспособного населения.

2. Разработанная концептуально новая технология диагностики и терапевтической коррекции пояснично-крестцового болевого синдрома остеохондроза позвоночника является достаточно эффективной и может быть использована в практическом здравоохранении, принося реальный экономический и социальный эффект.

Литература

1. Смычек, В. Б. Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В. Б. Смычек, Г. Я. Хулуп, В. К. Милькаманович. — Минск : Юнипак, 2005. — 420 с.

2. Алтунбаев, Р. А. Диагностика и лечение поясничных болей / Р. А. Алтунбаев, М. З. Сабирова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2009. — № 3–4. — С. 11–18.

3. Кремер, Ю. Заболевания межпозвонковых дисков : пер.с англ. / Ю. Кремер. — М. : МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с.

4. Основы методологии фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований с оценкой качества жизни у пациентов с неврологическими заболеваниями : метод. пособие / С. А. Лихачев [и др.]. — Минск, 2008. — 40 с.

5. Дривотинов Б. В. Новый подход к диагностике и терапевтической коррекции вертеброгенного пояснично-крестцового болевого синдрома / Б. В. Дривотинов, А. И. Гаманович // Воен. медицина. — 2016. — № 2. — С. 92–98.

6. Дривотинов Б. В. Эффективность инновационной технологии диагностики пояснично-крестцового болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника / Б. В. Дривотинов, А. И. Гаманович // Инновационные технологии в медицине. — 2017. — Т. 5, № 1–2. — С. 18–30.

7. Об утверждении инструкции по оценке эффективности использования в народном хозяйстве республики результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и опытно-технологических работ : постановление Совета Министров Республики Беларусь № 637 от 18.05.2002. — Минск, 2002.

8. Об утверждении инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 01.04.2004. — Минск, 2004.

9. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении : инструкция по применению / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. — Минск, 2003. — С. 12–14.

ANALYSIS OF ECONOMIC EFFECTIVENESS METHOD OF DIAGNOSTICS VISCERA-VERTEBRAL PAIN SYNDROME IN LUMBAR DEGENERATIVE DISK DISEASE

Hamanovich A. I.

*State Institution "Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus № 1134",
Grodno, Republic of Belarus*

Back pain is one of the leading problems in modern practical medicine, occupying a leading position among disabling and economically expensive pathological conditions. Our research aimed at finding the frequency and substantiating the role of the pathology of internal organs in the formation and manifestation of pain syndrome in lumbar degenerative disk disease made it possible to improve the quality of diagnostic and therapeutic measures. Therapeutic correction of the reflected viscera-vertebral pain syndrome of lumbar degenerative disk disease significantly improved the results of treatment, reducing the time of hospitalization by an average of 20 % compared to traditional methods. Significant economic effect was obtained.

Keywords: back pain, lumbar degenerative disk disease, viscera-vertebral pain syndrome, economic effect.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИНТРАМУРАЛЬНОГО ХОДА КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Дечко С. В.¹, Каленчиц Т. И.¹, Лозицкий А. Н.², Митьковская Н. П.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «Брестский областной кардиологический диспансер», г. Брест, Республика Беларусь

Реферат. В основе интрамурального хода коронарной артерии лежит транзиторная ишемия миокарда, способная служить основой острого сердечно-сосудистого события. Наиболее подвержен изменениям проксимальный к туннелированному сегменту участок: в нем диагностируются различные по выраженности изменения как структуры артерии, так и гемодинамики.

Выделение групп риска по нарушению перфузии сердца среди пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии видится одним из наиболее перспективных направлений современной кардиологии.

Ключевые слова: интрамуральный ход коронарной артерии, транзиторная ишемия миокарда, топографо-анатомические характеристики, коронароангиография, атеросклероз.

Введение. Являясь по сути врожденной характеристикой, интрамуральный ход коронарной артерии (далее — ИХКА) определяется как сегмент главной эпикардальной коронарной артерии, частично пролегающий под мышечными волокнами миокарда. Открытый при аутопсии в 1737 г. Reyman H. C. ИХКА впервые был описан на живом человеке Portmann W. C. и Iwig J. спустя 200 лет при выполнении ангиографии.

Клиническая значимость данной анатомической вариации до конца не изучена. Пациенты с установленным ИХКА претендуют на благоприятный прогноз с отсутствием симптоматических проявлений. Ввиду вышесказанного ИХКА чаще всего относится к доброкачественным anomalies развития [1].

Как известно в настоящий момент, ИХКА чаще обнаруживается в левой коронарной артерии (далее — ЛКА), что является главной находкой при ангиографическом исследовании. Установлено, однако, что при неблагоприятном наборе морфологических характеристик данная особенность хода артерии может служить триггером для развития клинических проявлений болезни [2].

Коронарную обструкцию, возникшую в результате интрамурального хода артерии, сопровождают характерные диастолические нарушения тока крови, которые можно диагностировать при помощи коронарной ангиографии, интракоронарного доплеровского исследования и внутрисосудистой ультрасонографии. Степень тяжести установленной обструкции находится в прямой зависимости от морфологических характеристик туннелированного сегмента (местоположение, толщина и протяженность) и состояния сократительной функции миокарда [3].

В литературе описаны следующие клинические проявления болезни: ишемия миокарда и острые коронарные синдромы, коронарный спазм, разрыв межжелудочковой перегородки, различные формы аритмий, блок атриовентрикулярной проводимости вследствие физической нагрузки, оглушение миокарда, переходящая желудочковая дисфункция, ранняя смерть после трансплантации сердца и внезапная смерть. Описана также корреляция между ИХКА и развитием атеросклероза коронарной артерии ввиду истончения интимы и развития негативных гемодинамических проявлений.

Средний сегмент передней межжелудочковой ветви (далее — ПМЖВ) левой коронарной артерии является наиболее частой локализацией ИХКА. Так, по данным Yamaguchi M. и соавт., 23 % случаев ИХКА зарегистрированы исключительно в ПМЖВ и только 7 % — в правой коронарной артерии.

На крупной выборке (n = 1056) сердец авторы доказали отсутствие корреляции между наличием ИХКА ПМЖВ и клинических характеристик, таких как возраст и пол исследуемых [4].

Известно исследование Tauth J. и соавт., выделившее два типа миокардиальных мостиков: поверхностные (пересечение мышечным тяжем ПМЖВ перпендикулярно или под острым углом) и глубокие (пересечение ПМЖВ поперечно, косо и по спирали). По данным вышеописанной работы, частота определения глубокого варианта была почти в три раза ниже, чем поверхностного. Примечательно, что при наличии поверхностного варианта мостика просвет туннелированной артерии во время систолы мог оставаться прежним, в то время как глубокий тип из-за связи с ПМЖВ проявлялся выраженной ишемией миокарда [5].

Исследованию патологических проявления интрамурального хода ПМЖВ посвящено множество публикаций. Согласно многим из них, в большинстве случаев миокардиальные мостики связаны с грубыми макро- и микроскопическими изменениями, такими как интерстициальный фиброз, заместительный фиброз, сократительно-связанный некроз, или увеличенная сосудистая плотность в районе фокального фиброза миокарда, питаемого интрамурально идущей ПМЖВ. Установлено также, что описанные изменения могут быть ассоциированы с фактом внезапной смерти при физической нагрузке. Ввиду вышесказанного ИХКА принято считать скорее аномалией, чем вариантом нормальной анатомии.

Золотым стандартом диагностики ИХКА в настоящий момент принято считать коронароангиографию. Преходящее систолическое сжатие ветви коронарной артерии, или «эффект доения» (*англ. — "milking effect"*), служит верным критерием установления ИХКА. Частота аномалии может варьировать от 0,5 до 16 %, что является заниженным показателем по сравнению с установлением данной патологии при аутопсии (40–80 %) [6].

Варианты, оказывающие влияние на частоту обнаружения ИХКА при коронароангиографии, следующие: толщина и длина миокардиального мостика, реципрокная ориентация коронарной артерии и миокардиальных волокон, наличие рыхлой соединительной или жировой ткани вокруг занятого мостиком сегмента, наличие обструкции аортального тока, внутренний тональный сигнал стенки коронарной артерии, наличие фиксированной проксимальной коронарной обструкции и состояние сократимости миокарда. Для уточнения наличия миокардиального мостика предложено использовать инъекцию нитроглицерина, что ведет к более ясному определению интрамурального хода коронарной артерии [7].

Цель работы — выявление групп риска по развитию нарушений перфузии сердца среди пациентов с ИХКА.

Материалы и методы. Проведенное нами ретроспективное исследование осуществлялось на трех клинических базах г. Минска: УЗ «1-я городская клиническая больница», УЗ «9-я городская клиническая больница» и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Также исследование проведено в Брестском областном кардиологическом диспансере. Объектом исследования послужили данные протоколов чрескожных вмешательств ангиографического кабинета у пациентов с установленным ИХКА. Кроме того, в РНПЦ «Кардиология» исследованы ангиограммы, полученные с помощью метода спиральной компьютерной томографии.

Коронароангиография проводилась по стандартной методике: после пункции артерии через интродьюсер вводился диагностический катетер с последующей селективной катетеризацией коронарных артерий, после чего дозировано подавалось контрастное вещество. Применялись бедренный, лучевой и плечевой доступы на фоне местного обезболивания. Съёмка выполнялась в стандартных проекциях. Показания для выполнения процедуры изложены в инструкции по применению «Показания к проведению диагностической коронарографии», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.05.2008 № 087-1107.

Проводился пересмотр выполненных коронароангиографий с повторным описанием по разработанной нами методике. Особое внимание уделялось клиническим (пол, возраст пациента), топографо-анатомическим и коронароангиографическим характеристикам ИХКА (состояние просвета других сосудов, локализация миокардиального мостика, уровень компрессии сосуда в систолу, протяженность туннелированного сегмента). Полученная информация строго структурирована, на основании чего созданы электронные базы данных.

Статистический анализ выполнен с использованием компьютерной программы Statistica 21.0.

Результаты и их обсуждение. С помощью метода спиральной компьютерной томографии миокардиальный мостик выявлен у 36 человек (28 мужчин и 8 женщин). В области передней межжелудочковой ветви (далее — ПМЖВ) ЛКА интрамуральный ход установлен в 32 случаях, в т. ч. 1-й сегмент ПМЖВ — 2 человека, 2-й сегмент ПМЖВ — 14 человек, 3-й сегмент ПМЖВ — 9 человек, в 7 случаях точная локализация мостика не установлена. В правой коронарной артерии ИХКА выявлен у 2 человек (по одному случаю в 2 и 3-м сегменте артерии), в огибающей ветви ЛКА — у 1, в ветви тупого края — у 1 пациента.

Отсутствие атеросклероза венечных артерий установлено у 4 человек. Атеросклероз коронарных артерий без гемодинамически значимого стенозирования диагностирован у 22 обследованных. Стенозирующий атеросклероз выявлен у 10 человек, из них у 1 пациента была выполнена операция АКШ. Стеноз артерии, в которой выявлен мостик, достигал 30–50 %.

Произведена оценка 1507 ангиограмм, выполненных в Брестском областном кардиологическом диспансере с января 2013 г. по август 2014 г. У 30 (2,0 %) пациентов (24 мужчин, 6 женщин, средний возраст — 58,2±9,8 года) выявлялся «эффект доения», свидетельствующий о наличии туннелированной артерии. Чаще всего ИХКА определялся во 2-м сегменте ПМЖВ (22 случая). У 7 пациентов — в 3-м сегменте. Еще в одном случае ИХКА был выявлен по ходу диагональной ветви ПМЖВ. При ангиографии у 20 человек наряду с ИХКА были выявлены рентгенологические признаки атеросклеротического поражения артерий сердца. Участки стеноза просвета выявлялись проксимальнее или дистальнее туннелированного сегмента (2 наблюдения), а также одновременно в бассейне правой и левой венечных артерий. Стеноз ПМЖВ во время систолы желудочков варьировал в диапазоне 40–95 %.

В рамках исследования на клинических базах г. Минска проведено повторное описание ангиографического исследования и статистический анализ 195 пациентов, которым на основании коронароангиографии установлен факт ИХКА. Из общей когорты пациентов большинство (77,4 %, или 151 человек) было лицами мужского пола, в то время как доля женского населения составила 22,4 % (44 человека). Возраст пациентов в общей группе варьировал в пределах 32–87 лет, в среднем составляя 62,1±0,7 года (медиана — 62,0 года, интерквартильный размах выбран 25–75 %: 56,0–69,0 лет).

Стеноз коронарной артерии в общей группе составил 5,0–50,0 мм, в среднем равняясь 19,8±7,5 мм (медиана — 20,0 мм, интерквартильный размах 25–75 %: 15,0–25,0 мм).

Перекрытие артерии в систолу колебалось в широком диапазоне (20–90 %), в среднем составляя 54,1±19,4 % (медиана — 50,0 %, интерквартильный размах 25–75 %: 40,0–75,0 %).

Локализация ИХКА была следующей: 2-й сегмент ПМЖВ зарегистрирован у 47,2 % пациентов (n = 92), 3-й сегмент ПМЖВ — у 47,7 % (n = 93), средняя порция ВТК2 — в 0,5 % (n = 1) и ПМЖВ без возможности определения сегмента установлена в 4,1 % (n = 8). Почти у половины обследованных (n = 79, или 40,5 %) отсутствовали признаки атеросклеротического поражения коронарного русла.

К моменту статистического анализа умерло 11 пациентов, что составило 5,6 % от числа обследованных. Большая часть умерших (n = 9, или 81,8 %) оказались лицами мужского пола, в то время как лишь 1/5 смертей (n = 2, или 18,2 %) пришлось на долю пациентов женского пола. При анализе морфологических характеристик случаев летальности было установлено, что фатальный исход ИХКА был ассоциирован с переменными значениями перекрытия сосуда в систолу (30–90 %) и протяженности туннелированного сегмента (10–50 мм).

В результате ретроспективного исследования сформированы группы риска согласно уровню перекрытия сосуда в систолу:

- 0–29 % (n = 7, или 3,6 %) — низкий риск;
- 30–49 % (n = 42, или 21,5 %) — умеренный риск;
- 50–75 % (n = 129, или 66,1 %) — высокий риск;
- 76–100 % (n = 17, или 8,8 %) — крайне высокий риск.

Заключение. Являясь врожденной аномалией, интрамуральный ход коронарной артерии характеризуется как широким спектром топографо-анатомических характеристик, так и клинических проявлений, вплоть до летального исхода. Частота встречаемости интрамурального хода коронарной артерии среди лиц белорусской популяции составляет 2 % или порядка 20 случаев на 1000 человек. Группой риска согласно проведенному исследованию следует считать лиц мужского пола старше 30 лет с преимущественным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Литература

1. Angelini, P. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance / P. Angelini, J. A. Velasco, S. Flamm // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2449–2454.
2. Irvin, R. G. The angiographic prevalence of myocardial bridging in man / R. G. Irvin // *Chest*. — 1982. — Vol. 81. — P. 198–202.
3. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging / J. Ge [et al.] // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1725–1732.
4. Yamaguchi, M. Myocardial bridging as a factor in heart disorders : critical review and hypothesis / M. Yamaguchi, P. Tangkawattana, R. L. Hamlin // *Acta Anat (Basel)*. — 1996. — Vol. 157. — P. 248–260.
5. Tauth, J. Myocardial infarction associated with myocardial bridging : case history and review of the literature / J. Tauth, T. Sullebarger // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* — 1997. — Vol. 40. — P. 364–367.
6. Частота выявления интрамурального хода коронарных артерий / С. В. Дечко [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. — 2016. — Т. 6, № 8. — С. 832–833.

THE VISUALIZATION OF THE INTRAMURAL COURSE OF THE CORONARY ARTERY: POSSIBILITIES FOR DIAGNOSTICS OF MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Dechko S. V.¹, Kalenchik T. I.¹, Lozickiy A. N.², Mitkovskaya N. P.¹

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Health Care Institution “Brest Regional Cardiology Dispensary”, Brest, Republic of Belarus

Intramural course of the coronary artery (ICCA) as a trigger of transitory myocardial ischemia while arteries' systolic contraction can cause acute cardiac condition. Being accompanied by both structural and hemodynamic changes in proximal to ICCA sector, this anomaly is mostly diagnosed in male above 30 years old. The highlighted group of topographic and anatomical characteristics require further study to establish its relationship with cardiovascular complications and morbidity prognosis. This research is a perspective course of up-to-date cardiology science.

Keywords: intramural course of the coronary artery, transitory myocardial ischemia, topographic and anatomical characteristics, coronarangiography, atherosclerosis.

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ И ПЛОТНОСТЬ ЭМАЛИ

Масюк Н. Ю., Городецкая И. В.

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. В опытах на 390 беспородных белых крысах-самцах, начиная с 21-дневного возраста, установлено, что экспериментальный гипотиреоз (введение мерказолила в дозе 25 мг/кг 30 дней, в половинной дозе до 60-го дня) сопровождается снижением структурно-функциональной устойчивости (определяемой по величине теста эмалевого резистентности) и плотности эмали (оцениваемой на рентгенограммах нижних челюстей крыс в области медиально-щечного бугорка первого моляра по величине оттенка серого и плотностного профиля) при воздействии кариезогенной диеты Стефана (в течение 60 дней), краудинг-стресса (скуренное содержание животных на протяжении такого же срока) и их комбинации. Малые дозы L-тироксина (1,5–3,0 мкг/кг 28 дней, в половинной дозе до 60-го дня), напротив, ограничивают уменьшение структурно-функциональной резистентности и плотности эмали во всех изученных условиях. Следовательно, йодсодержащие гормоны щитовидной железы имеют значение в формировании резистентности твердых тканей зуба к кариезогенным воздействиям. Результаты обосновывают необходимость исследования и при необходимости коррекции тиреоидного статуса у пациентов, часто обращающихся к врачу-стоматологу.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, структурно-функциональная устойчивость эмали.

Введение. Кариес — наиболее широко распространенная патология челюстно-лицевой области. Его возникновению способствует снижение структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали [1], развивающееся в т. ч. при стрессе и дисфункции щитовидной железы. Вместе с тем установлено, что йодсодержащие тиреоидные гормоны (далее — ЙТГ) имеют значение в антистресс-системе организма [2]. Однако их роль в формировании структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали при стрессе остается неизученной.

Цель работы — определение влияния ЙТГ на резистентность и плотность эмали в условиях воздействия кариезогенной диеты (далее — КГД), стресса и их сочетания.

Материалы и методы. Работа выполнена на 390 беспородных белых крысах-самцах. В опыт брали животных после достижения ими 21-дневного возраста. Формировали 13 групп: 1-я — интактная, 2-я — контрольная (введение внутривенно 1 %-го крахмального клейстера), 3-я — КГД, 4-я — стресс, 5-я — КГД + стресс, 6-я — мерказолил, 7-я — мерказолил + КГД, 8-я — мерказолил + стресс, 9-я — мерказолил + КГД + стресс, 10-я — тироксин, 11-я — тироксин + КГД, 12-я — тироксин + стресс, 13-я — тироксин + КГД + стресс. В качестве КГД применяли рацион Стефана [3] в течение 2-х мес. Стресс моделировали скуренным содержанием животных в стандартных пластиковых клетках размером 20×30×40 см в течение аналогичного срока (по 40 голов в течение первых 30 дней, по 30 — в последующие 30 сут) [4].

Функцию щитовидной железы угнетали внутривенным введением мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в 1 %-го крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг на про-

тяжении 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили аналогичным образом в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем до 60-го дня в половинной дозе. Чтобы исключить влияние на исследуемые параметры самой процедуры введения крахмального клейстера, животные контрольной группы, а также подвергнутые стрессу и/или содержанию на КГД без применения препаратов получали клейстер таким же способом.

Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела).

Интенсивность стресс-реакции оценивали по изменению относительной массы стресс-сенситивных органов — надпочечников (далее — ОМН), селезенки (далее — ОМС), тимуса (далее — ОМТ) и по состоянию слизистой оболочки желудка (далее — СОЖ). Относительную массу вычисляли как отношение абсолютной массы к массе тела и выражали в мг/г. Изменение СОЖ оценивали по 1) тяжести поражения, выражаемой в баллах: 0 баллов — нет изменений, 1 балл — эрозии, 2 балла — единичные язвы, 3 балла — множественные язвы, 4 балла — пенетрирующие или прободные язвы; 2) частоте поражения — отношению числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженному в процентах; 3) множественности поражения — числу поражений у 1 животного; 4) язвенному индексу — сумме тяжести, частоты и множественности поражения [5].

Структурно-функциональную устойчивость эмали изучали с помощью теста эмалевой резистентности (далее — ТЭР), значения которого оценивали по стандартной 10-балльной шкале [6].

Плотность эмали исследовали по рентгенограммам нижних челюстей крыс, полученных на рентген-аппарате Xgenus (Италия) со считывающим сканером Vistascan (Германия). Используя программное обеспечение SIRONA SIDEXIS XG (рег. № 104292557) в области медиально-щечного бугорка первого моляра (правого или левого) определяли величину оттенка серого (далее — ВОС) в условных единицах (далее — усл. ед.) и плотностного профиля (далее — ПП) [7].

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica 6.0. Для анализа различий количественных признаков применяли критерий Манна–Уитни для попарного сравнения групп. Данные по частоте поражения СОЖ представляли в процентах, по тяжести и множественности поражения СОЖ — в виде таблицы частот, по результатам ТЭР — в виде медиан (Me) и границ доверительного интервала (-95%; +95%), остальные — в виде медиан (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ). Полученные данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У интактных животных ОМН составила 0,23 (0,20; 0,28) мг/г, ОМС — 4,44 (3,92; 4,85) мг/г, ОМТ — 3,73 (3,54; 3,91) мг/г, значение ТЭР было равно 1,5 (1,0; 3,0) балла, ВОС — 186 (175; 194) усл. ед., ПП — 82 (77; 85) %. Введение 1 %-го крахмального клейстера не повлияло на исследуемые параметры.

Диета Стефана не вызвала изменения ОМ органов-маркеров стресса, состояния СОЖ ($p > 0,05$). При этом она привела к снижению структурно-функциональной устойчивости (повышение величины ТЭР в 3 раза, $p < 0,001$) и плотности эмали (ВОС упала на 22 %, ПП — на 25 %, $p < 0,01$).

Скученное содержание крыс спровоцировало увеличение ОМН на 36 % ($p < 0,05$), снижение ОМС на 24 %, ОМТ — на 29 % ($p < 0,001$), изъязвление СОЖ — у 60 % животных, с тяжестью 2 балла у 20 %, 3 балла — у 40 % крыс, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20; 30 и 10 % животных соответственно ($p < 0,05$), язвенным индексом 3,9, т. е. вызвало развитие стресс-реакции. Вместе с тем у таких крыс наблюдалось уменьшение резистентности и плотности эмали, но меньшее, чем после нахождения на КГД: значение ТЭР снизилось в 2 раза ($p < 0,05$), ВОС — на 16 % ($p < 0,01$), ПП — на 18 % ($p < 0,01$).

Комбинированное воздействие КГД и стресса также вызвало комплекс характерных для стресса изменений: возрастание ОМН на 43 % ($p < 0,05$), уменьшение ОМС и ОМТ на 26 и 28 % соответственно ($p < 0,001$), ulcerацию СОЖ у 70 % животных, с тяжестью 2 балла у 30 %, 3 балла — у 40 % крыс, множественностью 2 и 3 язвы у 30 и 40 % крыс соответственно ($p < 0,01$), язвенным индексом 4,3. Сочетание стресса и КГД сопровождалось большим, чем при одиночном влиянии указанных факторов, снижением структурно-функциональной устойчивости эмали (величина ТЭР повышалась в 4 раза, $p < 0,001$) и ее плотности (ВОС упала на 31 %, ПП — на 35 %, $p < 0,01$).

Гипофункция щитовидной железы сопровождалась уменьшением ОМН, ОМС и ОМТ на 21 ($p < 0,05$), 14 и 16 % ($p < 0,01$) соответственно, изъязвлением СОЖ у 50 % животных, с тяжестью 1 балл — у 20 %, 2 балла — у 20 %, 3 балла — у 10 % крыс, множественностью 1, 2 и 3 язвы у 10; 30 и 10 % животных ($p < 0,05$), язвенным индексом 2,4. Вместе с тем у гипотиреоидных крыс развивалось падение резистентности (увеличение значения ТЭР в 2 раза, $p < 0,05$) и плотности (снижение ВОС на 17 %, ПП — на 18 %, $p < 0,01$) эмали.

Получение КГД гипотиреоидными крысами, как и эутиреоидными, не сопровождалось изменением ОМ исследованных стресс-сенситивных органов и состояния СОЖ ($p > 0,05$ по отношению к группе «Мерказолил»), однако привело к более значительному, чем у них, снижению структурно-функциональной

устойчивости эмали (величина ТЭР по отношению к ее значению в группе «Мерказолил» увеличилась в 2 раза ($p < 0,001$) и была больше в 1,33 раза, чем в группе «КГД» ($p < 0,05$), и ее плотности (по сравнению с группой «Мерказолил» ВОС упала на 33 %, ПП — на 38 %, $p < 0,01$), в результате чего указанные показатели были ниже на 11 и 13 % ($p < 0,01$), чем у эутиреоидных крыс аналогичной группы).

Краудинг-стресс у животных, получавших тиреостатик, в отличие от эутиреоидных крыс не привел к увеличению ОМН ($p > 0,05$) и вызвал меньшее снижение ОМС — на 19 % ($p < 0,01$) и ОМТ — на 21 % ($p < 0,001$). Однако стрессирование гипотиреоидных животных вызвало большее по сравнению с эутиреоидными изъязвление СОЖ — у всех животных, с тяжестью 2 балла у 20 %, 3 балла — 70 % и 4 балла — у 10 % крыс, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20; 50 и 30 % животных соответственно ($p < 0,01$), язвенным индексом 7,0. У гипотиреоидных крыс, как и у эутиреоидных, нахождение в условиях скученности характеризовалось меньшим по сравнению с КГД снижением резистентности и плотности эмали: по сравнению с группой «Мерказолил» значение ТЭР увеличилось в 1,5 раза ($p < 0,01$), ВОС уменьшилась на 24 %, ПП — на 26 % ($p < 0,01$). Однако по отношению к величине этих параметров в такой же группе эутиреоидных животных величина ТЭР была больше в 1,5 раза ($p < 0,01$), тогда как ВОС и ПП были ниже на 8 и 9 % ($p < 0,01$).

Сочетанное воздействие КГД и стресса на гипотиреоидных животных в противоположность эутиреоидным не вызвало увеличения ОМН ($p > 0,05$ по сравнению с группой «Мерказолил»), привело к меньшему падению ОМС — на 22 % и ОМТ — на 26 % ($p < 0,001$) и, напротив, к большей ульцерации СОЖ — у 100 % крыс, с тяжестью 2 балла у 20 %, 3 балла — 60 %, 4 балла — у 20 % животных, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20; 60 и 20 % крыс ($p < 0,001$), язвенным индексом 7,0. Вместе с тем у таких животных наблюдалось наиболее значительное снижение структурно-функциональной устойчивости (по отношению к группе «Мерказолил» величина ТЭР увеличилась в 2,25 раза ($p < 0,001$), в результате чего была больше в 1,13 раза, чем в аналогичной группе эутиреоидных крыс ($p < 0,05$), и плотности эмали (ВОС упала на 44 % ($p < 0,01$), ПП — на 51 % ($p < 0,01$)), вследствие чего они стали ниже таковых у эутиреоидных крыс в аналогичных условиях на 13 и 16 % ($p < 0,01$).

Введение L-тироксина в выбранных нами дозах не привело к изменению ОМ стресс-сенситивных органов, состояния СОЖ и твердых тканей зуба ($p > 0,05$).

КГД у крыс, которым вводили L-тироксин, как и у эутиреоидных животных, не вызвала изменения ОМ исследуемых органов и состояния СОЖ ($p > 0,05$ по сравнению с группой «L-тироксин»), и хотя это спровоцировало уменьшение структурно-функциональной устойчивости эмали и ее плотности, но в значительно меньшей степени по сравнению с указанной группой животных: по отношению к группе «L-тироксин» значение ТЭР увеличилось в 2,67 раза ($p < 0,01$) и было в 1,5 раза ниже ($p < 0,01$), чем в группе «КГД», ВОС снизилась только на 14 %, ПП — на 15 % ($p < 0,01$), в результате чего эти величины были выше на 8 и 10 % ($p < 0,01$) таковых в аналогичной группе эутиреоидных крыс.

Краудинг-стресс у животных, получавших L-тироксин, в противоположность эутиреоидным не привел к увеличению ОМН, ульцерации СОЖ и падению резистентности эмали ($p > 0,05$ по сравнению с группой «L-тироксин») и сопровождался существенно меньшим снижением ОМС — на 13 % ($p < 0,05$), ОМТ — на 16 % ($p < 0,01$) и плотности эмали (ВОС уменьшилась лишь на 6 %, ПП — на 7 % ($p < 0,05$)) по отношению к группе «L-тироксин»). В результате значение ТЭР было в 2 раза ниже ($p < 0,05$), а ВОС и ПП — на 10 и 11 % ($p < 0,05$) выше, чем в группе «Стресс».

Комбинированное воздействие КГД и скученного содержания на крыс, которым вводили L-тироксин, в отличие от эутиреоидных не вызвало увеличения ОМН и повреждения СОЖ ($p > 0,05$) и привело к менее выраженному снижению ОМС на 16 % и ОМТ — на 17 % ($p < 0,01$). Падение структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали было значительно меньшим: величина ТЭР возросла по сравнению с таковой в группе «L-тироксин» в 3,67 раза ($p < 0,001$), ВОС уменьшилась на 17 %, ПП — на 19 % ($p < 0,01$). Вследствие этого значение ТЭР было в 1,45 раза ниже ($p < 0,001$), тогда как ВОС и ПП, напротив, были выше на 14 и 16 % ($p < 0,01$) по отношению к аналогичным параметрам в группе «КГД + стресс».

Заключение. Отсутствие увеличения ОМН при стрессе у гипотиреоидных животных свидетельствует о «выключении» в условиях гипофункции щитовидной железы ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В полном соответствии с этим находятся меньшее, чем у эутиреоидных крыс, находившихся в условия скученного содержания, уменьшение ОМС и ОМТ, поскольку тимолимфатическую инволюцию обуславливают глюкокортикоиды, и, напротив, большее поражение СОЖ из-за невозможности реализации адаптивного действия кортикостероидов, которое они оказывают в умеренных дозах. L-тироксин в малых дозах лимитирует снижение ОМС и ОМТ, а также предупреждает изменение ОМН и состояния СОЖ при изолированном действии стресса и при его сочетании с КГД.

КГД и краудинг-стресс как по отдельности, так и при комбинированном воздействии вызывают уменьшение структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали. Экспериментальный гипо-

тиреоз сам по себе сопровождается падением резистентности и плотности твердых тканей зуба, а также увеличивает кариесогенное действие использованной диеты, стресса и их сочетания. Близкие к физиологическим дозы L-тироксина, напротив, ограничивают снижение структурно-функциональной устойчивости и плотности эмали. Это свидетельствует о значимости йодсодержащих тиреоидных гормонов в формировании резистентности твердых тканей зуба к кариесогенному воздействию и обосновывает необходимость исследования и коррекции тиреоидного статуса у пациентов, часто обращающихся к врачу-стоматологу по поводу кариозного процесса.

Литература

1. Optical analysis of enamel and dentin caries in relation to mineral density using swept-source optical coherence tomography / T. Ueno [et al.] // *J. Med. Imaging. (Bellingham)*. — 2016. — Vol. 3, № 3. — P. 035507.
2. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови крыс при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Вестн. ВГМУ*. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 35–42.
3. Stephan, R.M. Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals / R. M. Stephan // *J. Dent. Res.* — 1966. — Vol. 45, № 5. — P. 1551–1561.
4. Кириллов, Н. А. Гистохимическая характеристика структур лимфоидных органов крыс под действием стресса / Н. А. Кириллов, А. Т. Смородченко // *Бюл. эксперим. биол. мед.* — 1999. — Т. 127, № 2. — С. 171–173.
5. Экспериментальная модель пептической язвы желудка / Л. М. Тарасенко [и др.] // *Патологическая физиология и эксперим. терапия*. — 2001. — Вып. 4. — С. 27–28.
6. Терехова, Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний / Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко. — Минск Беларусь, 2004. — 526 с.
7. Малинин, А. Н. Новые возможности программы SIRONA SIDEXIS для хирургов-стоматологов / А. Н. Малинин // *Институт стоматологии*. — 2005. — № 4. — С. 122–123.

EFFECT OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STABILITY AND ENAMEL DENSITY

Masiuk N. Y., Gorodetskaya I. V.

Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, Republic of Belarus

In experiments with 390 outbred male rats, starting from the age of 21 days, it was established that experimental hypothyroidism (injecting of Mercazolium at a dose of 25 mg/kg for 30 days, in a half of the dose till 60 days) reduces the structural-functional stability (determined by magnitude Test of enamel resistance) and enamel density (assessed on the roentgenograms of the lower jaws of rats in the medial-buccal tubercle of the first molar in terms of the shade of gray and density profile) under the influence cariogenic diet of Stephan (for 60 days), crowding-stress (the bored maintenance of animals for the same period) and their combination. Small doses of L-thyroxine (1.5–3.0 mcg/kg 28 days, in a half of the dose till 60 days), on the contrary, limit the reduction of structural and functional resistance and enamel density in all studied conditions. Consequently, iodine-containing thyroid hormones play an important role in the formation of resistance of hard tooth tissues to cariogenic effects. The results justify the need for research and, if necessary, correction of thyroid status in patients who often consult a dentist.

Keywords: iodine-containing thyroid hormones, stress, structural-functional stability of enamel.

ВЛИЯНИЕ ОТБЕЛИВАНИЯ НА ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДЕПУЛЬПИРОВАННОГО ЗУБА

Новак Н. В.¹, Байтус Н. А.²

¹*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

²*Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Реферат. Девиальные зубы могут различаться с витальными зубами не только по интенсивности цвета, но и по способности отражать, пропускать, рассеивать свет. Помимо более темного индивидуального цвета депульпированным зубам присущи такие качества, как снижение блеска эмали, изменение опалесценции и способности флуоресцировать. Целью исследования было изучение интенсивности и спектрального состава флуоресцентного свечения депульпированных зубов до и после отбеливания. Объектом исследования являлись 36 депульпированных зубов, удаленных по клиническим показаниям у пациентов разного возраста. Измерение спектров флуоресцентных свойств исследуемых объектов проводили в Институте физики НАН Беларуси путем сравнительной оценки спектров флуоресценции твер-

дых тканей депульпированных зубов у пациентов разных возрастных групп до и после отбеливания. Исследования показали, что депульпированные зубы пациентов отличаются флуоресцентными свойствами. При выборе метода эстетического восстановления цвета депульпированных зубов следует учитывать их флуоресцентные свойства.

Ключевые слова: флуоресценция, депульпированный зуб, оптические свойства.

Введение. Эстетическая функция зуба характеризуется определенными оптическими свойствами: интенсивностью цвета, светлотой, оттенками, а также степенью «прозрачности» эмали. Предметное рассмотрение зубного ряда и отдельных зубов позволяет выявить определенные оптические характеристики. Благодаря оптическим законам проявляются эстетические свойства зуба, включающие цвет, блеск, флуоресценцию, опалесценцию, «живой» вид. Ткани зуба способны отражать, пропускать, рассеивать свет, что и придает ему характерные визуальные черты. Эмаль обладает способностью отражать весь спектр цвета. Известно, что полное отражение света характерно для белой поверхности, поэтому преобладающий оттенок эмали — белый. Эмаль «молодого» зуба имеет более высокие показатели диффузного отражения света по сравнению с минерализованной «зрелой» эмалью, а диффузное отражение света от поверхности эмали зубов в любой возрастной группе выше, чем у дентина.

Отражающие свойства эмали не только объясняют ее цвет, блеск, но и характеризуют текстуру — небольшие различия в цвете и яркости поверхности, позволяющие определить род материала. Так, по текстуре визуально отличаются эмаль, дентин и цемент зуба. Особенности строения эмали придают ей способность рассеивать лучи — отражать свет в различных направлениях. Самый низкий поток рассеянного излучения регистрируется от поверхности эмали «зрелого» зуба. Самая высокая величина рассеянного излучения наблюдается в области эмалево-дентинного соединения [1].

Девитальные зубы могут различаться с витальными зубами не только по интенсивности цвета, но и по способности отражать, пропускать, рассеивать свет. Так, депульпированные зубы в отличие от витальных имеют гораздо насыщенные оттенки и цветовые комбинации, а каждый слой тканей зуба несет индивидуальные физико-оптические характеристики, зависящие от окрашивающих агентов, длительности существующего дисколорита, степени стираемости твердых тканей зуба и других факторов. Помимо более темного индивидуального цвета депульпированным зубам присущи такие качества, как снижение блеска эмали, изменение опалесценции и способности флуоресцировать [2–4].

Флуоресцентные свойства объекта — это спектры испускания, которые выражают зависимость интенсивности флуоресценции от длины волны при фиксированной длине волны возбуждающего света. Спектры испускания флуоресценции варьируют в зависимости от химической структуры флуорофора. Соответственно дентин флуоресцирует значительно сильнее эмали. Депульпированные зубы флуоресцируют темно-фиолетовым светом или теряют такую способность, а «тетрациклиновые» зубы — желто-зеленым светом [5, 6].

Известно, что после депульпирования существенно изменяется внешний вид зуба, который становится тусклым, «безжизненным». Благодаря обильному кровоснабжению, оказывающему влияние на состояние тканей зуба, пульпа в норме имеет розовый цвет. Избыточное расслабление сосудов в результате воспалительного процесса приводит к повреждению клеток эндотелия, нарушению проницаемости, изменению осмотического давления и отеку тканей. Длительно протекающий сосудистый стаз, как известно, может привести к гибели пульпы, что влечет за собой изменение цвета зуба вследствие повреждения пульпы либо окрашивания твердых тканей пигментами крови. Кроме того, депульпированные зубы могут приобретать новый оттенок, и цвет его будет обуславливать пломбировочный материал, обтурирующий корневой канал. Исследования McCaslin по отбеливанию депульпированных зубов с изменением цвета показали, что изменение цвета происходит главным образом в дентине [7].

В настоящее время врачи-стоматологи располагают различными средствами изменения цвета депульпированного зуба, в частности отбеливанием. Перекись водорода действует как сильный окислитель путем образования свободных радикалов, реактивных молекул кислорода и анионов перекиси водорода. Последние ослабляют или расщепляют двойные связи молекул красителей. Небольшого размера молекулы поглощают меньше света и кажутся светлее. Молекулы красителей в основном являются органическими, хотя и неорганические молекулы также вступают в реакции.

Любой пациент может находиться в условиях освещения коротковолновым светом, поэтому следует учитывать соответствие флуоресцентных свойств депульпированных зубов естественным витальным. Депульпированные зубы при освещении, используемом, например, на дискотеках, выглядят коричневыми. Добиться эффекта, когда девитальный зуб в специфическом свете по цвету соответствует естественному зубу, весьма проблематично. Даже если такой зуб и флуоресцирует, это не означает, что спектр его флуоресценции будет соответствовать естественному живому зубу, т. е. будет бело-голубым, поскольку он может быть и фиолетовым, и сине-зеленым.

На сегодняшний день изучены спектры флуоресценции эмали и дентина пациентов разных возрастных групп, установлено, что интенсивность флуоресценции дентина в три раза выше, чем эмали [2]. Проведена сравнительная оценка спектров флуоресценции твердых тканей зуба у пациентов разных возрастных групп, а также наиболее распространенных пломбирочных материалов [3, 4]. Однако остается нерешенным и требующим изучения вопрос флуоресценции твердых тканей депульпированных зубов и изменения их спектров флуоресценции после отбеливания.

Цель работы — изучение интенсивности и спектрального состава флуоресцентного свечения депульпированных зубов до и после отбеливания.

Материалы и методы. Флуоресцентные свойства изучены на 36 депульпированных зубах, удаленных по клиническим показаниям у пациентов разного возраста. Спектры испускания изучали до и после внутрикоронкового отбеливания зубов.

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

Результаты и их обсуждение. С целью изучения оптических свойств, формирующих цвет зуба, была проведена сравнительная оценка спектров флуоресценции твердых тканей депульпированных зубов у пациентов разных возрастных групп до и после отбеливания.

В таблице приведены значения выборочных средних спектров флуоресценции депульпированных зубов пациентов разного возраста для различных значений длин волн (λ) и статистических ошибок этих средних ($M \pm m$). Объем выборки, для которой вычислены приведенные в таблице показатели, равен $n = 12$.

Таблица — Выборочные средние спектров флуоресценции депульпированных зубов пациентов до и после отбеливания

Образец	Интенсивность флуоресценции твердых тканей зуба (отн. ед.) в зависимости от длины волны, нм ($M \pm m$)					
	450	500	550	600	650	700
До отбеливания 1-я группа	3939±204,9	3723±141,8	3304±116,3	1553±22,2	1014±18,1	826±7,2
До отбеливания 2-я группа	1438±444,3	2306±380,9	2731±188,6	1669±158,4	1069±30,9	593±23,9
До отбеливания 3-я группа	651±14,5	1198±148,5	913±60,8	789±15,9	613±15,3	302±13,2
После отбеливания 1-я группа	4514±98,2	4094±125,9	3517±35,4	1572±21,1	1026±17,9	534±7,2
После отбеливания 2-я группа	2413±383,2	2306±380,9	2044±255,8	1419±167,2	1056±31,2	593±23,9
После отбеливания 3-я группа	651±14,5	1017±93,8	913±60,8	789±15,9	613±15,3	302±13,2

Как видно из приведенных данных, среди депульпированных зубов можно выделить три группы в зависимости от интенсивности флуоресценции: сильно, средне и слабо флуоресцирующие. При этом пик интенсивности флуоресценции зубов в 1-й группе соответствует 450 нм (голубой оттенок свечения). Сравнительный анализ спектров флуоресценции депульпированных зубов из 1-й группы и естественных витальных зубов показал, что наибольшие средние значения интенсивности флуоресценции девитальных зубов из 1-й группы сопоставимы с аналогичными значениями, полученными ранее для интактных витальных зубов ($p > 0,05$) [4, 6]. Это свидетельствует о том, что депульпированные зубы 1-й группы имеют оттенок и интенсивность флуоресценции, аналогичный естественным витальным зубам, и в процедуре коррекции оттенка не нуждаются.

Средние значения коэффициента испускания от поверхности депульпированных зубов, выделенных во 2-ю группу, достигают наибольшего значения — $2731 \pm 188,6$ отн. ед. при длине волны 550 нм, что соответствует зеленому цвету свечения. Интенсивность флуоресцентного свечения по сравнению с витальными зубами у них снижена (различия статистически значимы по критерию Краскала–Уоллиса, $p < 0,001$). На рисунке 1 изображены кривые, отражающие средние значения спектров флуоресценции депульпированных зубов до отбеливания при различной длине волны.

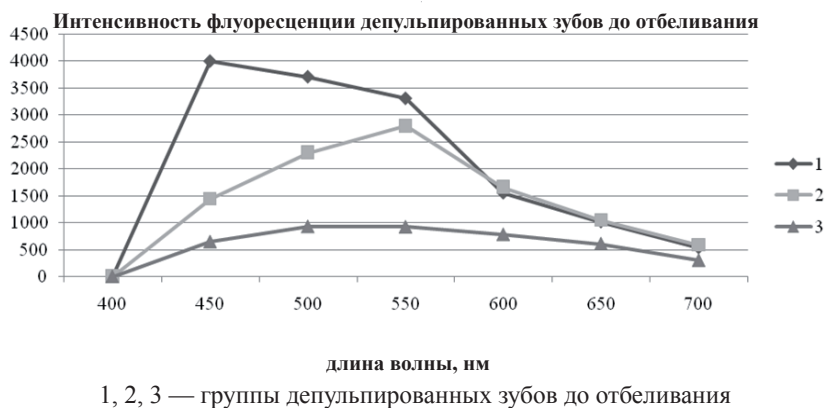


Рисунок 1. — Интенсивность флуоресценции депульпированных зубов до отбеливания

В выделенной нами 3-й группе максимальные средние значения флуоресценции от поверхности депульпированных зубов до отбеливания — $1198 \pm 148,5$ отн. ед. ($M \pm m$) — наблюдается при длине волны около 500 нм. Для естественных витальных зубов пик интенсивности флуоресцентной активности зафиксирован при длине волны 450 нм, при среднем значении — $5230 \pm 150,2$ отн. ед. При сравнении показателей флуоресценции депульпированных зубов из 3-й группы показано, что они ниже в 4,4 раза, чем у витальных зубов (различия статистически значимы по критерию Краскалла–Уоллиса, $p < 0,001$).

Таким образом, в процедуры отбеливания нуждались зубы 2 и 3-й групп, т. к. оттенок их флуоресцентного свечения не совпадал с естественными живыми зубами и интенсивность флуоресценции была ниже. Такие зубы при коротковолновом освещении выглядят зеленовато-коричневыми и темными.

После внутрикоронкового отбеливания исследование флуоресцентной активности депульпированных зубов 2 и 3-й групп показало, что часть зубов приобрела новые оптические свойства — пики их максимального флуоресцентного свечения сдвинулись и располагаются на длине волны 450 нм, соответствующих голубому оттенку флуоресценции, интенсивность свечения также увеличилась. Однако у части зубов после отбеливания показатели флуоресцентного свечения статистически значимо не изменились. Анализ полученных после отбеливания данных позволил выделить три группы зубов в зависимости от спектрального состава и интенсивности флуоресценции. На рисунке 2 изображены кривые, отражающие средние значения спектров флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания при различной длине волны.

В 1-й группе максимальные средние выборочные значения интенсивности свечения соответствуют $4514 \pm 98,2$ отн. ед. при длине волны 450 нм, что сопоставимо с флуоресценцией витальных зубов (различия статистически не значимы по критерию Краскалла–Уоллиса, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ интенсивности флуоресценции депульпированных зубов 2-й группы показал, что наибольшие значения их спектров флуоресцентного свечения намного меньше, чем у интактных витальных зубов и соответствуют $2413 \pm 383,2$ при длине волны 450 нм (различия статистически значимы по критерию Краскалла–Уоллиса, $N_f = 37,8$, $df = 34$, $p < 0,001$).

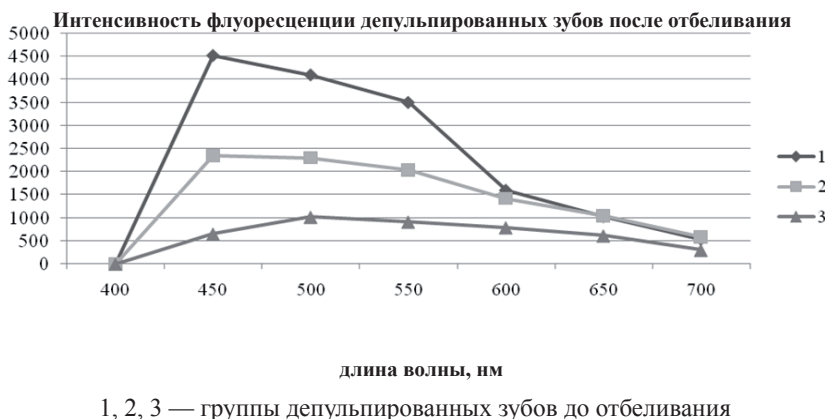


Рисунок 2. — Интенсивность флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания

Исследование флуоресцентной активности зубов 3-й группы показало, что средняя величина интенсивности их флуоресценции на 4270 отн. ед. ниже, чем у естественных витальных зубов при длине волны 450 нм (различия статистически значимы по критерию Краскала–Уоллиса, $N_f = 75,3$, $df = 2$, $p < 0,001$). Такие разные значения интенсивности флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания могут быть связаны с разной степенью отбеливания (разрушения пигментов) в твердых тканях депульпированных зубов. Часть зубов (2-я группа) «поддалась» отбеливанию, показатели их флуоресцентного свечения по оттенку и интенсивности максимально приблизились к показателям натуральных витальных зубов. У 2-й группы пигмент разрушился частично, оттенок флуоресцентного свечения стал естественным — голубым, однако интенсивность флуоресценции осталась намного ниже, чем у естественных зубов. Исследование оптических свойств депульпированных зубов 3-й группы показало, что их спектры флуоресцентного свечения после отбеливания практически не изменились. Эти зубы остались темно-коричневыми при освещении их коротковолновым светом.

Заключение. Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что депульпированные зубы пациентов отличаются флуоресцентными свойствами. По интенсивности флуоресцентного свечения их можно разделить на сильно, средне и слабо флуоресцирующие; по оттенку флуоресцентного свечения — голубой, зеленый и коричневый. Следовательно, часть депульпированных зубов не нуждается в коррекции флуоресцентных свойств, остальным же показано эстетическое лечение.

После внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов их флуоресцентные свойства меняются, при этом можно выделить группу зубов по оттенку и интенсивности флуоресцентного свечения, не отличающихся от витальных зубов ($p > 0,05$); группу зубов, имеющих схожий с витальными зубами голубоватый оттенок флуоресценции, но различную интенсивность свечения ($p < 0,001$); группу зубов, с разным оттенком и интенсивностью флуоресцентного свечения по сравнению с витальными зубами ($p < 0,001$). При выборе метода эстетического восстановления цвета депульпированных зубов следует учитывать их флуоресцентные свойства.

Литература

1. Луцкая, И. К. Основы эстетической стоматологии / И. К. Луцкая. — Минск : Современная школа, 2005. — С. 67–70.
2. Изучение интенсивности флуоресценции интактных и патологически измененных тканей зуба / М. Т. Александров [и др.] // Новое в стоматологии. — 2000. — № 1. — С. 26–32.
3. Новак, Н. В. Эстетическое восстановление постоянных зубов с дефектами твердых тканей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Н. В. Новак. — Минск, 2012. — 44 с.
4. Lutskaya, I. Fluorescence of dental hard / I. Lutskaya, N. Novak, V. Kavetsky // Int. Dent. African Ed. — 2012. — Vol. 2, № 5. — P. 1–7.
5. Гончуков, С. А. Оптимизация спектроскопических параметров флуоресцентной диагностики пародонтита / С. А. Гончуков, А. В. Сухина // Науч. сессия НИЯУ МИФИ. — М., 2010. — Т. 1. — С. 224–228.
6. Радлинский, С. Свойство флуоресценции реставрированного зуба / С. Радлинский // Maestro. — 2008. — № 3. — С. 45–49.
7. Assessing dentin colour changes from night guard vital bleaching / A. J. McCaslin [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. — 1999. — Vol. 130. — P. 1485–1490.

INFLUENCE OF WHITENING ON OPTICAL PROPERTIES OF THE DEPULPED TOOTH

Novak N. V.¹, Baitus N. A.²

¹State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

²Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus

Devital teeth can differ with vital teeth not only in color intensity, but also in the ability to reflect, transmit, scatter light. In addition to the darker individual color of depulped teeth, qualities such as reduced gloss of enamel, a change in opalescence and the ability to fluoresce are inherent. The aim of the study was to study the intensity and spectral composition of the fluorescent glow of the depulped teeth before and after bleaching. The object of the study were 36 depulped teeth, removed according to clinical indications in patients of different ages. Measurement of the spectra of the fluorescent properties of the investigated objects was carried out at the Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus by comparing the fluorescence spectra of solid tissues of depulped teeth in patients of different age groups before and after bleaching. Studies have shown that the depulped teeth of patients differ in fluorescent properties. When choosing a method for aesthetic restoration of the color of depulped teeth, patients should take into account their fluorescent properties.

Keywords: fluorescence, devitalized tooth, optical properties.

ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ УЗЛОВЫЕ ФОРМЫ ЗОБА: НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Савастеева И. Г., Надыров Э. А., Евдочкова Т. И., Москвичева Т. И., Лесюкова В. Н.

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

Реферат. Проанализированы результаты обследования 407 пациентов с впервые выявленными узловыми образованиями в щитовидной железе (далее — ЩЖ).

По результатам цитологических заключений папиллярную карциному подозревали у 14 пациентов, фолликулярную неоплазму — у 17, доброкачественный процесс — у 226. Построенная рег-рессионная модель роста для впервые выявленных узлов в щитовидной железе как у мужчин, так и у женщин носила растянутый во времени характер. Можно предположить, что характер роста доброкачественных узлов обусловлен нерегулярным обследованием с использованием ультрасонографического метода. Пациенты с подозрением на папиллярную карциному имели значимо меньший размер узла по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные процессы.

Рак щитовидной железы (далее — РЩЖ), который регистрируют в настоящее время, имеет не только радиационно-индуцированный характер, но и являются спорадическими формами заболевания, т. к. данная группа пациентов родилась после «йодного периода». Такие лица требуют повышенного внимания на уровне первичного звена здравоохранения, необходимо своевременное ультразвуковое обследование ЩЖ и направление на тонкоигольную аспирационную биопсию (далее — ТАБ) при наличии показаний к ней.

Ключевые слова: узловой зоб, рак щитовидной железы.

Введение. Узловой зоб считается самой частой патологией щитовидной железы. Узловые новообразования выявляются у 5 % населения при пальпаторном осмотре ЩЖ, при ультразвуковом исследовании (далее — УЗИ) частота выявленных узлов составляет от 25 до 50 %, при проведении аутопсий — около 80 % [1]. Известно, что лица, подвергшиеся воздействию радионуклидов йода в следствии катастрофы на Чернобыльской АЭС, имеют более высокий риск развития РЩЖ. Ряд исследователей рассматривают развитие данной патологии на фоне предшествующих изменений. Аутоиммунный тиреоидит (далее — АИТ), аденому и узловую зоб оценивают как облигатный предрак. Это мнение формирует высокую настороженность пациентов эндокринологического приема. Однако существует ряд доказанных факторов, не позволяющих оценивать вышеперечисленные состояния как облигатный предрак. Во-первых, узловой зоб намного чаще встречается у взрослого населения, чем РЩЖ, а в регионах с умеренным йодным дефицитом у женщин старше 45 лет рассматривается как возрастная патология. Во-вторых, в более чем 90 % случаев рак обнаруживается вне ранее диагностированного доброкачественного узла, и большинство пациентов с выявленным раком не имеют тиреоидного анамнеза, а злокачественные новообразования обнаруживаются на фоне нормальной экоструктуры ЩЖ. Из этого следует, что РЩЖ развивается в не измененной тиреоидной ткани, а тиреоидная узловатая патология не может оцениваться как облигатный предрак [2–5].

В структуре злокачественных заболеваний взрослого населения Республики Беларусь в 2014 г. РЩЖ составлял около 4,0 % среди женского населения и 1,0 % — среди мужского. Более 95 % неоплазий приходится на дифференцированные формы (папиллярный, далее — РС, фолликулярный, далее — FN). При анализе интенсивных показателей заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь отмечено их увеличение с 10,9 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 12,9 на 100 тыс. населения в 2014 г. Рост заболеваемости РЩЖ среди лиц молодого и трудоспособного возраста определяет необходимость проведения скрининговых исследований и ставит эту проблему в ряд актуальных в области эндокринологии и онкологии [6].

Цель работы — оценка отдельных морфологических и клинических параметров впервые выявленных узловых образований щитовидной железы.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки нами было осмотрено и проанализирована медицинская документация 407 пациентов, направленных для консультации эндокринолога в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (далее — ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») с впервые выявленными узловыми образованиями ЩЖ. Пальпация ЩЖ проводилась по стандартным методикам. Уровни тиреоидных гормонов определялись методом радиоиммунного анализа. Диапазон референсных значений составил: для свободного тироксина (далее — сТ4) 11,5–23,0 Пмоль/л, тиротропина (далее — ТТГ) — 0,17–4,05 МмеЕ/л, антител к тиропероксидазы (далее — АТ/ТПО) — менее 50,0 МЕ/л. УЗИ ЩЖ и контроль при ТАБ проводились на ультразвуковом аппарате линейным мультислотным датчиком с частотой излучения 6–12 МГц. ТАБ проводилась без биопсийного адаптера методом «свободной руки» иглой 22G. Аспират забирался в шприц объемом 20 мл. Аспирационный материал наносили на предмет-

ное стекло. Содержимое кистозных полостей предварительно центрифугировалось для получения клеточного осадка. Препараты фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по Романовскому–Гимзе.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета Statistica 17.0. Нормальность распределения числовых значений определялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Принимая во внимание, что анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения, для представления и сравнительного анализа данных между группами были использованы методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в формате Me (q^1 ; q^3). Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена (r_s). Для математического моделирования процессов роста узлов ЩЖ была применена линейная регрессия [7].

Результаты и их обсуждение. С 2013 по 2016 гг. в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» была создана база данных пациентов с впервые выявленными солидными узлами в ЩЖ. Эти пациенты были направлены для консультации врача-эндокринолога в наше учреждение для решения вопроса о проведении ТАБ узлов в ЩЖ и/или согласования дальнейшей тактики ведения. В базу данных было включено 407 взрослых пациентов (74 мужчины и 333 женщины) в возрасте от 19,07 до 84,78 года. Медиана возраста составила 49,54 (37,38; 56,67) года. Медиана возраста мужчин соответствовала 47,36 (38,13; 57,42) года и значимо не отличалась от медианы данного показателя у женщин — 50,00 (37,31; 56,57) лет. Медиана возраста пациентов, рожденных после йодного периода, составила 25,5 (22,45; 26,78) года. Медиана возраста обследованных пациентов на момент аварии на ЧАЭС составила 20,99 (9,34; 28,44) года и значимо не отличалась у мужчин и женщин. Медианы уровней сТ₄, ТТГ и АТ/ТПО у обследованных находились в диапазоне референсных значений и не имели значимых отличий у мужчин и женщин.

Следует отметить, что 124 пациента (30,5 %) имели признаки дегенеративной инволюции узла, выявленной при УЗИ ЩЖ в ходе предпункционного осмотра, а 7 (1,7 %) — полный или частичный кальциноз капсулы узла. Данные изменения свидетельствовали о длительно и бессимптомно протекающем процессе узлообразования, а также о случайности находок, а не о систематическом скрининговом исследовании ЩЖ на уровне первичного звена. Узлы с наибольшим диаметром менее до 0,8 см были выявлены у 48 (11,8 %) пациентов, у 38 пациентов узловые новообразования в ЩЖ имели изоэхогенную структуру, у 5 пациентов в микроузлах были обнаружены признаки дегенеративных изменений. По показаниям 259 пациентам была выполнена ТАБ, из них 242 пациента подверглись воздействию радиоактивного йода в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС и 17 пациентов родились после йодного периода.

Нами были проанализированы корреляционные связи между количеством узлов и клинико-лабораторными показателями у обследованных пациентов. Количество выявленных узлов имело прямую значимую корреляцию с возрастом постановки диагноза ($r_s = 0,23$; $p < 0,001$), что отражает возрастную зависимость в формировании многоузлового зоба. Также была выявлена слабая обратная корреляция количества узлов в ЩЖ и уровня ТТГ ($r_s = -0,14$; $p = 0,008$) на фоне медианы ТТГ — 1,73 МмеЕ/л (1,02; 2,49), лежащей в диапазоне целевых значений. Значимых корреляционных связей уровней сТ₄, ТТГ и АТ/ТПО с возрастом постановки диагноза и возрастом на момент аварии на ЧАЭС выявлено не было.

Полученные корреляционные связи обосновали необходимость анализа и оценки клинико-лабораторных показателей в зависимости от формы узлового зоба (таблица 1).

Таблица 1. — Клинико-лабораторные характеристики в зависимости от формы узлового зоба

Анализируемый показатель	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Критерий Манна–Уитни	
		1	3		1	3	Z	p
	одноузловой зоб			многоузловой зоб				
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	17,75	6,46	26,6	23,12	13,86	29,21	-3,61	0,0003
Возраст постановки диагноза, годы	44,07	32,73	55,59	51,96	41,83	57,67	-3,88	0,0001
сТ ₄ , Пмоль/л	14,6	12,3	16,9	14,5	12,8	16,75	-0,45	0,66
ТТГ, МмеЕ/л	1,71	1,02	2,48	1,63	0,98	2,21	1,61	0,11
Размер узла, см	1,2	0,8	1,7	1,3	0,9	2	-2,42	0,02

Возраст на момент аварии на ЧАЭС и возраст на момент постановки диагноза был значимо ниже у пациентов с одноузловым зобом, что подтверждает влияние биологического возраста на формирование узловых образований в ЩЖ. Далее в анализ были включены пациенты со сформировавшимися узлами на фоне АИТ и провели сравнение клинико-лабораторных показателей между тремя группами обследованных пациентов (таблица 2).

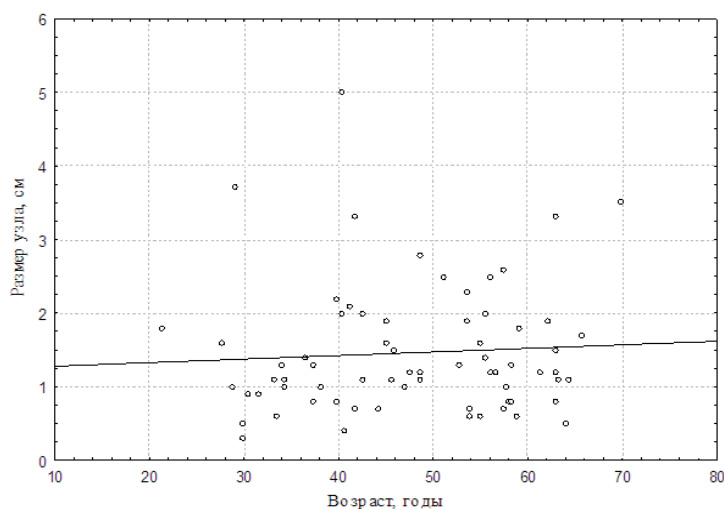
Как видно из таблицы 2, пациенты с узлообразованием на фоне АИТ имели значимо более высокую медиану ТТГ на фоне значимого снижения медианы уровней сТ₄ по сравнению с пациентами, не имеющими аутоиммунного компонента. Приведенные данные свидетельствовали об ухудшении показателей тироидного статуса у пациентов с АИТ: межквартильный размах ТТГ вышел за пределы целевых значений и незначительно превысил верхнюю границу референсных значений метода.

Для выявления закономерностей образования узлов нами была построена математическая модель роста узлов ЩЖ в зависимости от возраста и клинико-лабораторных показателей обследованных пациентов. Уровни ТТГ и сТ₄ в построенной нами модели не оказали влияния на размер узла и предполагаемую скорость роста. Возраст пациента на момент постановки диагноза оказал влияние на размер узла (далее — РУ) на уровне устойчивой тенденции ($p = 0,07$). Уравнение линейной регрессии имело следующий вид: $РУ = 1,37 + 0,12 \times \text{возраст}$.

Далее был проведен линейный регрессионный анализ в зависимости от возраста и пола (рисунки 1, 2).

Таблица 2. — Клинико-лабораторные характеристики в зависимости от формы узлового зоба и АИТ

Анализируемый показатель	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль		Критерий Манна–Уитни		
		1	3		1	3	Z	p	
	одноузловой зоб				АИТ				
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	17,75	6,46	26,60	21,61	8,02	29,24	-0,76	0,449	
Возраст постановки диагноза, годы	44,07	32,73	55,59	51,52	43,78	59,32	-1,23	0,220	
сТ ₄ , Пмоль/л	14,60	12,30	16,90	13,10	11,60	14,30	2,26	0,024	
ТТГ, МмеЕ/л	1,71	1,02	2,48	3,20	2,48	4,50	-4,67	<0,001	
Размер узла, см	1,20	0,80	1,70	1,10	0,80	1,30	0,79	0,432	
	многоузловой зоб				АИТ			Z	p
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	23,12	13,86	29,21	21,61	8,02	29,24	0,90	0,368	
Возраст на момент постановки диагноза, годы	51,96	41,83	57,67	51,52	43,78	59,32	0,39	0,694	
сТ ₄ , Пмоль/л	14,50	12,80	16,75	13,10	11,60	14,30	2,50	0,012	
ТТГ, МмеЕ/л	1,63	0,98	2,21	3,20	2,48	4,50	-5,51	<0,001	
Размер узла, см	1,30	0,90	2,00	1,10	0,80	1,30	2,11	0,035	



Результаты линейного регрессионного анализа у мужчин не являлись значимыми

Рисунок 1. — Зависимость размера наибольшего узла от возраста у мужчин

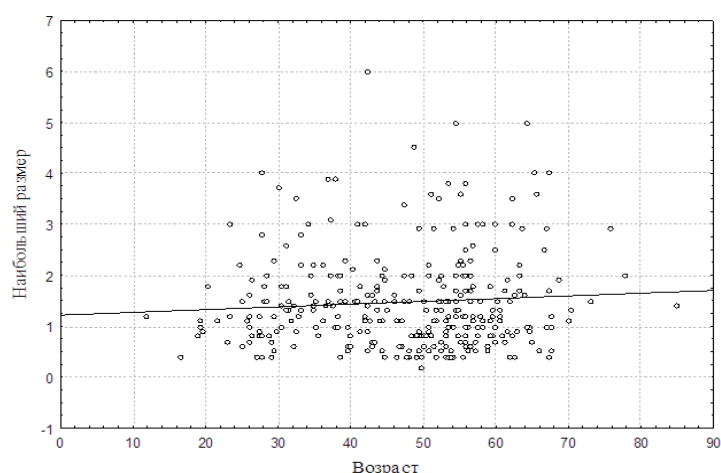


Рисунок 2. — Зависимость размера наибольшего узла от возраста у женщин

Уравнение линейной регрессии массы узла (РУ) в зависимости от возраст (В) для женщин имело вид: $РУ(В) = 1,22 + 0,005 \times \text{возраст}$. Размер впервые выявленных узлов в ЩЖ как у мужчин, так и у женщин увеличивался линейно. У женщин возраст оказал значимое влияние на линейные размеры узла ($p < 0,05$).

Всем пациентам, имеющим показания, была проведена ТАБ ткани узла ЩЖ. Были проанализированы результаты цитологических заключений 257 пациентов. Цитологическое заключение с подозрением на РС получили 14 пациентов, фолликулярную неоплазму (FN) — 17 пациентов и у 226 пациентов цитологическая картина соответствовала доброкачественному узловому процессу с различной степенью пролиферации тироидного эпителия. Пациенты с доброкачественным процессом в узловых образованиях в дальнейшем анализе были выделены в группу сравнения (К). У 28 пациентов в цитограммах определялись изменения, требующие динамического цитологического контроля (атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения) [4, 5].

Для уточнения возможных факторов, оказывающих влияние на развитие на формирование злокачественной опухоли, был проведен анализ клинико-лабораторных показателей пациентов (таблица 3).

Таблица 3. — Клинико-лабораторные показатели пациентов с подозрением на РС

Анализируемый показатель	Доброкачественный процесс			Подозрение на РС			Тест Манна–Уитни	
	Me	квартиль		Me	квартиль		РС-К	
		1	3		1	3	Z	p
Возраст на момент аварии на ЧАЭС, годы	20,78	10,24	29,19	15,86	0,95	24,92	-0,85	0,40
Возраст на момент постановки диагноза, годы	47,48	37,83	57,36	31,53	27,29	52,58	-2,19	0,03
cT ₄ , Пмоль/л	14,35	12,45	16,80	15,70	15,40	17,40	1,48	0,14
ТТГ, МмеЕ/л	1,64	0,96	2,60	2,14	1,10	2,48	0,42	0,68
Наибольший размер узла, см	1,50	1,10	2,20	1,20	0,80	1,90	2,07	0,04

У пациентов с подозрением на РС и у лиц с доброкачественным узловым процессом клинико-лабораторные данные значимо не различались.

Как видно из таблицы 3, возраст на момент постановки диагноза у пациентов с подозрением на РС был значимо ниже, чем у пациентов с доброкачественными узловыми новообразованиями ЩЖ. Значимо меньшие размеры узла отмечены при подозрении на папиллярную карциному по сравнению с размерами доброкачественных узлов. Значимо меньшие размеры узлов, в которых в результате цитологического исследования было дано заключение «подозрение на РС», может быть связано со значимо меньшим возрастом и прохождением профессиональных и инициативных осмотров при планировании беременности. В 9 случаях (64,3 % от всех цитологических заключений «подозрение на РС») РС была обнаружена в узлах менее 1 см в диаметре, при проведении ультразвукографии данные узлы были описаны как гипоехогенные с нечеткими контурами и/или наличием мелких кальцинатов. В одном случае узел был

изоэхогенным с мелкими кальцинатами. Из 14 пациентов с подозрением на РС были направлены на консультацию с диагнозом узлового зоба 9 (64,3 %) человек, многоузлового — 5 (35,7 %) человек. Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов не проходили ультразвукового исследования щитовидной железы в течение 5–10 лет и судить о длительности изменений в ней и «возрасте» злокачественного узла не представлялось возможным. Также следует отметить, что только 5 человек на момент аварии на ЧАЭС были старше 18 лет.

Известно, что изотопы радиоактивного йода на момент катастрофы на ЧАЭС выпали на всей территории Беларуси, т. е. в той или иной мере все население страны на сегодняшний день имеет различные степени риска развития рака щитовидной железы. У граждан, подвергшихся облучению радиоактивным йодом, в нашем исследовании было выявлено 9 (3,7 % от числа пункций данной категории населения) случаев подозрения на РС. Однако в наше исследование были включены лица, рожденные после йодного периода. Среди пациентов этой группы было получено цитологическое заключение «подозрение на РС» у 5 (29,4 %) пациентов. Из этого можно сделать вывод о том, что наряду с радиационно-индуцированными ракам ЩЖ диагностируются случаи спорадического рака (среди лиц, рожденных после окончания «йодного периода»).

Заключение. Построенная регрессионная модель роста для впервые выявленных узлов в щитовидной железе как у мужчин, так и у женщин не имела четкой специфики регуляторных воздействий ТТГ, а носила растянутый во времени характер, обусловленный влиянием биологического возраста и преобладанием медленно протекающего доброкачественного процесса узлообразования. Можно предположить, что причиной этого может быть нерегулярное обследование населения с использованием ультразвукового метода. Следствием явилось позднее выявление узловых новообразований ЩЖ. Клинически данные этой модели подтверждены нахождением у пациентов, проходивших ультразвуковое обследование щитовидной железы с интервалом 5–10 и более лет, конгломератов, солидных узлов с кистозной инволюцией, наличием крупных кальцинатов и признаками кальциноза капсул узла.

Следует отметить, что пациенты с подозрением на РС имели значительно меньший возраст постановки диагноза по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные процессы.

Рак щитовидной железы, который регистрируется в настоящее время, имеет не только радиационно-индуцированный характер, но и является спорадическими формами заболевания у молодых пациентов, рожденных после «йодного периода». Такие лица требуют повышенного внимания на уровне первичного звена здравоохранения, необходимо своевременное ультразвуковое обследование щитовидной железы и направление на тонкоигольную аспирационную биопсию при наличии показаний к ней.

Литература

1. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы / Е. Е. Боберь [и др.] // Сибирск. онколог. журн. — 2013. — № 5. — С. 59–65.
2. Кондратьева, Т. Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т. Т. Кондратьева, А. И. Павловская, Е. А. Врублевская // Практ. онкология. — 2007. — № 1. — С. 9–16.
3. Пинский, С. Б. Аденома щитовидной железы / С. Б. Пинский, В. А. Белобородов // Сибирск. мед. журн. — 2010. — Т. 94, № 3. — С. 74–76.
4. Полоз, Т. Л. Проблемы цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы / Т. Л. Полоз, С. П. Шевченко // Сибирск. онколог. журн. — 2011. — № 6. — С. 63–65.
5. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. — Минск : РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2016. — С. 29–36.
6. Петров, В. Г. Математическая модель роста узлов щитовидной железы / В. Г. Петров, В. И. Колесов // Математическая морфология [Электронный математический и медико-биологический журнал]. — 2014. — Т. 13, вып. 1. — Режим доступа : <http://smolensk.ru>. — Дата доступа : 03.03.17.
7. Свиридонова, М. А. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике / М. А. Свиридонова, В. В. Фадеев // Клини. и эксперим. тиреоидология. — 2008. — № 4. — С. 16–24.

NEW-ONSET NODULAR FORMS OF GOITER: SOME MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS

*Savasteeva I. G., Nadyrov E. A., Evdochkova T. I., Moskvicheva T. I., Lesyukova V. N.
State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology",
Gomel, Republic of Belarus*

There were analyzed the examination results of 407 patients with new-onset nodular formations in the thyroid gland. According to the results of cytological study, 14 patients had a suspicion of papillary carcinoma,

17 patients had follicular neoplasm, and 226 patients had a benign process. Growth regression model that was constructed for the new-onset nodes in the thyroid gland, both within men and women, was of a time-extended character. It can be assumed that the growth pattern of benign nodes is due to an irregular examination using the ultrasonographic method. Patients with suspected PC had a significantly smaller node size compared to the patients with benign processes.

Thyroid cancer forms, which are currently registered, are not only radiation-induced, but are also sporadic forms of the disease, since the given group of patients was born after the “iodine period.” Such patients require increased attention at the level of the primary health care, timely ultrasound examination of the thyroid gland and the appointment to fine needle aspiration biopsy if there are medical indications for its conduction.

Keywords: nodular goiter, thyroid cancer.

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕБНО-ТРУДОВОГО ПРОФИЛАКТОРИЯ

Григорьева И. В., Ладо А. В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Коморбидность синдрома зависимости от алкоголя и депрессивных расстройств оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания и определяет специфику методов терапии. В данной статье описывается частота встречаемости депрессивных расстройств у пациентов лечебно-трудового профилактория с синдромом зависимости от алкоголя. Анализируется структура депрессивных расстройств.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, депрессия, лечебно-трудовой профилакторий.

Введение. Синдром зависимости от алкоголя относится к категории социально значимых заболеваний с многочисленными неблагоприятными медицинскими и социальными последствиями, что часто сочетается с депрессивными расстройствами. Коморбидность с аффективными расстройствами оказывает неблагоприятное влияние на течение синдрома зависимости от алкоголя [2, 6].

Как правило, у данных лиц формируется вторичная зависимость от алкоголя и вне депрессивного эпизода они могут воздерживаться или лишь эпизодически употреблять спиртные напитки, при этом у них отсутствует патологическое влечение к алкоголю и сохраняется количественный контроль. Алкоголь используется частично в качестве «самолечения». У пациентов с аффективными расстройствами может наблюдаться вторичный истинный синдром зависимости от алкоголя, когда все основные симптомы алкогольной зависимости сохраняются и в периоды между аффективными фазами. При этом запои могут возникать как в период депрессии, так и вне депрессивных фаз [4].

Leibenluft с соавт. (1993) обнаружили, что у пациентов с первичной депрессией и синдромом зависимости от алкоголя отмечается увеличение потребления алкоголя в ответ на депрессивные симптомы. На фоне утяжеления депрессии употребление алкоголя может полностью прекратиться, что связано с углублением психомоторной заторможенности, препятствующей реализации влечения к алкоголю [7].

Исследования, посвященные изучению влияния злоупотребления алкоголем на течение депрессии, свидетельствуют об увеличении риска рецидива депрессии и снижении вероятности выздоровления [7]. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя частота возникновения вторичных депрессивных расстройств варьирует от 30 до 71 % случаев, частота формирования алкогольной зависимости у пациентов с депрессией, обратившихся за медицинской помощью, составляет от 5 до 16 % [6].

Проявления развернутой депрессии, отвечающей критериям большого депрессивного эпизода, встречаются у 46 % пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, дистимия выявляется в 30 % случаев, субсиндромальная депрессивная симптоматика — в 71 % [6]. Негативные последствия сочетания синдрома зависимости от алкоголя и депрессии приводят к повышению риска рецидивов злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами, возрастанию частоты и длительности госпитализаций, снижению терапевтической эффективности психотропных средств, усугублению нарушений социальной и семейной адаптации.

Депрессивные расстройства могут сочетаться с другими аффективными расстройствами: тревогой, дисфорией, апатией, ипохондрией, астенией с формированием сложных астено-депрессивного, тревожно-ипохондрического и других синдромов [5].

Изучение влияния сочетания депрессии и употребления алкоголя с вредными последствиями на использование медицинских услуг показало, что для пациентов с коморбидными заболеваниями характерны более длительные госпитализации и большее количество амбулаторных посещений медицинских учреждений [5].

Цель работы — выявление частоты депрессивных расстройств у лиц с синдромом зависимости от алкоголя, находящихся в условиях лечебно-трудового профилактория (далее — ЛТП).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе учреждения «Лечебной трудовой профилакторий № 1 УДИН МВД РБ» и учреждения «Лечебной трудовой профилакторий № 5 УДИН МВД РБ». В исследование были включены 300 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2).

Использовались следующие диагностические инструменты:

1. Белорусский Индекс Тяжести Аддикции (далее — Бел-ИТА) — для качественной оценки синдрома зависимости от алкоголя и сопутствующих проблем [1].
2. Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) для выявления депрессивных расстройств [3].
3. Для оценки мотивации потребления алкоголя использовали опросник В. Ю. Завьялова «Мотивация потребления алкоголя у больных алкоголизмом и у здоровых».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistics 21. Для сравнения показателей в двух ЛТП использовался критерий Манна–Уитни (U), для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. С помощью оценки данных Бел-ИТА/В-ASI был выявлен имеющийся уровень социализированности и потребности в помощи пациентов относительно вопросов потребления алкоголя, взаимоотношений с людьми, проблем с законом, наличием проблем с жильем и финансовой стабильности, вопросов трудоустройства и досуга.

Показатели семейного положения и статуса подтвердили, что 31,5 % лиц из ЛТП № 1 и 35 % из ЛТП № 5 не имеют в настоящее время семьи и проживают самостоятельно; у 9,5 % лиц из ЛТП № 1 и 7 % из ЛТП № 5 нет собственного жилья, они вынуждены жить у своих родственников или знакомых; только 27 % лиц из ЛТП № 1 и 26 % из ЛТП № 5 находятся в супружеских отношениях, которые, по их мнению, имеют проблемный характер. Полученные данные подтверждают, что у данных лиц имеются значительные проблемы с созданием семьи, выстраиванием прочных доверительных отношений и решением вопросов, связанных с обеспечением жизненного пространства и автономностью социального статуса.

Злоупотребление алкоголем послужило одной из весомых причин совершения противоправных деяний в ЛТП № 1 и ЛТП № 5 — 80 % лиц имеют штрафы и иски за совершение административных правонарушений и высокий уровень криминогенного опыта и поведения; имеют судимость в ЛТП № 1 61,5 % пациентов, в ЛТП № 5 — 73 %.

Высокая оценка потребности в помощи по Бел-ИТА/В-ASI в основных четырех сферах: относительно проблем с алкоголем — 95 %; проблем с законом — 87 %; проблем с работой — 82 %; конфликтных взаимоотношений в семье — 92 %, подтверждает выраженность процесса алкоголизации данных лиц, необходимость комплексной медицинской реабилитации.

Данные анамнеза, полученные из медицинских документов и клинического интервью, свидетельствовали о наличии признаков эндогенной «доалкогольной» депрессии у 32 % пациентов. Они указывали, что использовали алкоголь в качестве «лекарственного средства»: «выпивал, чтобы снять тоску», «выпью и только тогда поднимается настроение», «я избавлялся от одиночества и подавленности выпивкой», «пока не выпью — в груди давит, работать не могу, не хочется ничего», «чувствую постоянное напряжение, ожидаю чего-то плохого на работе или дома, потому и пью», «пью, чтобы забыться». Прием алкоголя постоянно оправдывался пациентами необходимостью улучшения настроения и снижения чувства тревоги. На начальном этапе употребление алкоголя носило у данных лиц эпизодический характер и применялось для купирования тревожных и депрессивных симптомов, затем приобрело черты регулярного систематического злоупотребления.

У 18 % пациентов в ходе полуструктурированного интервью по Бел-ИТА были отмечены суицидальные проявления: антивитаальные переживания, которые выражались жалобами на непереносимость жизни, и суицидальные мысли в виде фантазий на тему смерти и собственного ухода из жизни. Суицидальные намерения (с присоединением волевого компонента) и суицидальные попытки в анамнезе были отмечены у 6 % пациентов.

Результаты оценки выраженности депрессии у пациентов ЛТП № 1 и ЛТП № 5 (по Шкале депрессии Бека) представлены в таблице 1. Статистически значимых различий между пациентами ЛТП № 1 и ЛТП № 5 в данном случае не выявлено.

Анализ показал, что общее количество депрессивных состояний в различной степени тяжести отмечалось у 80,7 % лиц: у 17,7 % пациентов выявлена депрессия тяжелой степени; у 33 % — выраженная депрессия; у 10,3 % — умеренная; у 19,7 % — легкая и только у 19,3 % пациентов признаков депрессии не выявлено.

Таким образом, у 80,7 % пациентов ЛТП выявлены депрессивные проявления различной степени тяжести, эмоциональное состояние 19,3 % пациентов оценивается как удовлетворительное.

Таблица 1. — Результаты оценки выраженности депрессии у пациентов ЛТП по Шкале депрессии Бека

Степень выраженности депрессии, %	ЛТП № 1 (n = 200)	ЛТП № 5 (n = 100)	Все пациенты (n = 300)
Тяжелая	22,5	13	17,7
Выраженная	33,5	36	33
Умеренная	7	8	10,3
Легкая	19,5	20	19,7
Отсутствие депрессивных симптомов, %	17,5	23	19,3

Результаты анализа показателей Шкалы депрессии Бека согласуются с данными клинического интервью, в ходе которого пациенты пессимистично описывали свое состояние: «меня уже ничто не ждет в жизни», «я скатился на самое дно, не знаю, как это пережить», «после выхода из ЛТП люди будут относиться ко мне с предубеждением, мне трудно будет справиться с этим одному», «мне всегда не везет», «я никогда не смогу устроиться на работу с клеймом алкоголика», «я уже достаточно наказан по жизни».

Результаты анализа степени выраженности депрессивных симптомов у пациентов ЛТП подтвердили, что из 21 симптома депрессии чаще встречались когнитивно-аффективные проявления: ощущение наказанности — у 83 % пациентов; неудовлетворенность собственной жизнью — у 83 %; пессимизм — у 80,3 %; чувство вины — у 76 %; сниженное настроение — у 73,7 %; чувство несостоятельности — у 69,3 %; идеи самообвинения — у 64,3 %; раздражительности — у 63,7 %.

Из соматических проявлений депрессии наиболее частыми были нарушения сна, отмечающиеся у 63,7 % пациентов, утомляемость — у 42 %, утрата либидо — у 47 %, потеря веса — у 38 % пациентов. Нарушения сна характеризовались нарушением процесса засыпания, прерывистым и тревожным сном, отсутствием чувства отдыха как во время сна, так и после пробуждения. Данные пациенты отмечали, что оправдывали ранее прием спиртного необходимостью улучшения сна: «выпивал, чтобы заснуть», «хорошо спится, когда выпьешь и расслабишься».

У значительного количества исследуемых пациентов (88 % ЛТП № 1 и 73 % ЛТП № 5 отмечено наличие аффективных нарушений, проявляющихся постоянным чувством тревоги о будущем, пессимизмом, чувством несостоятельности и вины, чувством наказанности, отсутствием чувства удовлетворенности от жизни, самостигматизацией и обвинением родных и близких, повышенной раздражительностью, значительной утратой интереса к жизни. Данные эмоциональные нарушения негативно отражались на их физическом и психическом функционировании и сопровождалась постоянным чувством усталости, снижением работоспособности, небрежным отношением к личной гигиене и ежедневным обязанностям, затруднениями при принятии решений.

Сочетание алкогольной зависимости и депрессии у пациентов ЛТП № 1 и ЛТП № 5 сопряжено с большей степенью дезадаптации и высоким риском увеличения рецидивов и противоправных действий.

Полученные данные подтверждают как наличие депрессивных симптомов в период ремиссии данных лиц, так и триггерное влияние на прошлые рецидивы заболевания, причем 48 % пациентов отметило нарастание тревоги, беспокойства, раздражительности и тоски и 24 % указали на нарастание дистимии задолго до появления первых признаков актуализированного патологического влечения к алкоголю («тяги»). Постепенно усиливающееся влечение к алкоголю сопровождалось утяжелением аффективной симптоматики до проявлений выраженной дисфории и депрессии.

В мотивационно-потребностной у данных лиц в группе «социально-психологических» мотивов преобладали псевдокультурные мотивы (56 %), в группе личностных мотивов — атарактические мотивы (61,3 %), в группе собственно патологической мотивации — «похмельная» мотивация (58,4 %).

Анализ корреляционной взаимосвязи депрессии и мотивации потребления алкоголя у пациентов ЛТП № 1 и ЛТП № 5 представлен в таблице 2.

Полученные результаты показали, что выявленная умеренная прямая взаимосвязь между депрессией и атарактической мотивацией ($r = 0,312$; $p < 0,001$) подтверждает имеющуюся взаимосвязь между депрессивным состоянием, связанным с изменением социального статуса данных лиц в процессе злоупотребления спиртным, и потерей трудового статуса. Неразрешенные жизненные вопросы способствовали повышению внутренней тревоги, эмоциональному дискомфорту с чувством тоски, неуверенности в себе, ощущением пустоты и безразличия. Для снятия эмоционального дискомфорта и депрессивного состояния данная категория лиц использовала «атарактическое» действие алкоголя с целью снятия напряжения и своей неуверенности в будущем.

Таблица 2. — Взаимосвязь депрессии и мотивации потребления алкоголя у пациентов ЛТП № 1 и ЛТП № 5 (коэффициент корреляции Спирмена)

Мотивы потребления алкоголя	Депрессия (n = 300)
Общее мотивационное напряжение	r = 0,439; p<0,001
Субмиссивные	r = 0,351; p<0,001
Атарактические	r = 0,312; p = 0,001
Абстинентные	r = 0,432; p<0,001
Аддиктивный	r = 0,430; p<0,001
Мотивы самоповреждений	r = 0,409; p<0,001

Выявленная умеренная прямая взаимосвязь между депрессией и субмиссивной мотивацией ($r = 0,351$; $p < 0,001$) подтверждает, что статус подчиненности данных лиц давлению референтной группы с алкогольными ценностями привел к снижению жизненного потенциала и зависимости собственного выбора.

Умеренная прямая взаимосвязь депрессивных проявлений со всеми патологическими мотивами — абстинентными ($r = 0,432$; $p < 0,001$), аддиктивными ($r = 0,432$; $p < 0,001$) и мотивами самоповреждений ($r = 0,432$; $p < 0,001$) — подтверждает данные о коморбидности депрессии и синдрома зависимости от алкоголя, причем очевидным является факт, что злоупотребление алкоголем приводит к ухудшению депрессивной симптоматики, а депрессия, в свою очередь, закрепляет зависимое поведение и входит в виде факультативных симптомов в структуру алкогольного абстинентного синдрома.

Заключение. Депрессивные расстройства, входящие в структуру синдрома зависимости от алкоголя, могут иметь различную степень выраженности и сочетаться с другими проявлениями аффективной патологии.

Необходимость правильной постановки двойного диагноза пациентам с синдромом зависимости от алкоголя связана со значительным влиянием коморбидного расстройства на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию, суицидальный риск, специфику лечения и выбор методов лечения, прогноз результатов, длительность и устойчивость ремиссии.

Депрессивные расстройства тесно связаны с проявлениями патологического влечения к алкоголю и требуют дифференцированного подбора адекватного лечения, т. к. коррекция аффективных расстройств является одним из важнейших компонентов противорецидивной терапии. Наличие депрессивного расстройства у пациентов ЛТП с синдромом зависимости от алкоголя является показанием для назначения антидепрессантов в процессе комплексной медицинской реабилитации.

Литература

1. Позняк, В. В. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) [Электронный ресурс] / В.В. Позняк. — Минск : Белорус. нарколог. проект. — Режим доступа : <http://www.beldrug.org>. — Дата доступа : 29.06.2017.
2. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицинской практике: руководство для врачей / А.Б. Смулевич. — М. : МИА, 2001. — 782 с.
3. An Inventory for Measuring Depression / A. T. Beck [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 1961. — Vol. 4, № 6. — P. 561–571.
4. Depression and previous alcoholism in the elderly / B. L. Cook [et al.] // Br. J. Psychiatry. — 1991. — Vol. 158. — P. 72–75.
5. Fortney, J. C. Do patients with alcohol dependence use more services? A comparative analysis with other chronic disorders / J. C. Fortney, B. M. Booth, G. M. Curran // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1999. — Vol. 23. — P. 127–133.
6. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV / D. Hasin [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 163, № 4. — P. 689–696.
7. Primary depressives with secondary alcoholism compared with alcoholics and depressives / E. Leibenluft // Compr. Psychiatry. — 1993. — Vol. 34, № 2. — P. 83–86.

DEPRESSIVE DISORDERS IN ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS OF MEDICAL-LABOR DISPENSARIES

Grigoryeva I. V., Lado A. V.

State Institution “Republican Research and Practice Center for Mental Health”, Minsk, Republic of Belarus

The comorbidity of alcohol dependence and depressive disorders has an adverse effect on the course of the alcohol dependence and determines the specificity of the methods of therapy. The article investigates the

frequency of occurrence of depressive disorders in alcohol-dependent patients of a medical-labor dispensary. The structure of depressive disorders is also analyzed.

Keywords: alcohol dependence, depression, medical-labor dispensary.

ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЭКТАЗАМИ

Войтко Т. А., Мановицкая Н. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Диагностику муковисцидоза (далее — МВ) у взрослых пациентов молодого возраста с бронхоэктазами необходимо проводить при следующих фенотипических признаках: развитие пневмоторакса, хроническая колонизация в нижних дыхательных путях *P. aeruginosa* и *S. aureus*, снижение индекса массы тела, внелегочное поражение (кифоз позвоночника, патология органов желудочно-кишечного тракта), локализация бронхоэктазов в верхних долях легких. Целесообразно повысить диагностическую значимость расширенного генетического исследования, которому должна принадлежать решающая роль в диагностике МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, бронхоэктазы, потовый тест, генетическое исследование.

Введение. Схожесть клинической симптоматики бронхолегочного поражения при МВ и других хронических заболеваниях органов дыхания, особенно с наличием бронхоэктазов, обуславливает необходимость дифференциальной диагностики. В настоящее время известно, что МВ далеко не всегда диагностируется в детском возрасте, и такие пациенты получают симптоматическое лечение по поводу одного из проявлений заболевания [1, 4]. С 1970-х гг. прошлого столетия у взрослых, страдающих хроническими гнойными обструктивными заболеваниями легких, диагностируют МВ представленный недостаточно типичной клиникой в детстве. С конца 1980-х гг. диагностируется МВ, проявляющийся именно во взрослом возрасте (их относят в группу пациентов с поздней манифестацией заболевания). В последние десятилетия в связи с широким использованием антибиотикотерапии и физической реабилитации клиническая картина как МВ, так и бронхоэктазии претерпела значительные изменения, что затрудняет диагностику [2, 4, 5]. В Беларуси с 2005 по 2016 гг. диагноз МВ впервые был установлен у 16 пациентов в возрасте от 18 до 36 лет, причем 13 из них наблюдались по поводу бронхолегочного процесса с бронхоэктазами.

Цель работы — выявление отличительных фенотипических признаков у взрослых пациентов с бронхоэктазами при наличии МВ и у пациентов с идиопатическими бронхоэктазами (не связанными с МВ) и совершенствование диагностического поиска МВ у взрослых в белорусской популяции.

Материалы и методы. Обследовано 79 пациентов с бронхоэктазами (все пациенты проходили стационарное лечение в пульмонологическом отделении ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2012–2015 гг.), из числа которых были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 45 пациентов с идиопатическими бронхоэктазами: клинический диагноз — бронхоэктатическая болезнь (далее — БЭБ), среди них 20 мужчин и 25 женщин в возрасте 18–43 лет (медиана — 29 лет [23; 38] — Ме [25; 75 %]). Критериями включения в исследование являлись: наличие бронхоэктазов по данным компьютерной томографии органов грудной полости высокого разрешения, неустановленная этиология бронхоэктазов, отрицательный потовый тест, возраст от 18 до 45 лет, манифестация бронхолегочного процесса в возрасте до 35 лет.

Во 2-ю группу вошли 34 пациента (16 мужчин и 18 женщин) с подтвержденным МВ (на основании положительных результатов потового теста и генетического исследования) и наличием бронхоэктазов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (возраст 18–35 лет, медиана — 23 года [20; 27]). Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, анализировались данные лабораторных, лучевых и инструментальных методов исследования.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 6.0. При описании относительных значений признаков вычислялись границы 95 % доверительного интервала (далее — ДИ). Для определения прогностической и диагностической ценности качественных признаков вычислялись отношение шансов (далее — ОШ). Принятым критическим уровнем значимости являлось $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе клинической картины обострения бронхолегочного процесса у обследованных пациентов установлено, что у пациентов в обеих группах наблюдались симптомы интоксикации (слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела), а также имелись жалобы на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке, у некоторых пациентов — на кровохарканье (таблица 1).

Как показано в таблице 1, анализ клинических проявлений обострения бронхолегочного процесса не показал различий по частоте симптомов у пациентов в анализируемых группах, за исключением трудно отделяемой вязкой мокроты, наличие данного признака не было характерно для пациентов с БЭБ (ОШ = 462,0 95 % ДИ 45,9–4648,3; $p < 0,0001$).

Таблица 1. — Частота клинических признаков обострения бронхолегочного процесса у пациентов с БЭБ и МВ

Клинические симптомы	Пациенты с БЭБ, n = 45			Пациенты с МВ, n = 34			p
	абс.	%	95 % ДИ	абс.	%	95 % ДИ	
Кашель с мокротой	45	100	–	34	100	–	–
Трудно отделяемая вязкая мокрота	1	2	-2,1–6,5	33	97	91,4–102,7	<0,0001
Одышка при физической нагрузке	33	74	60,4–86,3	31	91	81,6–100,7	0,0799
Повышение температуры тела	36	80	68,3–91,7	24	71	55,2–85,9	0,4271
Слабость	35	78	65,6–89,9	29	85	73,4–97,2	0,5639
Снижение аппетита	39	87	76,7–95,6	30	88	77,4–99,0	1,0000
Кровохарканье	12	27	13,7–39,6	16	47	30,3–63,8	0,0956
Боль в суставах	5	11	1,9–20,3	1	3	-2,7–8,6	0,2286

Пневмоторакс в анамнезе имелся в 7 случаях у пациентов с МВ — 21 % (95 % ДИ 7,0–34,2) против 1 из 45 (2 %) у пациентов с БЭБ (95 % ДИ -2,1–6,5), ОШ = 11,4 95 % ДИ 1,3–97,8; $p = 0,0182$.

По данным исследования функции внешнего дыхания в период ремиссии бронхолегочного процесса у пациентов в обеих группах имелось умеренное снижение спирометрических показателей (таблица 2).

Таблица 2. — Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с БЭБ и МВ в фазе ремиссии

Показатели, % Ме [25 %; 75 %]	Пациенты с БЭБ, n = 45	Пациенты с МВ, n = 34
ЖЕЛ	77 [58; 92]	68 [51; 96]
ОФВ ₁	68 [49; 95]	60 [32; 83]
МОС ₂₅	55 [33; 86]	48 [23; 60]
МОС ₅₀	46 [29; 82]	37 [14; 60]
МОС ₇₅	35 [22; 78]	27 [11; 67]
Примечания: 1 — ЖЕЛ — жизненная емкость легких. 2 — ОФВ ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с. 3 — МОС _{25, 50, 75} — максимальная объемная скорость выдоха на уровне крупных, средних и мелких бронхов.		

Не было выявлено значимых различий частоты нарушений легочной функции между группами. Так, нормальные показатели ЖЕЛ и ОФВ₁ или их легкое снижение (ЖЕЛ >70 % и ОФВ₁ >70 %) определялись у 25 пациентов с БЭБ (55 %, 95 % ДИ 41,0–70,1) и у 12 пациентов с МВ (35 %, 95 % ДИ 19,2–51,3), $p = 0,0727$. Резкое снижение основных показателей ФВД (ЖЕЛ <50 % и ОФВ₁ <40 %) наблюдалось у 8 пациентов 1-й группы (22 %, 95 % ДИ 6,6–28,9) и у 10 пациентов 2-й группы (29 %, 95 % ДИ 14,0–44,7), $p = 0,2819$.

По результатам микробиологического исследования мокроты на вторичную флору у 27 из 34 пациентов с МВ (79 %, 95 % ДИ 65,8–93,0) была выявлена хроническая колонизация *P. aeruginosa* против 5 из 45 пациентов с БЭБ (11 %, 95 % ДИ 1,9–20,3), $p < 0,0001$. У 15 из 34 пациентов с МВ определялся *S. aureus* (44 %, 95 % ДИ 27,4–60,8) против 4 из 45 с БЭБ (9 %, 95 % ДИ 0,6–17,2), $p = 0,0004$. У 5 пациентов с МВ были выявлены *Acinetobacter spp.* или *Achromobacter spp.* (15 %, 95 % ДИ 2,8–26,6) и не выявлены ни у одного пациента с БЭБ. Таким образом, наличие колонизации *P. aeruginosa* (ОШ 30,8 ДИ 8,8–107,4; $p < 0,0001$) и *S. aureus* (ОШ 8,0 ДИ 2,4–27,7; $p = 0,0004$) не было ассоциировано с БЭБ. В то же время у большего количества пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (44 %, 95 % ДИ 29,9–58,9 против 18 %, 95 % ДИ 4,8–30,5; $p = 0,0157$) определялись другие возбудители в диагностических титрах, чаще всего комбинация нейссерии (*Neisseria*) и гемолитического стрептококка (*Str. haemolyticus*). Во 2-й группе

ни у одного пациента не определялось отсутствие этиологически значимых возбудителей, в то время как в 1-й группе у 36 % (95 % ДИ 21,6–49,5 %) пациентов при исследовании мокроты высевалась сапрофитная флора (таблица 3).

Таблица 3. — Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у пациентов с БЭБ и МВ

Микрофлора	Пациенты с БЭБ, n = 45			Пациенты с МВ, n = 34			p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
<i>P. aeruginosa</i>	5	11	1,9–20,3	27	79	65,8–93,0	<0,0001
<i>S. aureus</i>	4	9	0,6–17,2	15	44	27,4–60,8	0,0004
<i>Acinetobacter spp.</i> или <i>Achromobacter spp.</i>	0	0	–	5	15	2,8–26,6	–
Микробные ассоциации	2	4	-1,6–10,5	12	35	19,2–51,3	0,0006
Другие возбудители	20	44	29,9–58,9	6	18	4,8–30,5	0,0157
Сапрофитная флора	16	36	21,6–49,5	0	0	–	–

При анализе данных компьютерной томографии органов грудной полости двусторонние бронхоэктазы были выявлены у 32 пациентов с МВ — 94 % (95 % ДИ 86,2–102,0) против 20 пациентов с БЭБ — 44 % (95 % ДИ 29,9–58,9). Таким образом, наличие двусторонних бронхоэктазов было менее характерно для БЭБ (ОШ 20,0 ДИ 4,3–93,7; $p < 0,0001$). Бронхоэктазы в верхних долях легких определялись у 31 пациента с МВ — 91 % (95 % ДИ 81,6–100,7) против 14 пациентов с БЭБ — 31 % (95 % ДИ 17,6–44,6), следовательно, данный признак был также менее характерен для БЭБ (ОШ 59,8 ДИ 7,5–479,2; $p < 0,0001$).

Медиана индекса массы тела (далее — ИМТ) у пациентов 1-й группы составила 21,0 кг/м² [19,0; 23,0] (Ме [25 %; 75 %]), у пациентов 2-й группы — 19,7 кг/м² [17,0; 21,9], различия между группами не являлись статистически значимыми ($p_u = 0,2589$ — U-критерий Манна–Уитни). Однако у пациентов с БЭБ по сравнению с пациентами с МВ реже наблюдалось снижение ИМТ (ОШ = 5,6 95 % ДИ 1,8–17,7; $p = 0,0030$), а также деформация концевых фаланг пальцев и ногтевых пластин — «часовые стекла» и «барабанные палочки» (ОШ = 115 95 % ДИ 14,0–952,6; $p < 0,0001$), деформация костных структур позвоночника (кифоз) (ОШ = 6,0 95% ДИ 2,1–17,5; $p = 0,0019$) (таблица 4).

Таблица 4. — Частота внелегочных клинических проявлений у пациентов с БЭБ и МВ

Клинические признаки	Пациенты с БЭБ, n = 45			Пациенты с МВ, n = 34			p
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Деформации концевых фаланг пальцев и ногтевых пластин	8	18	6,7–28,9	33	97	91,4–102,7	<0,0001
Деформации костных структур позвоночника (кифоз)	6	13	3,4–23,3	16	47	30,3–67,8	=0,0019
Снижение ИМТ	5	11	1,9–20,3	14	41	27,6–57,7	=0,0030
Хронический полипозный риносинусит	10	22	10,1–34,4	14	41	24,6–57,7	=0,0867

Хронический полипозный риносинусит встречался у 41 % пациентов с МВ (95 % ДИ 24,6–57,7) против 22 % (95 % ДИ 10,1–34,4) пациентов с БЭБ, различия не являлись статистически значимыми (ОШ = 2,4 95 % ДИ 0,9–6,5; $p = 0,0867$) (таблица 4).

Сравнивали частоту поражения органов желудочно-кишечного тракта (далее — ЖКТ) у пациентов с БЭБ и МВ. Поражение печени, проявлениями которого являлись транзиторное повышение трансаминаз, бессимптомная гепатомегалия или гепатоспленомегалия, а также фиброз и цирроз, встречались у 14 пациентов с МВ (47 %) и только у 1 пациента с БЭБ (2 %): ОШ 34,7 95 % 4,28–282,1; $p < 0,0001$. С БЭБ не ассоциировано также поражение поджелудочной железы (рецидивирующий панкреатит, диарея, стеаторея, недостаток жирорастворимых витаминов, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинозависимый сахарный диабет): ОШ 344 95 % ДИ 46,0–5574,3; $p < 0,0001$. В то же время конкременты в желчном пузыре выявлялись у 7 пациентов с МВ (20 %, 95 % ДИ 7,0–34,2) и у 3 пациентов с БЭБ (7 %, 95 % ДИ 19,6–551,0; $p = 0,0903$).

Таким образом, клиническая картина поражения бронхолегочной системы у пациентов с наличием бронхоэктазов, этиологически связанных с МВ, имеет много общих черт с бронхоэктатическим поражением, не связанным с МВ (БЭБ) — наличие кашля с мокротой, одышка, симптомы интоксикации при обострении; кровохарканье; стойкие нарушения функции внешнего дыхания; хронический риносинусит.

В то же время имелись клинико-лабораторные и рентгенологические признаки, которые встречались с различной частотой у пациентов с БЭБ и с МВ (не были ассоциированы с БЭБ): воспалительный бронхолегочный процесс с вязкой, трудно отделяемой мокротой и хронической колонизацией *P. aeruginosa*, *S. aureus*; развитие спонтанного пневмоторакса; патология со стороны органов ЖКТ: поражение печени, поджелудочной железы (в т. ч. нарушение толерантности к глюкозе и инсулинозависимый сахарный диабет); снижение ИМТ; костные деформации позвоночника (кифоз); деформации концевых фаланг пальцев и ногтевых пластин; двусторонние бронхоэктазы, наличие бронхоэктазов в верхних долях легких.

Предложена следующая схема обследования взрослых пациентов с бронхоэктазами (при манифестации бронхолегочного процесса до 35 лет) для исключения/подтверждения МВ: сбор анамнеза, уточнение жалоб, клинический осмотр, лабораторное исследование крови (биохимический анализ — глюкоза, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ), микробиологическое исследование мокроты, компьютерная томография органов грудной полости высокого разрешения, УЗИ органов брюшной полости, консультации узких специалистов (врача-эндокринолога, врача-гастроэнтеролога); при выявлении как минимум одного фенотипического признака, требующего исключения МВ, рекомендуется выполнение потового теста и в обязательном порядке расширенного комплексного генетического исследования с целью выявления мутаций гена трансмембранного регуляторного белка МВ (далее — МВТР).

Лабильность потового теста (возможность пограничных и отрицательных результатов при наличии МВ, особенно при легких и атипичных формах; положительные результаты при некоторых видах патологии, не связанной с МВ; необходимость 3-кратного повторения для получения интерпретируемого результата) [4] делает целесообразным повышение диагностической значимости расширенного генетического исследования (выявление 30 и более мутаций гена МВТР), которому должна принадлежать решающая роль в диагностике МВ. Данное исследование позволяет выявлять МВ более чем в 95 % возможных случаев (что превышает возможности скринингового исследования), а также наличие носительства гена МВ, что может быть важно для пациентов молодого возраста с наличием бронхолегочной патологии, планирующих рождение детей.

Клинический пример № 1

Пациентка N., 1992 г. р., проживающая в Минской области, поступила на стационарное лечение в пульмонологическое отделение ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» 23.05.2017 (карта стационарного пациента № 1293). При поступлении предъявляла жалобы на кашель с трудно отделяемой гнойной мокротой, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза: пациентка замужем, имеет двоих малолетних детей. С детского возраста нечасто болела острыми бронхитами, однократно пневмонией. В 2013 г. находилась на стационарном лечении в Минской областной клинической больнице (далее — МОКБ), где после компьютерной томографии органов грудной полости был выставлен диагноз: бронхоэктатическая болезнь, двусторонние бронхоэктазы. В 2016 г. пациентка родила второго ребенка (преждевременные роды), сразу после родов самочувствие ухудшилось, была госпитализирована в пульмонологическое отделение МОКБ. Лечилась с диагнозом БЭБ, однако при выписке было рекомендовано провести генетическое исследование в ГУ «РНПЦ "Мать и дитя"» с целью исключения МВ. Результаты исследования: потовый тест — уровень хлоридов 49,5 и 50,3 ммоль/л (пограничный результат). Генетическое исследование — компаундное гетерозиготное носительство мутаций: del F508 и 3849+10 Kbc гена МВТР.

По данным объективного обследования: пациентка пониженного питания (ИМТ 17,0 кг/м³), имеются деформации концевых фаланг пальцев и ногтевых пластин по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». В легких жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи — в норме. При микробиологическом исследовании мокроты выделен золотистый стафилококк (*S. aureus*) в 10⁸. На рентгенограмме органов грудной полости выявлены усиление и деформация легочного рисунка с обеих сторон, деформация рисунка за счет расширения просветов бронхов, инфильтрации их стенок. По данным спирометрического исследования определяются преимущественно обструктивные нарушения легочной вентиляции: ЖЕЛ 81 %, ФЖЕЛ 78 %, ОФВ₁ 51 %, индекс Тиффно 62 %, МОС₂₅ 34 %, МОС₅₀ 22 %, МОС₇₅ 23 %. Сатурация артериальной крови кислородом (SpO₂) — 95%.

Клинический диагноз: муковисцидоз (мутации del F508 и 3849+10 Kbc) без панкреатической недостаточности; хронический бронхолегочный процесс в виде двусторонних бронхоэктазов, пневмофиброза, хронический высев *S. aureus*, ДНІ.

Таким образом, у пациентки с наличием двусторонних бронхоэктазов по результатам расширенного генетического исследования впервые диагностирован МВ в возрасте 24 лет. Относительная частота встречаемости мутации del F508 (мутация II класса) — 55,9 %, мутации 3849+10 Kbc (мутация V класса) — 1,8 %.

Клинический пример № 2

Пациент N., 1980 г. р., проживающий в г. Минске, поступил на стационарное лечение в пульмонологическое отделение УЗ «9-я ГКБ» 16.11.2016 (карта стационарного пациента № 23174). При поступлении предъявлял жалобы на кашель с трудно отделяемой мокротой зеленого цвета, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке. Пациент женат, детей не имеет. Из анамнеза: в детстве — частые бронхиты с синдромом бронхиальной обструкции, в подростковом возрасте — пневмонии с затяжным течением 1 раз в 2–3 года. В возрасте 30 лет при проведении бронхографии были выявлены диффузные бронхоэктазы с обеих сторон, по поводу чего пациент периодически получал антибактериальную терапию (чаще в амбулаторных условиях). Госпитализирован в УЗ «9-я ГКБ» в связи с отсутствием положительной динамики от амбулаторного лечения в течение 2-х недель. При объективном обследовании: пациент пониженного питания (ИМТ 18,2 кг/м²), имеются деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин в виде «часовых стекол». В легких влажные разнокалиберные хрипы по всем легочным полям, ЧД 24–26 в мин. В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, в биохимическом анализе крови повышен уровень С-реактивного белка. При микробиологическом исследовании мокроты выделены *P. aeruginosa* и *S. aureus* в 10⁶. На рентгенограмме органов грудной полости выявлены эмфизема, пневмофиброз, усиление и деформация легочного рисунка с обеих сторон с расширением корней. На компьютерной томограмме органов грудной полости — эмфизема, пневмофиброз, расширение просветов бронхов с деформацией и утолщением стенок бронхов с перибронхиальной инфильтрацией, наличием цилиндрических бронхоэктазов, частично заполненных содержимым. По данным спирографического исследования определяются выраженные нарушения легочной вентиляции: ЖЕЛ 62 %, ОФВ₁ 46 %, индекс Тиффно 59 %, МОС₂₅ 24 %, МОС₅₀ 17 %, МОС₇₅ 11 %. SpO₂ 95 %. Консультация гастроэнтеролога: хронический гастродуоденит; гепатопатия. Консультация лор-врача: хронический полипозный риносинусит.

Учитывая жалобы пациента, данные анамнеза, клинические проявления, было рекомендовано провести генетическое исследование в ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”» с целью исключения МВ. Результаты исследования: потовый тест — уровень хлоридов 58,6 и 64,2 ммоль/л (пограничные значения). При генетическом исследовании установлено носительство мутаций del F508 и IVS8-5T. Диагноз был установлен в январе 2017 г. в возрасте 36 лет. В последующем была выявлена азооспермия.

Клинический диагноз: Муковисцидоз (мутации del F508 и IVS8-5T) без панкреатической недостаточности; хронический бронхолегочный процесс в виде деформирующего бронхита, двусторонних бронхоэктазов, пневмофиброза, хронический высев *P. aeruginosa* и *S. aureus*. ДНІ-II. Хронический гастродуоденит. Гепатопатия. Хронический полипозный риносинусит. Азооспермия.

У пациента с наличием двусторонних бронхоэктазов по результатам генетического исследования впервые диагностирован МВ в возрасте 36 лет. Относительная частота встречаемости мутации del F 508 (мутация II класса) — 55,9 %, мутации IVS8-5T (V класса) — <1,0 %.

По данным некоторых исследователей, при сочетании мутаций IV–V и I–III классов доминирующее влияние на фенотип часто оказывают «мягкие» мутации IV–V классов. У пациентов с «мягкими» мутациями частично сохранена функция МВТР белка, в результате возможны нормальные или пограничные значения хлоридов пота, длительное сохранение легочной функции [3, 6].

Заключение. Дифференциальная диагностика бронхоэктазов, этиологически связанных с МВ, и БЭБ у взрослых пациентов молодого возраста затруднена в связи со сходством многих клинических и функциональных проявлений со стороны бронхолегочной системы. При выявлении минимально одного из диагностически значимых признаков (наличие вязкой, трудно отделяемой мокроты; хроническая колонизация в нижних дыхательных путях *P. aeruginosa* и/или *S. aureus*; развитие спонтанного пневмоторакса; патология печени и поджелудочной железы; снижение ИМТ; кифоз позвоночника; наличие «барабанных палочек» и «часовых стекол»; двусторонние бронхоэктазы с поражением верхних долей легких) требуется исключение МВ с обязательным (независимо от результатов потового теста) расширенным генетическим исследованием по выявлению мутаций гена МВТР, которое доступно в настоящее время и позволяет повысить точность диагностики МВ.

Литература

1. Гембицкая, Т. Е. Особенности фенотипа больных при поздней манифестации муковисцидоза / Т. Е. Гембицкая, А. Г. Черменский, Т. Э. Иващенко // Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее : сб. тез. XI Нац. конгр., Москва, 24–25 мая 2013 г. / Медико-генетический науч. центр Рос. АМН ; ред. Е. К. Гинтер. — М., 2013. — С. 13–14.

2. Гембицкая, Т. Е. Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения / Т. Е. Гембицкая, Л. А. Желенина // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. — 2000. — № 3. — С. 54–58.
3. Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом / С. А. Красовский [и др.] // Астрахан. мед. журн. — 2013. — Т. 8, № 5. — С. 57–61.
4. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы : метод. рекомендации / Н. И. Капранов [и др.] ; под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — М. : ДокторДизайн, 2011. — 92 с.
5. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis / P. T. King [et al.] // Respir. Med. — 2006. — Vol. 100. — P. 2183–2189.
6. Salvatore, F. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis : The role of modifier genes / F. Salvatore, O. Scudiero, G. Castaldo // Am. J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 111. — P. 88–95.

DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS IN ADULT PATIENTS WITH BRONCHIECTASIS

Voitko T. A., Manovitskaya N. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Diagnosis of cystic fibrosis (CF) in adult young patients with bronchiectasis should be performed in the presence of the following phenotypic signs: development of pneumothorax, chronic colonization in the lower respiratory tract *P. aeruginosa* and *S. aureus*, decrease in body mass index, extrapulmonary damage (spinal kyphosis, gastrointestinal pathology), localization of bronchiectasis in the upper lobes of the lungs. It is advisable to increase the diagnostic significance of the extended genetic research, which must have a decisive role in the diagnosis of CF.

Keywords: cystic fibrosis, bronchiectasis, sweat test, genetic research.

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ

Митьковская Н. П.¹, Руммо О. О.², Григоренко Е. А.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Обследовано 286 пациентов Республиканского центра трансплантации органов и тканей — 163 реципиента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, и 123 пациента, перенесших трансплантацию почки. У реципиентов трансплантатов печени и почки обнаружено достоверное стойкое повышение уровня метаболитов оксида азота и эндотелина-1. Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, через 12 мес. после операции имели более высокий уровень молекул межклеточной адгезии VCAM и P-селектина по сравнению с реципиентами трансплантатов печени. Выявлено, что сохранение дислипидемии у реципиентов трансплантатов печени и почки в послеоперационном периоде можно рассматривать как персистирующий фактор кардиоваскулярного риска и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: реципиенты трансплантатов органов, эндотелиальная дисфункция, факторы кардиоваскулярного риска, осложнения иммуносупрессивной терапии.

Введение. Ежегодно публикуются результаты множества экспериментальных и клинических работ, посвященных роли эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–5]. При длительном повреждающем воздействии гемодинамической перегрузки, гипоксии, интоксикации, воспаления происходит истощение и изменение функции эндотелия, при которых ответом на обычные стимулы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование. Кроме названных факторов эндотелиальную дисфункцию вызывают дислипидемия, артериальная гипертензия (далее — АГ), вазоспазм, курение, гипергликемия и сахарный диабет. Главными факторами, повреждающими эндотелий, являются факторы риска атеросклероза, которые реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса [2, 6, 7].

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к прогрессированию атеросклеротического поражения сосудистой стенки и развитию кардиоваскулярных осложнений.

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [2–7]. Каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, АГ и их осложнений [8].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. У реципиентов трансплантатов органов наличие тяжелой коморбидной патологии, иммуносупрессивной терапии, сопровождающейся дислипидемией, АГ, гипергликемией в отдаленном послеоперационном периоде, способно привести не только к кумуляции ятрогенных факторов риска атеросклероза, но и к значимым изменениям функции эндотелия. Ведущая концепция превентивной кардиологии основана на оценке и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, объединяющим началом для которых является то, что рано или поздно, прямо или косвенно они вызывают повреждение сосудистой стенки, прежде всего, в ее эндотелиальном слое.

Цель работы — выявление факторов, приводящих к эндотелиальной дисфункции у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, при включении их в лист ожидания и в отдаленном послеоперационном периоде (более 12 мес.).

Материалы и методы. Обследовано 286 пациентов Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей: 163 реципиента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (группа 1), и 123 пациента, перенесших трансплантацию почки (группа 2). Исследование носило проспективный характер: все лица, нуждающиеся в трансплантации печени или почек, прошедшие полное обследование по утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколам трансплантации, не имеющие противопоказаний к операции, давшие письменное информированное согласие на проведение трансплантации и участие в проспективном клиническом исследовании, вошли в группы 1 и 2 на этапе нахождения их в листе ожидания.

Клиническое обследование пациентов включало оценку уровня систолического и диастолического артериального давления (далее — САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (далее — ЧСС), измерение антропометрических показателей, проведение инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы: электрокардиографии (запись ЭКГ в 12 отведениях на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь)), холтеровского мониторирования при наличии изменений на ЭКГ покоя, эхокардиографии (аппарат «Hewlett Packard-2005» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском).

Лабораторные исследования включали определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда, молекулы межклеточной адгезии), показателей липидограммы, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Липидный спектр крови изучали энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора ФП-901 фирмы Labsystems (Финляндия) и диагностических ферментных наборов фирмы «Cotman P.Z.». Концентрация D-димеров определялась методом иммуноферментного анализа с использованием набора TECHNOZYM D-Dimer ELISA фирмы Technoclone GmbH (Австрия). С целью определения уровня антитромбина III был использован набор фирмы Dialab (Австрия), который предназначен для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах турбодиметрическим методом. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора Endothelin (1–21), Biomedica Gruppe. Уровень молекул межклеточной адгезии и фактор Виллебранда изучали с помощью иммуноферментного метода ELISA. Об уровне оксида азота судили по содержанию его ближайшего метаболита (оксида азота нитрита) в плазме крови с использованием метода, основанного на реакции Грисса.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов MS Excel, Statistica 10.0, SPSS 16.0. Для описания количественных признаков были проанализированы параметры распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку в случае распределения значений изучаемого признака по закону нормального распределения проводилось при помощи критерия t-Стьюдента. Для сравнения двух независимых групп, не соответствующих закону нормального распределения, использовали критерий Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 . Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. Реципиенты трансплантатов печени и почек были сопоставимы по полу и возрасту, однако распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска была достоверно выше у пациентов, нуждающихся в трансплантации почек. При первичном осмотре среднее значение ЧСС в покое у реципиентов донорской печени было $94,42 \pm 11,08$ мин⁻¹, среднее САД — $108,14 \pm 5,34$ мм рт. ст., среднее ДАД — $68,21 \pm 5,64$ мм рт. ст., через 12 мес. после трансплантации печени — $69,14 \pm 3,27$ мин⁻¹, $p < 0,05$, $149,64 \pm 14,25$ мм рт. ст., $p < 0,05$, $91,26 \pm 12,34$ мм рт. ст., $p < 0,05$ соответственно. У реципиентов донорской почки среднее значение ЧСС составило $76,24 \pm 6,16$ мин⁻¹, среднее САД — $162,11 \pm 9,31$ мм рт. ст., среднее ДАД — $106,42 \pm 5,11$ мм рт. ст., через 12 мес. после трансплантации почки — $79,18 \pm 6,24$ мин⁻¹, $p > 0,05$, $169,56 \pm 12,19$ мм рт. ст., $p > 0,05$, $98,14 \pm 11,12$ мм рт. ст., $p > 0,05$ соответственно.

Таблица 1. — Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 163)	Группа 2 (n = 123)
Возраст, годы, $M \pm m$	$49,5 \pm 5,29$	$48,0 \pm 7,14$
Женский пол, % (n)	54,6 (89)	52,8 (65)
Курение, % (n)	4,9 (8)*	11,4 (14)
АГ, % (n)	26,4 (43)*	63,4 (78)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	25,8 (42)*	60,2 (74)
Сахарный диабет, % (n)	8,6 (14)*	34,9 (43)
ИМТ, кг/м ² ; Me (25 %; 75 %)	21,7 (19,5; 26,9)	24,2 (21,4; 27,1)
* — достоверность различия показателей при $p < 0,05$.		

Анализ результатов холтеровского мониторирования в исследуемых группах реципиентов трансплантатов печени и почек при их постановке в активный лист ожидания выявил увеличение частоты встречаемости желудочковых нарушений ритма у лиц, имеющих изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя, в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2. — Частота регистрируемых нарушений ритма в группах исследования по результатам холтеровского мониторирования

Вид аритмии ($P \pm m$)	Группа 1 лист ожидания (n = 57)		Группа 2 лист ожидания (n = 64)	
	абс.	на 100 обследованных	абс.	на 100 обследованных
Синусовая тахикардия	41	$71,9 \pm 10,16$	50	$78,1 \pm 12,32$
Наджелудочковые экстрасистолы	38	$66,7 \pm 9,38$	41	$64,1 \pm 10,19$
Желудочковые экстрасистолы, в т. ч. аллоритмии	36	$63,2 \pm 7,19$	53	$82,8 \pm 14,24^*$
Желудочковые тахикардии	25	$43,8 \pm 6,21$	8	$12,5 \pm 2,11^*$
* — достоверность различия показателей при $p < 0,05$.				

При сравнительной оценке показателей эхокардиографии, полученных при выполнении исследования в М- и В-режиме, среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (далее — ИММЛЖ) у реципиентов донорской почки достоверно превышало аналогичный показатель в группе 1 ($112,4 \pm 7,14$ и $86,1 \pm 3,12$ г/м² соответственно, $p < 0,05$), при этом индекс относительной толщины стенки левого желудочка в диастолу в обеих группах исследования соответствовал нормальным значениям ($< 0,45$).

В группе реципиентов донорской почки отмечалось уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого желудочка ($0,86 \pm 0,04$ и $1,21 \pm 0,03$ соответственно, $p < 0,05$), что является признаком наличия его диастолической дисфункции. У реципиентов донорской печени отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения левого ($0,92 \pm 0,04$ и $1,27 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,05$) и правого желудочков ($0,94 \pm 0,02$ и $1,29 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,05$), что отражает наличие бивентрикулярной диастолической дисфункции.

Таким образом, в предоперационном периоде у реципиентов трансплантатов печени, имеющих изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя, были выявлены пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии и систоло-диастолическая дисфункция левого и правого желудоч-

ков. Реципиенты трансплантатов почки помимо неблагоприятного сочетания традиционных факторов кардиоваскулярного риска имели высокую частоту выявления желудочковых аллоритмий, увеличение ИММЛЖ и диастолическую дисфункцию левого желудочка.

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции при проспективном наблюдении за реципиентами трансплантатов органов было направлено на поиск неконвенционных факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на прогрессирование атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном послеоперационном периоде.

При анализе показателей липидограммы в предоперационном периоде в обеих исследуемых группах выявлено наличие дислипидемии, в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов донорской почки и печени отмечалось повышение индекса атерогенности, в группе 2 также обнаружено повышение среднего уровня триглицеридов (далее — ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (далее — ЛПОНП) и аполипопротеина-В (далее — апо-В). Значения сывороточной концентрации общего холестерина (далее — ОХ) и липопротеинов низкой плотности (далее — ЛПНП) у пациентов, включенных в исследование, были выше оптимальных показателей, однако внутри- и межгрупповые различия оказались недостоверными. Средний уровень липопротеинов высокой плотности (далее — ЛПВП), аполипопротеина А₁ (далее — апо-А₁), отношения апо-А₁/апо-В был снижен у лиц из группы 2 по сравнению с оптимальными показателями и значениями в группе 1 (таблица 3).

Таблица 3. — Показатели липидного спектра крови у реципиентов донорских органов

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования			
	группа 1 лист ожидания ($n = 65$)	группа 1 после трансплантации ($n = 61$)	группа 2 лист ожидания ($n = 79$)	группа 2 после трансплантации ($n = 74$)
ОХ, ммоль/л	6,29±1,42	6,38±1,18	6,78±0,07	6,64±0,02
Триглицеролы, ммоль/л	1,72±0,34●	2,18±0,47●	4,23±0,09	4,38±0,27
ЛПОНП, ммоль/л	0,24±0,02●	0,32±0,01●	0,98±0,04	0,96±0,02
ЛПНП, ммоль/л	4,61±1,23	4,91±1,32	4,28±1,06	4,41±0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,24●	1,27±0,09●	0,47±0,02	0,54±0,05
Индекс атерогенности	2,68±0,21*●	4,34±1,23	5,34±0,42	5,53±1,03
апо-А ₁ , г/л	1,47±0,08●	1,56±0,03●	0,76±0,03	0,92±0,04
апо-В, г/л	1,32±0,17●	1,47±0,12●	3,54±0,11	3,48±0,07
апо-А ₁ /апо-В	1,15±0,34●	1,24±0,02●	0,41±0,03	0,34±0,02
* — достоверность различия показателей при сравнении внутри группы реципиентов донорских органов при $p < 0,05$; ● — достоверность различия показателей при межгрупповом сопоставлении при $p < 0,05$.				

Таким образом, реципиенты трансплантатов почки прогностически имели наиболее неблагоприятные показатели липидного спектра крови. В отдаленном послеоперационном периоде проведенная трансплантация почки не привела к улучшению показателей липидограммы, несмотря на терапию статинами у 95,5 % пациентов. Ввиду того, что большинство гиполипидемических лекарственных средств плохо сочетаются с цитостатиками и иммунодепрессантами, средняя доза аторвастатина через 12 мес. после трансплантации почки составила 15,6 мг/сут.

Показатели, определяемые для комплексной оценки активации свертывания крови, уровня физиологических антикоагулянтов, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у реципиентов донорских органов, представлены в таблице 4.

У реципиентов трансплантатов печени и почек отмечалось повышение концентрации D-димеров и фактора Виллебранда в сравнении с нормальными значениями, в группе 1 выявлено достоверное снижение активности антитромбина-III и протеина С в сравнении с реципиентами донорской почки. При этом частота выявления снижения среднего уровня физиологических антикоагулянтов и повышения уровня D-димеров после ортотопической трансплантации печени и трансплантации почки достоверно не различалась.

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови реципиентов трансплантатов печени и почки представлено в таблице 5.

Таблица 4. — Показатели коагулограммы реципиентов донорской печени и почек в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования	
	группа 1 (n = 127)	группа 2 (n = 93)
Тромбоциты, л ⁻¹	212,3±29,15×10 ⁹	214,2±34,17×10 ⁹
Фибриноген, г/л	2,1±0,14*	5,4±1,03
Тромбиновое время, с	14,1±1,06	12,14±2,18
Протромбиновое время, с	12,1±2,18	11,7±3,14
АЧТВ, с	42,1±4,26	39,4±3,26
D-димеры, нг/мл	708,5±31,74*	403,4±21,84
Антитромбин III, %	74,3±8,41*	93,6±2,34
Протеин С, %	49,2±3,26*	68,24±2,12
Фактор Виллебранда, %	139,5±12,23*	189,1±9,84

Признак ($P \pm m$)	Абс. число	На 100 обследованных	Абс. число	На 100 обследованных
Повышение уровня D-димеров	69	54,3±2,19	54	58,1±5,12
Повышение уровня фактора Виллебранда	24	18,9±3,24	22	23,6±2,94
Снижение концентрации протеина С	26	20,5±2,12	21	22,6±2,04
Снижение активности антитромбина-III	34	26,8±4,26	25	26,9±3,94

* — достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Таблица 5. — Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови реципиентов донорских органов

Показатель ($M \pm m$)	Группы исследования			
	группа 1 лист ожидания (n = 65)	группа 1 после трансплантации (n = 61)	группа 2 лист ожидания (n = 71)	группа 2 после трансплантации (n = 69)
Содержание метаболитов NO, мкмоль/л	49,9±4,77	45,83±3,57*	51,8±5,12	54,4±4,33

* — достоверность различия показателей в группах исследования после трансплантации при $p < 0,05$.

Согласно полученным данным у реципиентов трансплантатов печени и почки в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено повышение уровня метаболитов оксида азота. После перенесенной органной трансплантации выявлены также достоверные межгрупповые различия: в 1-й группе данный показатель составил в среднем 45,83±3,57 мкмоль/л, во 2-й группе — 54,4±4,33 мкмоль/л, $p < 0,05$. На этапе включения в лист ожидания реципиентов донорской печени и почки уровень метаболитов оксида азота составлял 49,9±4,77 мкмоль/л и 51,8±5,12 мкмоль/л соответственно. У реципиентов трансплантатов печени после проведенной операции уровень метаболитов оксида азота был ниже, чем в группе реципиентов трансплантатов почки, что может быть связано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, предшествующей органозамещающей операции.

Сравнение уровней эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов почек подтверждает достоверное повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови в отдаленном послеоперационном периоде (37,6±1,8 нг/мл при включении в лист ожидания и 47,7±4,3 нг/мл через 12 мес. после трансплантации, $p < 0,05$). В процессе статистической обработки данных установлено, что уровень эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов печени также достоверно превышал нормальные показатели. На этапе нахождения пациентов в листе ожидания данный показатель был значительно ниже, чем в послеоперационном периоде (38,3±6,1 и 51,3±8,5 нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Установлено, что средняя концентрация молекулы адгезии VCAM у реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде составила 980,4±128,4 нг/мл, в группе реципиентов донорской печени — 565,24±46,26 нг/мл, $p < 0,01$. На этапе включения в активный лист ожидания реципиен-

тов печени и почки данный показатель составил $550,06 \pm 25,86$ и $542,39 \pm 41,58$ нг/мл соответственно. Таким образом, средняя концентрация VCAM оказалась достоверно выше в отдаленном послеоперационном периоде в группе реципиентов донорской почки, несмотря на отсутствие различий при включении реципиентов двух исследуемых групп в лист ожидания.

Средние концентрации Р-селектина в послеоперационном периоде составили для 1-й группы — $251,43 \pm 14,28$ нг/мл, для 2-й группы — $309,47 \pm 10,18$ нг/мл ($p < 0,05$), до трансплантации данные показатели в исследуемых группах были сопоставимы: $289,54 \pm 9,12$ и $299,17 \pm 11,45$ нг/мл соответственно. Средние уровни Е-селектина были практически одинаковыми во всех группах: $59,39 \pm 4,37$ и $69,87 \pm 6,37$ нг/мл в группе 1 до и после трансплантации, $54,47 \pm 2,98$ и $67,34 \pm 8,12$ нг/мл в динамике в группе 2.

Таким образом, проспективное мониторирование маркеров эндотелиальной дисфункции у реципиентов, перенесших трансплантацию печени и почек, на этапе включения в лист ожидания и в послеоперационном периоде позволило сделать выводы, что наличие дислипидемии при проспективном наблюдении в течение $6,2 \pm 2,4$ мес. до трансплантации и в послеоперационном периоде ($12,4 \pm 4,7$ мес.) можно рассматривать как персистирующий фактор кардиоваскулярного риска и эндотелиальной дисфункции. Реципиенты трансплантатов почки имели наиболее неблагоприятные показатели липидного спектра крови. В отдаленном послеоперационном периоде трансплантация почки не приводила к нормализации показателей липидограммы, несмотря на терапию статинами у 95,5 % пациентов.

У реципиентов трансплантатов печени и почки в отдаленном послеоперационном периоде обнаружено достоверное повышение уровня метаболитов оксида азота. У реципиентов трансплантатов печени после операции уровень метаболитов оксида азота был ниже, чем в группе реципиентов трансплантатов почки, что может быть связано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, предшествующей органозамещающей операции, у пациентов 1-й группы.

Сравнение уровней эндотелина-1 подтверждает достоверное повышение его содержания в сыворотке крови реципиентов трансплантатов почки в отдаленном послеоперационном периоде. Установлено, что уровень эндотелина-1 у реципиентов трансплантатов печени также достоверно превышал нормальные показатели, при этом на этапе нахождения пациентов в листе ожидания данный показатель был значительно ниже, чем в послеоперационном периоде.

Реципиенты трансплантатов почки после операции имели более высокий уровень молекул межклеточной адгезии VCAM и Р-селектина, что отражает активность воспалительного процесса и степень выраженности эндотелиальной дисфункции.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантатов печени и почки сохраняется высокий уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, что определяет прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, необходимость профилактики осложнений проводимой в послеоперационном периоде иммуносупрессивной терапии, потребность в ранней диагностике болезни системы кровообращения. Приведенные данные также свидетельствуют о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы у реципиентов трансплантатов печени и почки и являются теоретической базой для создания принципов лечения, основанных на идее восстановления функций эндотелия у данной категории пациентов.

Литература

1. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. — 2008. — № 2. — С. 4–15.
2. Затеищикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затеищикова, Д. А. Затеищиков // Кардиология. — 2008. — Т. 38, № 9. — С. 68–80.
3. Atherosclerosis, Vascular Remodeling, and Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice / S. Bonthu [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 17, № 11 — P. 2333–2340.
4. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats / F. Cosentino [et al.] // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, № 11 — P. 1530–1537.
5. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) / T. F. Luscher [et al.] // Internist. — 2007. — Vol. 38. — P. 411–419.
6. Keaney, J. J. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium – derived relaxing factor action / J. J. Keaney, J. A. Vita // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2005. — Vol. 38. — P. 129–154.
7. Shimokawa, H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis / H. Shimokawa // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2009. — Vol. 31. — P. 23–37.

DYSFUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN LIVER AND KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Mitkovskaya N. P.¹, Rummo O. O.², Grigorenko E. A.¹

¹*Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center of Organ and Tissue Transplantation “The 9th City Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus*

Research Objective was to carry out a continuous monitoring of endothelial dysfunction markers in liver and kidney transplant recipients at two stages: once they had been selected for the waiting list and then throughout the long-term postoperative period. Materials and Methods: 286 patients of the Republican Center of Organ and Tissue Transplantations, were examined: 163 recipients who had undergone orthotopic liver transplantation, and 123 patients who had undergone kidney transplantation. A verifiable rise in the level of nitric oxide metabolites and of endothelin-1 was discovered in recipients of liver and kidney transplants. The patients, who received kidney transplants, had a higher level of cell-cell adhesion molecules VCAM and of P-selectin 12 months after the operation. It was discovered that the preservation of dyslipidemia in liver and kidney transplant recipients in the postoperative period may be considered as a persistent factor of cardiovascular risk and endothelial dysfunction.

Keywords: recipients of organ transplants, endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors, complications of immunosuppression therapy.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНОТИПОВ МУКОВИСЦИДОЗА

Мановицкая Н. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. С целью идентификации фенотипов муковисцидоза (далее — МВ) применялся метод иерархического (древовидного) кластерного анализа у 37 взрослых пациентов с МВ в возрасте 18–37 лет. В результате анализа было выделено три кластера в соответствии с тяжестью клинико-функциональных нарушений у пациентов с МВ. Идентифицировано два клинических фенотипа МВ (длительно стабильное течение бронхолегочного процесса с сохраненной легочной функцией и прогрессирующее течение с нарушением функции легких и наличием осложнений).

Ключевые слова: муковисцидоз, кластерный анализ, фенотипы.

Введение. Поражение органов дыхания — наиболее частое проявление МВ, встречающееся у 75–95 % пациентов и в наибольшей мере определяющее тяжесть течения и прогноз заболевания [2]. Бронхолегочный процесс при МВ имеет свои особенности по сравнению с другими хроническими заболеваниями органов дыхания у взрослых — это молодой возраст пациентов, ранняя манифестация с формированием бронхоэктазов и присоединением вторичной хронической бактериальной инфекции, как правило, отсутствие признаков недостаточности кровообращения, сопутствующее поражение органов пищеварительной системы, наличие осложнений. В настоящее время для идентификации фенотипов хронических заболеваний органов дыхания применяются многомерные статистические методы, которые позволяют провести комплексный анализ совокупности различных характеристик [6].

Цель работы — выделение клинических фенотипов МВ на основании анализа данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования взрослых пациентов со смешанной и преимущественно легочной формой МВ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 37 пациентов со смешанной (33 пациента) и преимущественно легочной (4 пациента) формой МВ, 16 мужчин и 21 женщина, медиана возраста — 24 года [20–28 лет] (18–37 лет). Критериями включения в исследования являлись: установленный диагноз МВ, возраст 18 лет и старше. Объем диагностических мероприятий включал: сбор анамнеза; общеклиническое исследование; измерение давления кислорода артериальной крови (PO₂) методом газометрии (мм рт. ст.), границы нормальных значений 83–108 («Анализатор ABL800 FLEX для газов крови, параметров оксиметрии, электролитов и метаболитов», Германия); измерение сатурации артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметра (SpO₂, %; портативный пульсоксиметр «MedanzOxi-PlusHand – Oxymeter», Германия); определение спирометрических показателей — жизненная емкость легких (далее — ЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю с (далее — ОФВ₁), % должных величин (аппарат MAC-1 производства Республики Беларусь); расчет индекса массы тела (далее — ИМТ), кг/м². Также проводились рентгенологическое исследование органов грудной клетки и микробиологическое исследование мокроты на флору.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 6.0. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (p75) и нижней квартилей (p25) и медианы (Me) в виде Me [p25; p75]. Для разделения обследованных пациентов на группы был применен метод иерархического (древовидного) кластерного анализа (метод Варда) [3]. Рассчитывался критерий Краскела–Уоллиса для обнаружения различий между кластерами по изученным количественным параметрам. При обнаружении статистически значимых различий проводилось попарное сравнение количественных параметров с помощью критерия Манна–Уитни (U). Для сравнения качественных переменных применялся точный критерий Фишера (двусторонний тест). Критическим уровнем значимости при сравнении 3-х групп считали $p = 0,017$ (поправка Бонферрони).

Результаты и их обсуждение. Для кластерного анализа были отобраны следующие клинико-функциональные параметры: ОФВ₁, SpO₂, ИМТ, количество обострений бронхолегочного воспалительного процесса за последний год. Последовательность объединения в кластеры показана в виде горизонтальной древовидной диаграммы на рисунке. На полученной диаграмме вертикальная ось представляет наблюдения (случаи), горизонтальная — расстояние объединения.

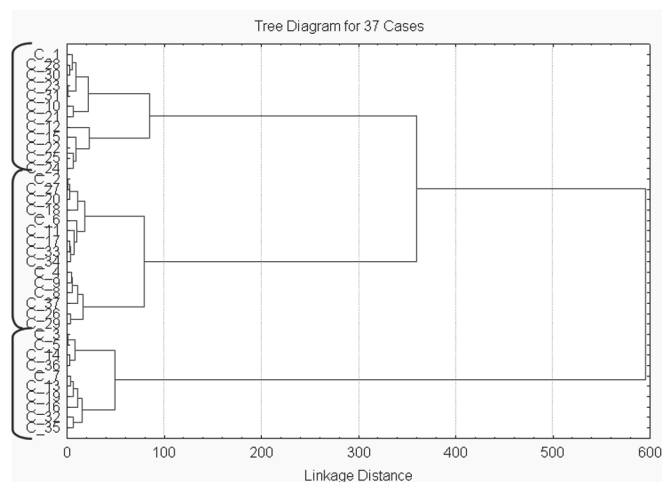


Рисунок — Древовидная диаграмма объединения 37 пациентов в кластеры

Как показано на рисунке, при анализе было получено три кластера: к кластеру 1 (сверху вниз) были отнесены 12 пациентов с ОФВ₁ в пределах нормальных значений или легким снижением (медиана 93 % [87 %; 109 %]; диапазон значений: минимальное (min) 75 % — максимальное (max) 111 %); SpO₂ в пределах нормальных значений (98 % [98 %; 99 %]; min 97 % — max 100 %); редкими обострениями бронхолегочного процесса за последний год (1 обострение [0 обострений; 1 обострение]; не более 1 обострения за последний год), нормальным ИМТ (21,2 кг/м² [19,5; 22,5], min 19,0 кг/м² — max 24,8 кг/м²).

К кластеру 2 были отнесены 15 пациентов со снижением ОФВ₁ (59 % [45 %; 68 %]; min 43 % — max 69 %); SpO₂ 96 % [95 %; 97 %], min 95 % — max 98 %; количеством обострений бронхолегочного процесса за последний год — 3 обострения [2 обострения; 3 обострения], min 2 обострения — max 4 обострения; ИМТ — 19,3 кг/м² [17,5; 21,8], min 16,3 кг/м² — max 21,2 кг/м².

Кластер 3 составили 10 пациентов с резким снижением ОФВ₁ (26 % [21 %; 33 %]; min 18 % — max 36 %); снижением SpO₂ (92 % [89 %; 93 %]; min 89 % — max 94 %), частыми обострениями бронхолегочного процесса за последний год (5 обострений [4 обострения; 6 обострений], min 4 обострения — max 6 обострений за год), сниженным ИМТ — 17,0 кг/м² [15,0; 18,0], min 13,4 кг/м² — max 18,3 кг/м².

У пациентов в полученных кластерах дополнительно анализировались: пол, возраст, возраст, в котором был выставлен диагноз МВ (в возрасте 10 лет и старше считали поздним установлением диагноза), ЖЕЛ, PO₂, наличие хронической колонизации синегнойной палочки (*P. aeruginosa*), данные рентгенологических методов исследования, наличие осложнений, количество суток стационарного лечения за последний год.

Изученные клинико-функциональные параметры пациентов в кластерах представлены в таблице (попарное сравнение), количественные показатели представлены при наличии статистически значимых различий по критерию Краскела–Уоллиса.

Таблица — Клинико-функциональная характеристика пациентов с МВ в кластерах

Параметр	Кластер 1 n = 12	Кластер 2 n = 15	Кластер 3 n = 10	Попарное сравнение		
				P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ² Me [25; 75]	21,2 [19,5; 22,5]	19,3 [17,5; 21,8]	17,0 [15,0; 18,0]	0,0288	0,1042	<0,0001
ОФВ ₁ , % Me [25; 75]	93 [87; 109]	59 [45; 68]	26 [21; 33]	0,0019	<0,0001	<0,0001
ЖЕЛ, % Me [25; 75]	102 [90; 108]	70 [60; 75]	40 [34; 50]	0,0002	0,0001	<0,0001
РO ₂ , мм рт. ст. Me [25; 75]	84,2 [83,5; 85,3]	76,5 [65,4; 84,3]	62,4 [59,3; 63,3]	0,0344	0,0014	<0,0001
SpO ₂ , % Me [25; 75]	98 [98; 99]	96 [95; 97]	92 [89; 93]	0,0012	<0,0001	<0,0001
Количество обострений за последний год, Me [25; 75]	1 [0; 1]	3 [2; 3]	5 [4; 6]	0,0002	0,0213	<0,0001
Случаи поздней диагностики (10 лет и старше), n	2	4	2	0,6618	1,0000	1,0000
Пол мужской, n	6	5	4	0,4517	1,0000	0,6914
Хроническая колонизация <i>P. aeruginosa</i> , n	7	9	9	1,0000	0,1794	0,1619
Распространенный пневмофиброз, n	4	9	10	0,2519	0,1794	0,0017
Пневмоторакс в анамнезе, n	–	–	4	–	–	–
Осложнения со стороны органов ЖКТ, n	2	6	5	0,2357	0,6968	0,1718
Стационарное лечение за последний год, сут Me [25; 75]	0 [0; 21]	36 [24; 42]	70 [42; 105]	0,0042	0,1024	<0,0001
Примечание — n — количество пациентов.						

Таким образом, в результате анализа были выделены три кластера взрослых пациентов с МВ соответственно степени тяжести бронхолегочного процесса: кластер 1 — легкие клинико-функциональные нарушения (удовлетворительное состояние); кластер 2 — клинико-функциональные нарушения средней тяжести (состояние средней тяжести); кластер 3 — тяжелые клинико-функциональные нарушения (тяжелое состояние).

Как показано в таблице, у 7 из 12 пациентов из кластера 1 длительно имела место хроническая колонизация *P. aeruginosa* в бронхиальном дереве, но это не приводило к быстрому утяжелению клинической симптоматики и прогрессированию нарушений функции внешнего дыхания. В настоящее время известно, что важное прогностическое значение при наличии синегнойной инфекции имеет ранняя антибиотикотерапия (сразу после ее колонизации) и постоянный прием пациентами субтерапевтических доз макролидов [4].

Далее на основании статистического исследования и длительного клинического наблюдения пациентов с МВ идентифицировано 2 клинических фенотипа бронхолегочного синдрома при МВ:

А — длительное (до достижения взрослого возраста и в течение некоторого периода во взрослом возрасте) стабильное течение бронхолегочного процесса с редкими обострениями, удовлетворительной легочной функцией и нормальным ИМТ;

В — непрерывно прогрессирующий бронхолегочный процесс с частыми обострениями, проявляющимися выраженным нарастанием клиничко-функциональных нарушений, раннее снижение легочной функции, часто сниженный ИМТ, наличие осложнений.

До настоящего времени не определены четкие взаимосвязи генотипических особенностей с тяжестью респираторного синдрома при МВ. При генетическом и клиническом анализе пациентов с МВ установлено, что генотип МВ дает возможность точного прогноза экзокринной функции поджелудочной железы, но в то же время не позволяет прогнозировать тяжесть патологии легких. Помимо огромного разнообразия мутаций МВТР-гена их проявление существенно зависит от функции других генов, так называемых генов-модификаторов [1, 5].

Случай малосимптомного течения МВ (фенотип А), который проявлялся в возрасте 18 лет наличием односторонних ограниченных бронхоэктазов, бессимптомной гепатоспленомегалией и эрозивным дуоденитом, демонстрирует клинический пример:

пациентка N. (история болезни № 485/198), 1995 г. р., жительница Витебской области, находилась на лечении в пульмонологическом отделении ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2013 г. с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, внебольничная двусторонняя пневмония. ДН 0.

При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры, кашель с мокротой, слабость, снижение аппетита. В семье является единственным ребенком. У отца отмечаются частые бронхиты. Со слов родителей, в возрасте 5 мес. во время стационарного лечения по поводу острого заболевания мочевыводящих путей ребенку был проведен потовый тест (скрининговые исследования), который оказался положительным, после чего было проведено генетическое тестирование и установлен диагноз МВ. До 14 лет пациентка практически не болела, росла и развивалась нормально, посещала детский сад и школу, лечения по поводу МВ не получала. В 2009 и 2012 гг. перенесла правостороннюю пневмонию. В 2012 г. в связи с атипичным течением МВ повторно выполнены потовый тест и генетическое исследование. Уровень хлоридов в секрете потовых желез составил 80 ммоль/л (положительный тест), по данным генетического исследования: гетерозиготный компаунд по мутации протяженной делеции (редкая неидентифицированная мутация) и мутации ΔF508 (проводилось нерасширенное генетическое исследование).

Общее состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, нормального питания (ИМТ 20,0 кг/м²). Кожные покровы чистые, нормальной окраски. Деформаций пальцевых фаланг, ногтевых пластин, искривлений позвоночника не выявлено. Грудная клетка обычной формы. При аускультации везикулярное дыхание, единичные сухие хрипы в нижних отделах легких. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги. В общем анализе крови отмечается повышение СОЭ до 46 мм/ч, биохимический анализ крови в норме. ЭКГ без патологии. Данные исследования функции внешнего дыхания: ЖЕЛ — 95 %, ОФВ₁ — 95 %, МОС₂₅ — 91 %, МОС₅₀ — 100 %, МОС₇₅ — 99 %. При бактериологическом исследовании мокроты выделен *S. aureus* 10⁶. На рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в динамике, определяется появление и затем постепенное рассасывание воспалительных очагов в обоих легких. Правый корень фиброзно уплотнен. Справа участок фиброзно-ячеистой трансформации легочного рисунка. По данным компьютерной томографии определяются бронхоэктазы в области средней доли правого легкого, фиброзные изменения S4, S5 правого легкого. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости наблюдается гепатоспленомегалия; фиброгастроуденоскопия показала наличие эрозивного дуоденита.

Таким образом, у пациентки при наличии гетерозиготного носительства редкой неидентифицированной мутации (вероятнее всего «мягкой») и распространенной мутации ΔF508 гена муковисцидоза заболевание в детском возрасте протекало практически бессимптомно, и в возрасте 18 лет обнаруживались лишь минимальные клинические изменения, которые выявляются при углубленном обследовании.

Выявленные фенотипические особенности имеют значение при выборе тактики ведения и прогнозировании течения заболевания у взрослых пациентов с МВ. Пациенты фенотипа А нуждаются преимущественно в амбулаторном наблюдении, эти пациенты имеют относительно благоприятный прогноз. Пациенты фенотипа В нуждаются в стационарном лечении от 2 до 4 раз в год для лечения и контроля состояния, им назначается более массивная медикаментозная терапия, у пациентов фенотипа В неблагоприятное течение заболевания и более низкая продолжительность жизни по сравнению с фенотипом А. Необходимо иметь в виду, что при отсутствии в стране скрининга новорожденных на МВ, пациенты с МВ фенотипа А с легким нетипичным течением заболевания могут длительное время оставаться недиагностированными и наблюдаться у врачей-терапевтов или врачей-пульмологов с другими диагнозами (бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит и т. д.).

Заключение. Разработанные клиничко-функциональные критерии разделения взрослых пациентов с МВ на группы соответственно тяжести течения заболевания и идентифицированные клинические фенотипы МВ могут быть использованы для совершенствования подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с МВ.

Литература

1. Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом / С. А. Красовский [и др.] // Астрахан. мед. журн. — 2013. — Т. 8, № 5. — С. 57–61.
2. Капранов, Н. И. Муковисцидоз — современное состояние проблемы / Н. И. Капранов // Пульмонология. — 2006. — № 3 (Прил.). — С. 3–11.
3. Халафян, А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А. А. Халафян. — М. : Бином, 2010. — 436 с.
4. Al-Aloul, M. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients / M. Al-Aloul // Thorax. — 2004. — Vol. 59, № 4. — P. 334–336.
5. Castellani, C. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek // J. Cyst. Fibros. — 2008. — Vol. 8, № 2. — P. 179–196.
6. Haldar, P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 218–224.

IDENTIFICATION OF CYSTIC FIBROSIS PHENOTYPES

Manovitskaya N. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Method of hierarchical (tree) cluster analysis in 37 adult cystic fibrosis (CF) patients (age 18–37 years) was used to isolate the cystic fibrosis phenotypes. The analysis has been allocated three clusters in accordance with the severity of clinical and functional impairment of patients with CF. Identified two clinical phenotypes of CF (long-term stability for bronchopulmonary process with satisfactory lung function and progressive course with impaired lung function and the presence of complications).

Keywords: cystic fibrosis, cluster analysis, phenotypes.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Крумкачева А. Ю., Панкратова Ю. Ю., Панкратов А. О.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) остается актуальной проблемой современной пульмонологии. В настоящее время пристальное внимание ученых приковано к контролю симптомов заболевания и профилактике будущих обострений ХОБЛ. При обострении заболевания, не поддающемся стандартной терапии, необходимо исключить другие состояния, протекающие с одышкой, кашлем и продукцией гнойной мокроты. В статье обсуждается роль компьютерной томографии органов дыхания в дифференциальной диагностике ХОБЛ и ее осложнений с другими заболеваниями органов грудной клетки

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, компьютерная томография органов грудной клетки.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких — инвалидизирующее заболевание органов дыхания, неуклонно приводящее к смерти при отсутствии лечения. С 2011 г. эксперты «Глобальной инициативы по лечению и профилактике ХОБЛ» (GOLD) предложили уйти от спирометрического определения стадий заболевания и разделить всех пациентов с данной патологией на группы А, В, С, D [1]. До 2016 г. данная классификация позволяла оценить тяжесть течения ХОБЛ не только по степени ограничения воздушного потока (GOLD 1–4), но и по выраженности симптомов, определенной с помощью стандартизованных опросников, частоте обострений или количеству госпитализаций в текущем году, а также наличию сопутствующих патологий.

Согласно пересмотру в 2017 г. для определения типа (А, В, С, D) пациента приоритетными стали оценка одышки, история обострения симптомов и частота госпитализаций. Исследование функции внешнего дыхания отошло на второй план и необходимо только для подтверждения стойкого ограничения воздушного потока (ОФВ1/ФЖЕЛ <70 %) и определения степени тяжести бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ (GOLD 1–4). Это связано с тем, что самый неблагоприятный вариант ХОБЛ — GOLD 4 — не всегда соответствовал типу D, т. к. к последнему могли относиться пациенты с признаками GOLD 4, но с одним обострением в течение последнего года [4].

Основное направление терапии данной патологии в настоящее время — это контроль симптомов и профилактика обострений с целью снижения скорости прогрессирования заболевания. Признаками обострения ХОБЛ являются усиление одышки, кашля и/или продукции мокроты, особенно гнойной. Пациенты с тяжелым обострением заболевания нуждаются в госпитализации. Эксперты GOLD-2017 реко-

мендуют проводить дифференциальную диагностику бронхообструктивного синдрома с острым коронарным синдромом, прогрессированием застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболией легочной артерии (далее — ТЭЛА) и пневмонией при обострении ХОБЛ [4]. Для исключения данных состояний рутинного обследования не всегда достаточно. Нередко для уточнения причины усиления симптомов ХОБЛ, отсутствия эффекта от медикаментозной терапии и планирования последующих мер профилактики обострений требуется выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки (далее — КТ ОГК), при необходимости дополненное ангиографией (далее — КТА ОГК) [3, 4]. Однако «Клинический протокол диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких», утвержденный в 2012 г. в Республике Беларусь, предусматривает лишь выполнение обзорной рентгенографии органов грудной клетки (далее — РОГК) [2].

Цель работы — уточнение диагностического значения КТ ОГК в определении причин усиления одышки, кашля или продукции мокроты у пациентов, направленных на стационарное лечение с тяжелым обострением ХОБЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 36 медицинских карт стационарных пациентов с направительным диагнозом «обострение ХОБЛ», находившихся на лечении в отделениях пульмонологического профиля УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска. Средний возраст госпитализированных составил 65 ± 8 лет. Преобладали мужчины — 78 %. В медицинских картах имелось указание на следующие значимые факторы риска развития заболевания: вдыхание производственной пыли (81 %), курение (64 %), рецидивирующую респираторную инфекцию (6 %). У 8 % обследованных выявить возможную причину заболевания не удалось; 42 % пациентов страдали ХОБЛ более 10 лет и имели группу инвалидности. Оценивалась частота госпитализаций за текущий и предшествующий годы по данным медицинской документации и компьютерной базы клиники. У 19 % обследованных диагноз был заподозрен впервые участковым врачом-терапевтом при обращении по поводу кашля и усиления одышки. Клинически по данным историй болезни у 97 % пациентов регистрировались рассеянные сухие хрипы на выдохе.

По данным электрокардиографии на момент поступления отсутствовали признаки острой коронарной недостаточности. Проводился сбор мокроты, в т. ч. для выявления кислотоустойчивых бактерий. Всем пациентам при поступлении выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки. Результаты исследования функции внешнего дыхания (далее — ФВД) выявили обструктивные или смешанные с преобладанием обструкции нарушения у 81 % пациентов, смешанные с преобладанием рестриктивных — у 16 %, а изолированные рестриктивные — у 3 % пациентов. Полученные данные учитывали для оценки тяжести обострения ХОБЛ и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Всем пациентам стартово назначались бронходилататоры, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, осуществлялась кислородотерапия. Учитывая отсутствие положительной клинической динамики, с целью дообследования всем пациентам назначалась КТ ОГК с помощью аппарата General Electric. При анализе результатов исследования оценивалось наличие признаков ХОБЛ, а также других заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, протекающих с одышкой и кашлем.

Результаты и их обсуждение. По данным РОГК в прямой и боковой проекции у 14 % пациентов выявленные изменения, по мнению врачей-рентгенологов, соответствовали возрастной норме. Еще у 28 % были описаны инфильтративные изменения в легких различной локализации. Явления застоя по малому кругу кровообращения выявлены у 22 % пациентов. Подозрение на новообразование в легких было высказано в 19 % случаев. Эмфизема и пневмосклероз как проявления ХОБЛ описаны в 56 % случаев. При этом такие признаки, как уплощение куполов диафрагмы и сглаженность синусов плевры, не регистрировались ни у одного пациента.

В процессе анализа результатов КТ ОГК признаки ХОБЛ были обнаружены у 88 % пациентов. Выявлено наличие эмфиземы легких у 72 % (26) обследуемых. Чаще признаки повышенной воздушности легочной ткани выявлялись в верхних отделах легких — 62 %. У 14 (54 %) пациентов определялась внутридольковая эмфизема, у 12 человек она носила смешанный характер. При этом наличие булл выявлено у 15 % обследованных. Явления пневмосклероза имелись у 69 % пациентов. Участки «мозаичности» легочной ткани по данным КТ описаны только у 2-х пациентов.

Деформация и утолщение стенок крупных бронхов обнаружены в 25 % случаев. У 9 пациентов были выявлены локальные сужения просветов бронхов. У 2-х пациентов при этом наблюдалось обызвествление стенок. Симптом «дерево в почках», отражающий патологию бронхиол, встречался редко — у 14 % обследованных. В 42 % случаев выявлены бронхоэктазы. Установлена положительная корреляционная связь между частотой госпитализаций и наличием бронхоэктазов у пациентов с ХОБЛ ($n = 32$; $r_s = 0,62$; $p < 0,01$). Дополнительным фактором, способствующим развитию обострений, недостаточному эффекту от эмпирической антибиотикотерапии в стационаре, являлось выделение грамотрицательной полирезистентной микрофлоры у 19 % обследованных с бронхоэктазами. У 1 пациента на фоне бронхо-

эктазов сформировалась бактериальная деструкция легких, потребовался перевод в отделение торакальной хирургии. У 4-х пациентов по данным КТ ОГК диагностирована вторичная пневмония. Таким образом, бронхоэктазы утяжеляли течение ХОБЛ, требовали более продолжительной мукорегулирующей терапии и обучения пациентов приемам постурального дренажа в дополнение к дыхательной гимнастике.

У 5 пациентов (14 %) на фоне ХОБЛ выявлены признаки новообразования в легких, потребовавшие выполнения ФБС, исследования мокроты и промывных вод бронхов на атипичные клетки. В последующем пациенты были направлены на лечение к врачу-онкологу. Еще у 1 пациента заподозрены метастазы в легкие из неустановленного источника.

Признаки легочной гипертензии выявлены в 22 % случаев. При этом ТЭЛА по результатам КТА ОГК подтверждена у 3-х пациентов с ХОБЛ (9 %). По мнению разных авторов, распространенность тромбоэмболии у данных пациентов может превышать 20 %. Полученная в нашем исследовании цифра может быть связана с недостаточно частым использованием КТА ОГК при обострении ХОБЛ.

По данным ретроспективного анализа гипердиагностика ХОБЛ имела место в 11 % случаев. Так, в процессе дифференциальной диагностики при помощи КТ ОГК у 1 пациента, имеющего рестриктивные изменения, при исследовании ФВД обнаружены интерстициальные изменения в легких и заподозрен альвеолит, этиология которого нуждалась в уточнении. У 2-х обследованных отсутствовали рентгенологические признаки ХОБЛ, средостение было расширено за счет камер сердца, присутствовали признаки застоя по малому кругу кровообращения, отсутствовали факторы риска заболевания и характерный анамнез. В результате причиной усиления одышки признали прогрессирование сердечной недостаточности, осложнившей ишемическую болезнь сердца. Еще у 1 пациента на фоне больших остаточных изменений после перенесенного туберкулеза легких была заподозрена реактивация специфического воспалительного процесса по данным КТ ОГК. Для дообследования и продолжения лечения он был переведен в РНПЦ ПиФ.

Заключение. КТ ОГК (КТА ОГК) является ценным и необходимым дополнительным методом диагностики и дифференциальной диагностики при обострении ХОБЛ, не поддающемся стандартной терапии. Основной причиной частых госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ является наличие бронхоэктазов, что требуется учитывать при лечении и профилактике последующих обострений. Необходимы онкологическая настороженность, а также исключение ТЭЛА у пациентов с затянувшимся обострением ХОБЛ.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. — М.: Рос. респиратор. о-во, 2012. — 80 с.
2. Клинический протокол диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Приложение 4 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 № 768. — Минск, 2012. — 12 с.
3. Компьютерная томография в диагностике хронической обструктивной болезни легких / Ю. В. Бурдюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 6. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10921>. — Дата доступа : 25.06.2017.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 Report. GOLD Executive Summary / C. Vogelmeier [et al.] // AJRCCM. — Vol. 195, № 5. — P. 557–582.

THE USE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Krumkachova H. Y., Pankratava Y. Y., Pankratov A. O.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The basis of COPD therapy is now the control of symptoms and the prevention of exacerbations to reduce the rate of progression of the disease. Signs of COPD exacerbations are increased shortness of breath, cough and/or sputum production. However, these symptoms can be manifestations of other diseases. Computed tomography of chest organs supplemented with angiography can be useful for detecting bronchiectasis and their complications, pulmonary embolism, pneumonia and other diseases of lungs and heart. Timely diagnosis will increase the effectiveness of treatment and preventive measures.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, computed tomography of chest organs.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Волкова М. В., Кундер Е. В.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Клинические проявления ревматоидного артрита (далее — РА) характеризуются значительным разнообразием, что может лежать в основе неоднородного ответа на терапию. Цель данного исследования — выделение отдельных клинических вариантов ревматоидного артрита, встречающихся у пациентов с РА, проживающих в Беларуси. Для достижения поставленной цели использовались клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. В результате работы проведено детальное клиническое обследование 443 пациентов с РА. На основании полученных клинических данных впервые были выделены клинические варианты ревматоидного артрита РА с учетом таких признаков, как возраст дебюта и длительность заболевания, этиологически значимая коморбидная патология, клиническая картина болезни. Установлено, что активность РА различается у отдельных его вариантов, что следует учитывать при ведении пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, клинические варианты.

Введение. Аутоиммунные заболевания опорно-двигательного аппарата на протяжении десятилетий остаются в центре внимания ревматологической науки, что является отражением большой значимости данных заболеваний в общемедицинском и социальном плане. Ревматоидный артрит по праву считается наиболее изученным заболеванием суставов и часто рассматривается как своеобразная «модель» аутоиммунного воспаления суставов. Анализируя результаты исследований последнего десятилетия, создается впечатление, что РА представляет собой целую группу заболеваний, общим признаком которых является первично хронический прогрессирующий деструктивный артрит. Гетерогенность заболевания обусловлена разнообразными причинами и лежит в основе различного ответа на одинаковую терапию.

Наилучшим образом наше понимание разнообразия форм РА определяет термин «полиморфизм» (*от др.-греч. πολυμορφος* — многообразный) — многообразие, многоликость, существование четко очерченных вариантов в пределах одной нозологической формы. Клинический полиморфизм является разновидностью так называемого фенотипического полиморфизма (разнообразия внешних, в нашем случае, клинических проявлений заболевания). Очевидно, что клинический полиморфизм представляет собой лишь надводную часть айсберга, он имеет генетические, иммунологические и морфологические основы. Это означает, что мы имеем дело также с генетическим, иммунологическим и морфологическим полиморфизмом РА, обеспечивающим в итоге тот самый клинический полиморфизм.

Цель работы — определение клинических вариантов РА, встречающихся среди пациентов, проживающих в Беларуси.

Материалы и методы. Исследование носит наблюдательный сплошной характер с ретроспективным анализом и основано на однократном сборе сведений во время визита к врачу-ревматологу или в период госпитализации в ревматологическое отделение. При обследовании пациенты заполняли специально разработанные карты обследования пациентов с ревматоидным артритом, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь [1].

Карта пациента с РА включала поля для записи фамилии, имени, отчества, возраста, контактных данных пациента, длительности заболевания, указания системных проявлений и коморбидных заболеваний, историю терапии болезнью-модифицирующими лекарственными средствами, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами. В карту включены условные схемы-обозначения 68 и 28 суставов для подсчета числа болезненных и припухших суставов. Также в карте приведены визуальные аналоговые шкалы для определения пациентом выраженности болей в суставах, восприятия пациентом болезни в целом с учетом всех имеющихся нарушений, определения общей активности ревматоидного артрита пациентом и врачом. В карте предусмотрена возможность указания показателей СОЭ, С-реактивного белка (далее — СРБ), уровней ревматоидного фактора и антител к циклическим цитруллинрированным пептидам, рентгенологической стадии артрита, а также записи значений интегральных показателей активности заболевания DAS28, CDAI, SDAI, функционального класса.

Пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия на сбор и обработку персональной клинической информации.

Карты заполняли врачи-ревматологи, имеющие достаточный опыт для оценки клинического состояния пациентов с изучаемой патологией на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минска, ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Витебская городская поликлиника № 3», ГУЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Могилевская областная больница», УЗ «Поликлиника № 8» г. Могилева.

Исходя из цели и задач научно-исследовательской работы, сформулированы критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования.

Критерии включения для пациентов с РА: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; достоверный диагноз ревматоидного артрита, установленный согласно классификационным критериям EULAR/ACR 2010 г. (Aletaha D. et al., 2010); мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.

Для анализа клинических проявлений выделение критериев невключения и исключения не требовалось, т. к. целесообразно проанализировать весь спектр манифестаций РА. Активность РА оценивали при помощи индекса DAS28 [2], а также индексов CDAI и SDAI [3]. Функциональный класс пациентов с РА оценивали согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [4]

По данным собранных карт была создана база данных пациентов. Каждый из них анализировался с точки зрения соответствия критериям включения и отсутствия критериев невключения.

Диагноз верифицировался на основании данных карт при выполнении критериев EULAR/ACR 2010 для РА [5].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 и Medcalc 12.5.0.0 (США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для описания переменных, которые соответствовали нормальному распределению, рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал для среднего значения. Для описания переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, рассчитывались медиана и доверительный интервал для нее. Для определения различий между переменными, распределение которых соответствовало нормальному, использовался t-критерий. Для определения различий между переменными, распределение которых не соответствовало нормальному, использовался критерий Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Всего заполнена 451 карта пациентов с РА, 8 карт были исключены из анализа, 8 пациентов (1,77 %) не соответствовали критериям диагноза РА. Учитывая то, что карта пациента (форма) с ревматоидным артритом была разработана в 2016 г., а скрининг пациентов проводился начиная с 2010 г., 203 (45,01 %) карты были заполнены ретроспективно на основании медицинской документации пациентов.

Окончательный анализ данных проводился среди 443 пациентов. Мужчин было 86 (19,4 %), женщин — 356 (80,6 %). Средний возраст пациентов составил $52,89 \pm 14,22$ года (95 % ДИ: 51,56–54,23). Средний возраст женщин — $52,87 \pm 14,35$ года (95 % ДИ: 51,37–54,37), мужчин — $53,00 \pm 13,73$ года (95 % ДИ: 50,04–55,96). Достоверных различий по возрасту между пациентами мужского и женского пола не получено ($p = 0,94$).

В 156 (35,21 %) случаях карты на пациентов заполнены во время амбулаторного приема, остальные 106 — во время пребывания пациентов в условиях стационара (64,79 %); 230 пациентов были жителями столицы (51,91 %), 121 пациент — из областных центров (27,31 %), остальные 92 пациента (20,77 %) проживали в районных центрах или сельской местности. Инвалидность имели лишь 24 пациента (5,41 %) пациентов, из них инвалидность 2-й группы имели 9 пациентов (2,03 %), инвалидность 3-й группы — 15 пациентов (3,38 %). Только 284 пациента (64,10 %) регулярно наблюдаются у врача-ревматолога, из них 115 человек являются жителями столицы (40,49 %), 96 человек — жителями областных центров (33,80 %) и 73 проживают в районных центрах или сельской местности (25,71 %).

Медиана возраста начала заболевания (первых симптомов) у обследованных лиц составила 48,75 года (95 % ДИ: 45,93–50,00), у мужчин средний возраст составил $47,91 \pm 13,42$ года (95 % ДИ: 45,011–50,80), у женщин — $47,53 \pm 14,36$ года (95 % ДИ: 46,01–49,05). Различия статистически недостоверны ($p = 0,83$).

Медиана возраста верификации диагноза составила 50,00 лет (95 % ДИ: 48,000–51,00), у мужчин средний возраст составил $49,35 \pm 13,59$ года (95 % ДИ: 46,345–52,36), у женщин — $49,15 \pm 13,59$ года (95 % ДИ: 47,69–50,62). Различия статистически недостоверны ($p = 0,89$).

От первых клинических проявлений до верификации диагноза в среднем проходило 6 мес. (95 % ДИ: 6,00–10,00). Мужчинам диагноз выставлялся в течение 12 мес. от начала симптомов (95 % ДИ: 6,00–13,61), что было значимо медленнее ($p = 0,014$) по сравнению с женщинами (Ме 6,00 мес.; 95 % ДИ: 4,00–8,00).

У 16 пациентов (3,61 %) РА дебютировал в детском возрасте (до 18 лет), у 347 (78,33 %) — в трудоспособном возрасте, у 80 (18,06 %) — в пожилом и старческом возрасте (старше 60 лет).

Медиана длительности заболевания РА составила 36,00 мес. (95 % ДИ: 30,00–48,00), у мужчин — 43,00 (95 % ДИ: 24,00–69,69), у женщин — 36,00 (95 % ДИ: 30,00–49,94). Различия статистически недостоверны ($p = 0,07$).

Пациенты были классифицированы на 3 группы, исходя из длительности заболевания ревматоидным артритом: группа 1 — ранний РА (до 12 мес.) — 123 пациента (27,8 %); группа 2 — развернутый РА (до 120 мес.) — 219 пациентов (49,4 %); группа 3 — поздний РА (более 120 мес.) — 101 пациент (22,8 %).

Медиана времени, прошедшего от первых клинических проявлений до верификации диагноза, в группе раннего РА составила 2,50 мес. (95 % ДИ: 1,000–5,000), в группе развернутого РА — 6,00 (95 % ДИ: 4,000–11,428), в группе позднего РА — 12,00 (95 % ДИ: 10,000–12,000). Длительность постановки диагноза в группе раннего РА было значимо меньше, чем в группах развернутого и позднего РА ($p = 0,01$ и $p < 0,0001$ соответственно). В группе позднего РА диагноз выставлялся позже, чем в группе развернутого РА ($p = 0,001$).

Для расчета индекса DAS28 требуется определение уровня СРБ или СОЭ по Вестергрену. Уровень СРБ был определен у 351 пациента. Соответственно индекс DAS28-СРБ был рассчитан для 351 пациента. Определение уровня СОЭ по Вестергрену не имеет широкого применения в учреждениях здравоохранения, поэтому этот показатель был определен лишь у 14 пациентов, соответственно индекс DAS28-СОЭ был рассчитан для 14 пациентов. Уровень СОЭ по Панченкову определен у 379 пациентов. Для них был рассчитан индекс DAS-СОЭ (Панченков). Было определено наличие корреляционной связи между показателями DAS28-СРБ и DAS-СОЭ (Панченков) и установлена очень сильная положительная связь ($r = 0,984$; $p < 0,0001$), поэтому для пациентов, у которых не был определен уровень СРБ и СОЭ по Вестергрену, использовали индекс DAS-СОЭ по Панченкову. Результаты определения активности РА представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. — Активность РА в исследуемой группе пациентов в зависимости от пола.

Категория	DAS28-СРБ*	DAS28-СОЭ*	SDAI*	CDAI*
Все пациенты	4,64; 4,43–4,79	4,65; 4,39–4,95	23,52; 21,17–25,46	19,20; 16,00–21,00
Мужчины	4,57; 3,47–4,94	4,33; 3,08–5,05	21,80; 14,85–27,28	18,75; 8,72–21,49
Женщины	4,69; 4,43–4,87	4,75; 4,42–4,96	23,93; 21,22–26,99	20,00; 16,66–22,60
* — результаты представлены как медиана; 95 % ДИ для медианы.				

Различий в уровнях активности по всем измеренным индексам у мужчин и женщин не выявлено.

Таблица 2. — Активность РА в исследуемой группе пациентов в зависимости от продолжительности болезни

Группа РА	DAS28-СРБ*	DAS28-СОЭ*	SDAI*	CDAI*
Ранний РА	4,86; 4,45–5,47	5,24; 4,91–5,56	24,45; 20,24–27,82	21,00; 16,13–23,58
Развернутый РА	4,42; 4,24–4,75	3,67; 2,79–4,44	21,92; 19,30–25,40	15,80; 10,79–19,78
Поздний РА	4,76; 4,37–5,02	4,95; 4,49–5,32	25,20; 21,23–29,75	23,00; 19,50–27,43
* — результаты представлены как медиана; 95 % ДИ для медианы.				

Индексы DAS-СОЭ, DAS-СРБ и SDAI были значимо выше в группе раннего и позднего РА по сравнению с группой развернутого РА ($p < 0,05$), Индексы DAS-СОЭ, DAS-СРБ, SDAI в группе раннего и позднего РА не различались ($p > 0,05$).

Индекс CDAI в группе развернутого РА был ниже по сравнению с группой позднего РА ($p = 0,01$), и не отличался от группы раннего РА.

Системные проявления РА имели 86 пациентов, у 46 пациентов (10,38 %) наблюдались ревматоидные узелки. У 4 пациентов (0,9 %) выявлено поражение глаз, у 3 — увеит, у 1 — рецидивирующий конъюнктивит. У 9 пациентов (2,03 %) был диагностирован синдром Шегрена, 4 пациента (0,9 %) имели ревматоидное поражение легких, 3 — ревматоидный васкулит (0,67 %), у 2 пациентов диагностирован синдром Рейно (0,45 %). У 11 пациентов установлена амиотрофия (2,48 %), у 1 — миалгии (0,23 %), у 9 пациентов имела место лихорадка (2,03 %), у 3 — лимфоаденопатия (0,67 %), у 4 — гепатоспленомегалия (0,9 %). У 15 пациентов (3,38%) установлены изменения со стороны крови (анемия, тромбоцитопения).

Нехарактерные для ревматоидного артрита проявления со стороны опорно-двигательного аппарата имели 9 пациентов. Сакроилеит установлен у 3 пациентов (0,67 %), спондилит — у 4 (0,9 %), дактилит — у 2 пациентов (0,45 %), энтезит — у 4 (0,9 %), ахиллобурсит — у 1 пациента (0,23 %), артрит ДМФС — у 1 пациента (0,23 %).

Была предпринята попытка найти этиологическую причину возникновения ревматоидного артрита. Для этого была проанализирована коморбидная патология, развившаяся до дебюта РА. Особое внимание уделялось инфекционным заболеваниям, зафиксированным в медицинской документации, а также нарушениям или физиологически значимым изменениям со стороны эндокринной системы. В результате у 369 лиц не было выявлено каких-либо провоцирующих этиологических факторов. Отягощенная по РА наследственность наблюдалась у 6 пациентов (1,35 %): у 4 пациентов РА был установлен у матери, у 1 пациента — у бабушки, у 1 пациента — у матери и родной сестры.

У 21 (4,74 %) пациента была выявлена инфекционно-значимая патология, предшествующая дебюту РА.

Установленную хламидийную инфекцию в анамнезе имели 7 пациентов (1,58 %), стрептококковую инфекцию — у 4 пациентов, хронический тонзиллит и носительство АСЛО — у 2 пациентов, ХРБС — у 2 пациентов. Вирусные гепатиты, диагностированные до дебюта РА, имели 5 пациентов: вирусный гепатит С — 3 пациента, вирусный гепатит В — 1 пациент, вирусный гепатит А — 1 пациент.

Болезнь Стилла, развившаяся в взрослом возрасте, имели 5 пациентов. У 4 пациентов РА развилась после эндопротезирования суставов: у 2 пациентов по поводу остеоартроза коленных суставов, у 1 пациента — по поводу остеоартроза тазобедренных суставов, у 1 — по поводу травматического перелома шейки бедра.

У 43 (9,7 %) пациентов была установлена эндокринная патология или состояние физиологического или патологического изменения эндокринного статуса. Злокачественные заболевания щитовидной железы в анамнезе имели 2 пациента, первичный гипотиреоз — 11 пациентов, аутоиммунный тиреоидит — 11 пациентов, подострый тиреоидит — 1 пациент, гипотиреоз после болезни Грейвса — 1 пациент. Аденома гипофиза была диагностирована у 2 пациентов, гиперпролактинемия — у 1 пациента.

Состояние после злокачественных заболеваний молочной железы или матки наблюдалось у 4 пациенток. РА дебютировал после беременности и родов у 8 пациенток.

Также была проанализирована и другая коморбидная патология, выявляемая у пациентов к моменту скрининга.

Ишемическую болезнь сердца имели 33 пациента (7,45 %), из них 10 пациентов (30,30 %) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда.

Артериальная гипертензия была диагностирована у 101 пациента (22,79 %).

Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 18 пациентов (4,06 %), 1-го типа — у 2 пациентов.

Язвенную болезнь желудка или 12-перстной кишки имели 17 пациентов (3,83 %), НПВП-гастропатию — 48 пациентов (10,83 %).

Базисную терапию синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами получали 395 пациентов (89,16 %). Метотрексат получали 328 (74,04 %) пациентов, сульфасалазин — 35 (7,91 %), лефлуномид — 15 (3,38 %), гидроксихлорохин — 2 пациента (0,45 %), комбинированную терапию — 15 пациентов (3,38 %). Не получали базисную терапию синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами 43 пациента (10,84 %). Глюкокортикостероидные препараты внутрь принимали 185 пациентов (41,76 %).

Лечение генно-инженерными болезнь-модифицирующими препаратами получали всего 16 пациентов, из них 4 пациента получали блокаторы ФНО-альфа, 7 пациентов получали блокаторы рецепторов интерлейкина 6, 3 пациента — анти-В-клеточную терапию, 1 пациент получал блокаторы рецепторов интерлейкина-6, затем был переведен на анти-В-клеточную терапию.

Учитывая полифакторную этиологию ревматоидного артрита, наличие широкого разнообразия суставных и внесуставных проявлений РА, исходя из результатов клинического обследования пациентов были выделены следующие группы РА.

По времени дебюта:

1. Ревматоидный артрит, начавшийся в детском возрасте (до 18 лет).
2. Ревматоидный артрит, начавшийся в трудоспособном возрасте.
3. Ревматоидный артрит, начавшийся в пожилом и старческом возрасте (старше 60 лет).

Разграничение пациентов по времени дебюта имеет важное медицинское и социальное значение. РА, начавшийся в детском возрасте, имеет очень вариабельную картину. Заболевание может заканчиваться спонтанным выздоровлением, может наблюдаться развитие классического варианта ревматоидного артрита. Иногда заболевание трансформируется в другое ревматологическое заболевание — спондилоартрит, системное заболевание соединительной ткани. Кроме этого, часто стандартные протоколы назначения базисной терапии не имеют эффекта при этом варианте РА, поэтому акцентирование внима-

ния на детском возрасте дебюта артрита будет способствовать более пристальному изучению клинической картины заболевания, тщательному подбору базисной терапии, своевременному назначению генно-инженерных лекарственных средств.

Выделение группы РА, дебютировавшего в трудоспособном возрасте, имеет важное социально-экономическое значение. Лечение РА в этой группе выполняет 2 задачи. В первую очередь, это достижение ремиссии заболевания, во вторую — сокращение сроков временной нетрудоспособности и максимально возможное предотвращение возникновения стойкой нетрудоспособности. Это требует максимально эффективной терапии, тщательного контроля динамики лечения и своевременной коррекции лечения, в т. ч. назначения биологических болезнь-модифицирующих препаратов.

Группа РА, начавшегося в пожилом и старческом возрасте, имеет другие особенности. Во-первых, пациенты часто сталкиваются с задержкой в установлении правильного диагноза и направлении к врачу-ревматологу, т. к. традиционно боли в суставах в пожилом возрасте расцениваются как проявления возрастных изменений. Пациенты длительное время получают лишь симптоматическое лечение, что ведет к ухудшению их состояния. Кроме этого, в данной группе РА имеет место множественная коморбидная патология, влекущая за собой прием большого количества лекарственных средств. Врачу, оказывающему помощь такому пациенту, необходимо внимательно анализировать все значимые медицинские и социальные моменты, для того чтобы добиться цели лечения ревматоидного артрита. Особое внимание следует уделять подбору базисной терапии и назначению глюкокортикостероидных и нестероидных лекарственных средств. Также необходимо разъяснить пациенту необходимость базисного лечения, и, безусловно, необходим тщательный контроль лечения, что позволит во время принять необходимые меры для коррекции состояния пациента.

По длительности заболевания:

1. Ранний РА (до 12 мес.).
2. Развернутый РА (до 120 мес. или до развития 3 или 4-й рентгенологической стадии).
3. Поздний РА (более 120 мес. или после развития 3 или 4-й стадии заболевания).

Данная группа выделена нами в связи с тем, что тактика лечения пациентов с различным стажем РА достаточно сильно различается. Ранняя стадия требует более частого наблюдения за пациентом, своевременной коррекции лечения. При развернутой стадии РА и при условии эффективного ведения ранней стадии и достижения ремиссии пациентом лечение РА часто не представляет сложностей и требует от врача контроля функции основных органов и систем, а также профилактики осложнений РА. При неблагоприятном варианте РА, характеризующегося быстрой рентгенологической прогрессией, поздняя стадия наступает раньше, чем в течение 120 мес. По нашему мнению, усилия врачей-ревматологов должны быть направлены на ведение ранней стадии РА. Остальных пациентов, которые имеют хороший результат лечения, мы предлагаем относить к группе позднего РА по истечении 120 мес. от начала лечения. Эта группа характеризуется развитием осложнений РА и требует коррекции этих осложнений.

По этиологическому фактору:

1. Идиопатический РА.
2. Наследственный вариант РА.
3. Ревматоидный артрит, вероятно индуцированный инфекцией:
 - 3.1. Ревматоидный артрит, индуцированный урогенитальной либо кишечной инфекцией (штаммы).
 - 3.2. РА, ассоциированный с другой бактериальной, вирусной, грибковой инфекцией.
 - 3.3. Болезнь Стилла у взрослых.
4. Ревматоидный артрит, развившийся после травмы или хирургического вмешательства (эндопротезирование суставов).
5. РА на фоне гормональных нарушений:
 - 5.1. Изменение фона половых гормонов (половое созревание, беременность, роды, менопауза, антиэстрогеновая терапия).
 - 5.2. Изменение фона гормонов щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз).
 - 5.3. Другие гормональные нарушения.

Выделение этой группы пациентов вызвано тем, что вероятные триггеры заболевания могут неправильно интерпретироваться как пациентом, так и врачом, что в итоге приводит к недостаточной эффективности лечения, необоснованному назначению более высоких доз базисных препаратов или даже биологических препаратов, в то время как пациенту требуется коррекция фонового заболевания.

По клиническому течению:

1. Классический РА.
2. Ревматоидный артрит с системными проявлениями.
3. Спондилоартрит-подобный РА, протекающий со спондилитом, сакроилеитом, дактилитами, тендинитами, энтезитами и/или энтезопатиями, артритом ДМФС.

4. Перекрестный вариант — overlap-вариант: синдром Шарпа, смешанное заболевание соединительной ткани с эрозивным артритом и другие.

Основываясь на результатах клинической картины обследуемых пациентов в группу классического РА, было включено 346 пациента (78,10 %), в группу системного РА — 87 пациентов (19,87 %), в группу СпА-подобного РА — 9 пациентов (2,03 %).

В группу классического варианта РА были отнесены пациенты, которые имели типичные суставные проявления и не имели нетипичных (артрит дистальных межфаланговых суставов, вовлечение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, периартикулярное поражение тканей) или системных признаков.

В группу системного РА были включены пациенты, которые имели системные проявления РА.

В группу СпА-подобного РА были включены пациенты, которые имели клинические признаки, характерные для группы спондилоартритов.

В группу перекрестного варианта вошли 2 пациента, однако они не были включены в общую выборку, т. к. имели диагноз «смешанное заболевание соединительной ткани».

В сформированных группах пациентов были оценены показатели активности заболевания. Уровни активности РА в разных клинических группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Уровни активности РА в разных клинических группах

Варианты РА	DAS28-СРБ*	DAS28-СОЭ*	SDAI*	CDAI*
Классический вариант	4,65; 4,42–4,87	4,54; 4,13–4,96	23,40; 20,78–25,39	23,00; 21,06–25,04
Системный вариант	4,57; 4,21–4,88	4,79; 4,24–5,12	23,600; 19,50–27,13	21,80; 20,07–27,56
Спондилоартрит-подобный вариант	3,78	2,14; 0,88–4,63	14,34	13,65
* — результаты представлены как медиана; 95 % ДИ для медианы.				

Активность заболевания, оцениваемая по индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и SDAI, в группе классического РА можно охарактеризовать как умеренную, в то же время по индексу CDAI наблюдается высокая активность РА. Анализируя значения индексов активности в данной группе можно сделать вывод, что умеренная активность РА в среднем по группе по индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и SDAI обусловлена в большей степени низкими лабораторными показателями, чем общим состоянием пациентов и суставным синдромом.

Активность заболевания в группе системного РА также у большинства пациентов была умеренной степени выраженности. Однако здесь не наблюдалось отличий между индексами, что может свидетельствовать о синхронном изменении суставного синдрома и лабораторных показателей при этом варианте заболевания.

Уровни индексов активности РА были значимо выше при классическом и системном варианте РА по сравнению с СпА-подобным вариантом. По нашему мнению, это может быть обусловлено как менее выраженным суставным синдромом с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей, так и более низкими уровнями СОЭ и СРБ при этом СпА-подобном варианте заболевания.

Заключение. К настоящему моменту очевидна необходимость систематизации клинических и иммунологических проявлений РА для создания персонализированного подхода к выбору безопасного и наиболее эффективного метода лечения, разработке рекомендаций по персонализированному лечению пациентов с учетом клинико-иммунологических вариантов заболевания. Это позволит снизить расходы на неэффективные лекарственные средства, сократить сроки нетрудоспособности и госпитализации, обеспечить эффективный контроль состояния пациентов, в конечном итоге сократить все виды расходов, связанные с данной патологией.

В результате выполнения исследования проведено клиническое обследование пациентов с РА, выделены клинические варианты заболеваний. Полученные данные в дальнейшем будут сопоставлены с лабораторно-инструментальными проявлениями РА, что позволит разработать подходы к персонализированной диагностике и лечению РА, что усовершенствует работу врача-ревматолога и тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

Выводы:

1. РА характеризуется разнообразием клинических проявлений, исходя из которых могут быть выделены отдельные клинические варианты заболевания.

2. Разработана рабочая классификация клинических вариантов РА на основании таких признаков, как возраст дебюта и длительность заболевания, этиологически значимая коморбидная патология, клиническая картина болезни.

3. Активность РА различна в зависимости от клинического варианта заболевания, что необходимо учитывать при определении тактики лечения конкретного пациента.

Литература

1. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита : инструкция по применению № 093-1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016 / Е. В. Кундер [и др.]; разработ. БелМАПО. — Минск : БелМАПО, 2016. — 16 с.

2. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M. L. Prevoo [et al.] // *Arthr. Rheum.* — 1995. — Vol. 38, № 1. — P. 44–48.

3. Aletaha, D. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis / D. Aletaha, J. Smolen // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 23, suppl. 39. — P.S100–S108.

4. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology Recommendations for use in clinical practice / J. Anderson [et al.] // *Arthr. Care Res. (Hoboken).* — 2012. — Vol. 64. — P. 640–647.

5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 3. — P. 492–509.

CLINICAL HETEROGENEITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Volkava M. V., Kundzer E. V.

State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

Clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) are characterized by considerable diversity, which may underlie the heterogeneous response to the therapy. The purpose of this study was to develop individual clinical variants of rheumatoid arthritis, occurring in patients with RA living in Belarus. To achieve this goal we have used clinical, laboratory, instrumental, and statistical methods. As a result of work carried out a detailed clinical examination of 443 patients with RA. On the basis of clinical findings clinical variants of RA were isolated taking into account such characteristics as the age of the onset and duration of disease, etiologically-significant comorbid pathology, the clinical picture of the disease. The activity of RA varies in individual variants of RA that should be considered when managing patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, clinical variants.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Митьковская Н. П.¹, Пинчук А. Ф.¹, Статкевич Т. В.¹, Бойчук Л. А.^{1, 2}, Ладыгина Н. А.²

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

²*Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье изучены клинические исходы в течение первого года после острого крупноочагового инфаркта миокарда (далее — ИМ) и приводятся данные о состоянии сердечно-сосудистой системы пациентов с постинфарктным кардиосклерозом с учетом психологического статуса.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, повторный инфаркт миокарда, тип личности «Д», тревожно-депрессивные нарушения.

Введение. Первичный и повторный ИМ являются наиболее частыми причинами смерти пациентов с ишемической болезнью сердца [1, 2, 4]. Современное развитие кардиологии с применением фармакоинтервенционных технологий позволило в значительной степени повлиять на исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда. Между тем, в отдаленном периоде пациенты, перенесшие ИМ, характеризуются высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов [2, 5]. В последнее десятилетие большое внимание отводится проблеме коморбидности кардиоваскулярной патологии и аффективных расстройств [3]. Около 60 % пациентов в постинфарктном периоде характеризуются развитием тревожно-депрессивных расстройств, наличие которых оказывает значимое влияние на качество жизни, течение заболевания, а также частоту повторных неблагоприятных событий [2, 4]. Среди психологиче-

ских факторов кардиоваскулярного риска большое внимание отводится личностному компоненту пациентов [3]. Накопленные в литературе данные свидетельствуют о негативном влиянии типа личности Д на течение заболевания и прогноз у пациентов с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. инфарктом миокарда, что свидетельствует о целесообразности изучения характерологических особенностей личности пациентов, перенесших ИМ, и учета их при стратификации кардиоваскулярного риска с целью предотвращения повторных неблагоприятных событий [2, 3].

Цель работы — изучение клинических исходов пациентов с постинфарктным кардиосклерозом с учетом психологического статуса на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Материалы и методы. Обследовано 318 пациентов на 28–35-й день после первого крупноочагового ИМ с последующим наблюдением в течение 12 мес. В зависимости от исходов заболевания сформированы следующие группы: 1) пациенты с повторным ИМ (n = 56); 2) пациенты со смертельным исходом (n = 21) и 3) пациенты без повторного ИМ (n = 241).

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Изучение психологического статуса выполнялось с помощью анкетирования (шкала Цунга для выявления депрессии, шкала Спилбергера для выявления тревожности и шкала DS-14 для определения принадлежности пациентов к типу личности «Д»). Обработка полученных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных проводилась с использованием статистических пакетов MS Excel, Statistica 10.0. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, медикаментозной терапии и распространенности основных традиционных факторов кардиоваскулярного риска.

Результаты и их обсуждение. В течение года наблюдения повторный ИМ в изучаемой когорте пациентов развился у 17,6 % (n = 56). Из них у 41 % (n = 23) пациентов повторный ИМ развился в период с 28-го дня до 3 мес. наблюдения, у 30,4 % (n = 17) пациентов — в период с 3 до 6 мес. и у 28,6 % (n = 16) пациентов — в период с 6 до 12 мес. постинфарктного периода (рисунок 1).

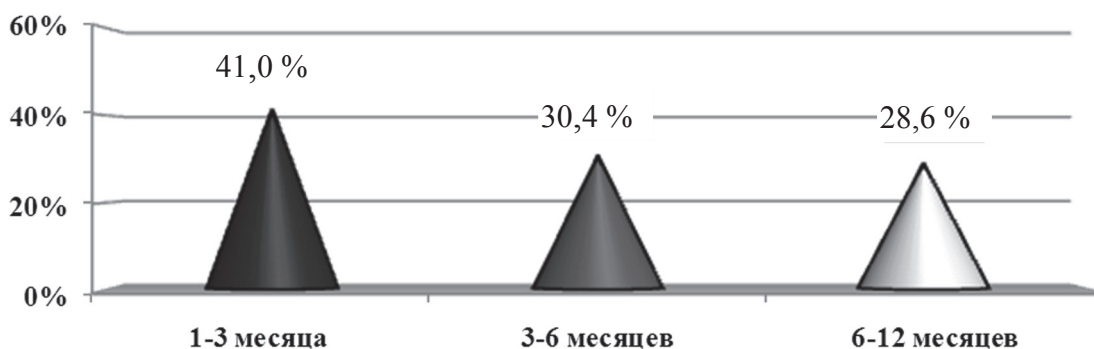


Рисунок 1. — Распределение пациентов в зависимости от времени возникновения повторного ИМ

Доля умерших пациентов от сердечно-сосудистых причин в течение 12 мес. составила 6,6 % (n = 21). В период с 28-го дня до 3 мес. постинфарктного периода умерло 9,5 % (n = 2) пациентов от общего числа умерших лиц, с 3 до 6 мес. — 33,3 % (n = 7) пациентов и в период с 6 до 12 мес. — 57,2 % (n = 12) пациентов (рисунок 2).

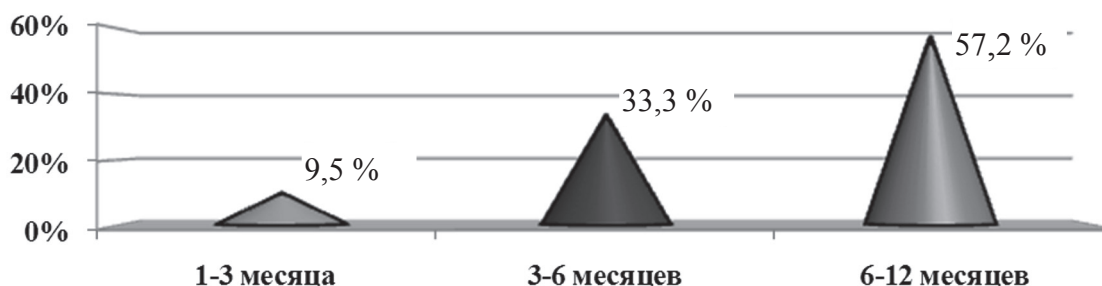


Рисунок 2. — Распределение пациентов в зависимости от времени возникновения смертельного исхода

Удельный вес лиц с эпизодами нестабильной стенокардии в течение года наблюдения был выше в группах пациентов с повторным ИМ и смертельным исходом в сравнении с результатами в группе пациентов без повторного ИМ — 25 (n = 14) и 28,6 % (n = 6) против 7,5 % (n = 18), $\chi^2 = 14,5$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 10,3$; $p < 0,05$ соответственно (рисунок 3).

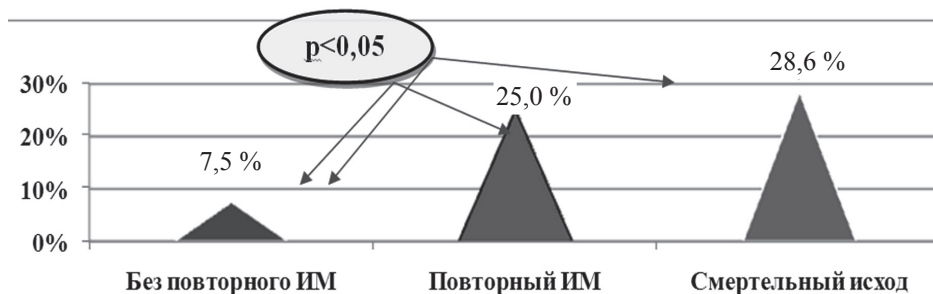


Рисунок 3. — Удельный вес пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и эпизодами нестабильной стенокардии в течение года

По результатам анкетирования установлено, что доля пациентов с различной степенью выраженности депрессивных проявлений в группе с повторным ИМ составила 35,7 % (n = 20), в группе со смертельным исходом — 42,9 % (n = 9), что превышало аналогичный показатель в группе без повторного ИМ — 15,3 % (n = 37), $\chi^2 = 24,2$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 18,3$; $p < 0,001$ соответственно. Средние значения реактивной тревожности в группах пациентов с повторным ИМ и смертельным исходом составили — 28,5 (22,0–36,5) и 29,0 (26,0–34,0) баллов, что превышало аналогичные значения в группе пациентов без повторного ИМ — 24,0 (23,0–27,0) балла, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно. Изучение личностной тревожности в исследуемых группах также продемонстрировало наличие более высоких средних значений у пациентов с повторным ИМ и смертельным исходом в сравнении с результатами, полученными у пациентов без повторного ИМ — 32,0 (23,5–39,0) и 33,0 (30,0–38,0) балла против 25,0 (23,0–34,0) $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно.

Доля пациентов с типом личности Д была выше в группах пациентов с развившимся неблагоприятным исходом (повторный ИМ, смертельный исход) и составила — 44,6 (n = 25) и 47,6 % (n = 10) против 24,9 % (n = 60) в группе пациентов без повторного ИМ, $\chi^2 = 8,7$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,1$; $p < 0,05$ соответственно (рисунок 4).

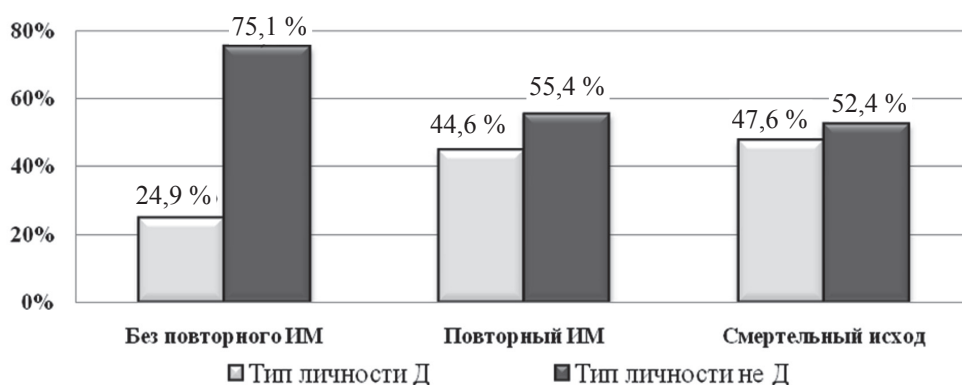


Рисунок 4. — Распределение пациентов в группах в зависимости от принадлежности к типу личности «Д»

По данным эхокардиографии установлено, что в группах пациентов с повторным ИМ и смертельным исходом средние значения линейных и объемных показателей камер сердца значительно превосходили аналогичные значения в группе пациентов без повторного ИМ по следующим показателям. Показатели фракции выброса миокарда левого желудочка в группах с повторным ИМ и смертельным исходом были значительно выше в сравнении с показателями, полученными в группе без повторного ИМ — $56,9 \pm 4,62$ и $56,5 \pm 5,45$ против $58,41 \pm 3,66$ %, ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Анализ результатов липидограммы продемонстрировал статистически значимые межгрупповые различия по следующим показателям: общий холестерол (далее — ОХ), холестерол липопротеинов низкой плотности (далее — ХС ЛПНП), индекс атерогенности (далее — ИА), триглицериды (далее — ТГ) (таблица).

Таблица — Показатели липидограммы в исследуемых группах

Показатель	Без повторного ИМ, n = 241	Повторный ИМ, n = 56	Смертельный исход, n = 21
ОХ, ммоль/л	4,7 (4,3–5,4)	5,6 (5,2–6,25)*	5,3 (5,2–5,7)*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8 (0,67–1,1)	0,9 (0,75–1,12)	0,86 (0,78–1,1)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,14 (2,53–3,26)	3,44 (2,79–3,87)**	2,89 (2,56–3,2)
ИА, абс.	3,7 (3,3–4,4)	4,6 (4,2–5,25)*	4,3 (3,7–4,7)*
ТГ, ммоль/л	1,72±0,3	2,11±0,41*	2,15±0,49*
* — достоверность различия показателей при сравнении с группой без повторного ИМ, p<0,05; ** — достоверность различия показателей при сравнении с группами без повторного ИМ и смертельным исходом, p<0,05.			

Заключение. В результате исследования установлено, что удельный вес лиц с повторным инфарктом миокарда среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в течение первого года составил 17,6 %, со смертельным исходом от сердечно-сосудистых причин — 6,6 %. В группах с повторным инфарктом миокарда либо смертельным исходом установлено более частое развитие эпизодов нестабильной стенокардии в течение первого года на фоне более высоких показателей депрессивных проявлений (35,7 и 42,9 % против 15,3 %, $\chi^2 = 12,1$, p<0,001; $\chi^2 = 11,2$, p<0,001 соответственно), реактивной и личностной тревожности, большего удельного веса лиц с типом личности Д (44,6 и 47,6 % против 24,9 %, $\chi^2 = 8,7$, p<0,05; $\chi^2 = 5,1$, p<0,05 соответственно).

Литература

1. Карпов, Ю. А. Принципы ведения больных после инфаркта миокарда: профилактика осложнений с первых часов заболевания / Ю. А. Карпов // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 5. — С. 765–774.
2. Течение и исходы постинфарктного кардиосклероза у пациентов с различным психологическим статусом / Н. П. Митьковская [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2016. — № 3. — С. 390–397.
3. Grande, G. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis / G. Grande, M. Romppel, J. Barth // Ann. Behav. Med. — 2012. — Vol. 43, № 3. — P. 299–310.
4. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction / D. Nakatani [et al.] // Circulation. — 2013. — Vol. 77, № 2. — P. 439–446.
5. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers / R. Reibis [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2015. — Vol. 31, № 2. — P. 211–219.

CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS WITH ACCOUNT OF PSYCHOLOGICAL STATUS

Mitkovskaya N. P.¹, Pinchuk A. F.¹, Statkevich T. V.¹, Boychuk L. A.^{1,2}, Ladygina N. A.²

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Healthcare Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The article presents data on clinical outcomes after acute myocardial infarction and the state of the cardiovascular system of patients with postinfarction cardiosclerosis taking into account the psychological status.

Keywords: postinfarction cardiosclerosis, myocardial re-infarction, type D personality, anxiety-depressive disorders.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ КАРИЕСА ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Бутвиловский А. В., Володкевич А. Л., Володкевич Д. Л.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью исследования было определение эффективности приостановления кариеса при использовании различных методов стоматологического лечения у детей, имеющих рейтинг 1 и 2 по шкале Фрэнкла, а также оценить их адаптацию к стоматологическому обследованию и лечению.

Различные методы лечения были предложены 27 детям, разделенным на 4 группы. Через 1 год после начала наблюдения их матери были проанкетированы на предмет выполнения врачебных рекомендаций и субъективной оценки адаптации ребенка к стоматологическим манипуляциям. Также было оцене-

но значение рейтинга по Фрэнклу для каждого ребенка. Результаты анкетирования матерей, а также объективная оценка тревожности ребенка при контрольном посещении врача-стоматолога с помощью поведенческой шкалы Фрэнкла показали, что 100 % детей успешно адаптировались к стоматологическому обследованию и лечению. Определены самые трудновыполнимые на дому врачебные рекомендации, различные методы приостановления кариеса на данном этапе зарекомендовали себя одинаково хорошо.

Введение. В настоящее время в Республике Беларусь достаточно высока доля детей, имеющих негативное отношение к стоматологическому обследованию и лечению. Из-за такого отношения у таких детей, как правило, отмечается значительное количество зубных отложений, высокая распространенность и интенсивность кариеса с большим числом нелеченных кариозных зубов [1, 2].

Цель работы — определение эффективности приостановления кариеса при использовании различных методов стоматологического лечения у детей, имеющих рейтинг 1 и 2 по шкале Фрэнкла, а также оценка их адаптации к стоматологическому обследованию и лечению.

Материалы и методы. Поведенческая шкала Фрэнкла (объективная оценка тревожности) используется в исследованиях поведения детей на стоматологическом приеме и делит поведение ребенка на четыре категории (Фрэнкл и соавт, 1962) [3]:

1. Абсолютно негативное «F--». Ребенок отказывается от лечения. Плачет, полон страха.
2. Негативное «F-». Ребенок с неохотой принимает лечение, имеются некоторые признаки негативизма, но не столь явно выраженные.
3. Позитивное «F+». Ребенок принимает лечение, но с настороженностью. Он выполняет требования врача.
4. Абсолютно позитивное «F++». Хороший контакт с врачом, ребенок проявляет интерес к проводимым процедурам, смеется, радуется.

Было проведено стоматологическое обследование и лечение 205 детей в возрасте от 1 до 6 лет, имеющих негативное отношение к лечению у врача-стоматолога на базе 15 и 17-й городских детских поликлиник г. Минска, а также на базе детских садов Стародорожского района Минской области.

У каждого ребенка до лечения для определения интенсивности кариеса зубов и их поверхностей использовались индексы КПУз и КПУп (ВОЗ, 1962).

Дети были разделены на 4 группы, для которых были предложены различные варианты лечения: метод офисной фторпрофилактики, метод импрегнации твердых тканей зубов серебром, метод импрегнации твердых тканей зубов производными серебра, бондинга дентина.

По поводу выполнения врачебных рекомендаций на дому и субъективной оценки адаптации ребенка к стоматологическим манипуляциям было проанкетировано 27 матерей, дети которых наблюдаются 1 год и более, и они вошли в настоящее исследование.

Результаты и их обсуждение. Медианное значение оценок по всем вопросам адаптации равняется 10 (наивысшая оценка — 10), что говорит об успешной адаптации детей к врачу-стоматологу по мнению матерей (таблица 1).

Таблица 1. — Результаты анкетирования матерей по поводу адаптации детей к стоматологическим манипуляциям

Критерии	Медиана (1 и 3 квартили)
Спокойствие ребенка при обследовании и лечении	10 (9, 10)
Отношение к предстоящим стоматологическим манипуляциям	10 (9, 10)
Скорость успокоения ребенка после посещения врача-стоматолога	10 (10, 10)
Легкость уговорить ребенка посетить врача-стоматолога	10 (9,5, 10)
Состояние здоровья полости рта	10 (9, 10)

Среднее значение рейтинга по шкале Фрэнкла по группе до начала наблюдения составляло 1,93, а спустя год — 3,07. Полученные данные совпадают с результатами анкетирования матерей и свидетельствуют об успешной адаптации детей к визитам к врачу-стоматологу и изменению поведения на позитивное при стоматологических манипуляциях (рисунок 1).

Прирост индекса КПУп составил от 0 до 2 и находился в слабой обратной линейной корреляции от процента выполнения врачебных рекомендаций на дому. Коэффициент корреляции равен -0,33 (рисунок 2).

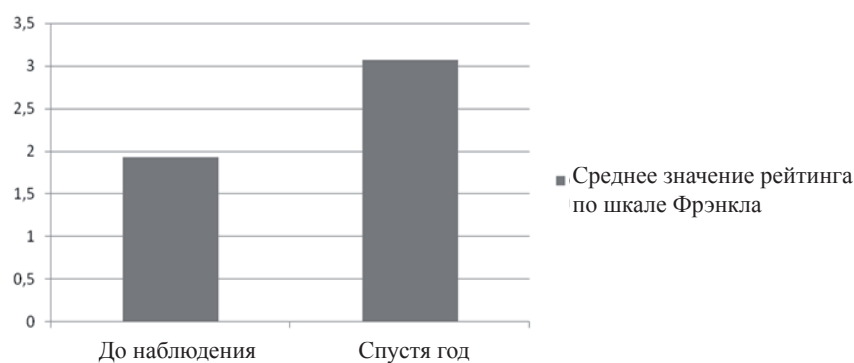


Рисунок 1. — Среднее значение рейтинга по шкале Фрэнкла по группе

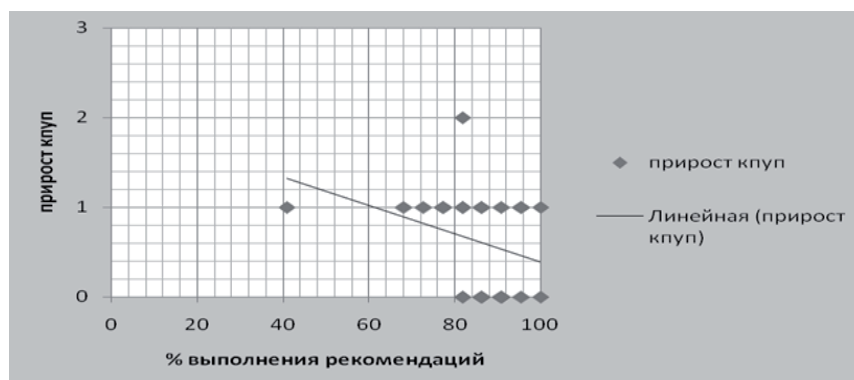


Рисунок 2. — Значение прироста кпуп в зависимости от процента выполнения врачебных рекомендаций

Анкетирование также помогло установить наиболее трудновыполнимые врачебные рекомендации, данные с целью приостановления кариеса. Ими оказались запрет слюнных контактов и коррекция рациона перекусов в сторону меньшего содержания рафинированных углеводов (таблица 2).

Таблица 2. — Процент выполнения врачебных рекомендаций по группе

Рекомендация	Да (регулярно, всегда), %	Да (нерегулярно, иногда), %	Нет, %
Запрет слюнных контактов	29,6	55,6	14,8
Отказ от ночных кормлений	81,5	11,1	7,4
Разрешенные перекусы: сыр, орехи, мясо, сало	55,6	25,9	18,5
Гигиена полости рта			
Чистка зубов не реже 2 раз в день: утром после еды, вечером перед сном	81,5	18,5	0,0
Очищение жевательной->наружной->внутренней поверхностей зубов	70,4	29,6	0,0
Замена мягкой зубной щетки по мере износа (при наклоне щетинок)	100,0	0,0	0,0
Зубная паста: утром ROCS 0–3, горошина, вечером ROCS 4–7, следы	92,6	7,4	0,0
Первые две недели (с повтором через 3 мес.)			
Хлоргексидин 0,05 % 2 раза в день после чистки на ватном тампоне	77,8	18,5	3,7
ГС-мусс 2 раза в день после хлоргексидина, горошина	88,9	7,4	3,7
Последующие недели			
Бетадин (раствор) 2 раза в неделю после чистки на ватном тампоне	63,0	29,6	7,4
ГС-мусс 2 раза в неделю после Бетадина, горошина	74,1	22,2	3,7

В представленной группе наибольшую долю составили дети, у которых приостановление проводилось путем активной фторпрофилактики и бондинга дентина (10 и 12 детей соответственно). Средние значения прироста КПУп по подгруппам статистически значимых различий не выявили (0,5 и 0,5 соответственно), что говорит об эффективности обеих методик для устранения психологического компонента, препятствующего лечению, и непосредственно для приостановления кариеса.

Заключение. Результаты анкетирования матерей, а также объективная оценка тревожности ребенка при контрольном посещении врача-стоматолога с помощью поведенческой шкалы Фрэнкла установила, что 100 % детей успешно адаптировались к стоматологическому обследованию и лечению. Необходимо отметить, что анализ степени выполнения врачебных рекомендаций в сопоставлении с приростом индекса КПУп демонстрирует слабую обратную линейную корреляцию (коэффициент корреляции равен -0,33), что говорит о существовании зависимости между этими компонентами, а также о необходимости дальнейших исследований с большей выборкой. Наиболее трудновыполнимыми врачебными рекомендациями оказались запрет слюнных контактов с ребенком и желательный рацион перекусов с минимальным содержанием рафинированных углеводов. В то же время все матери заявили о готовности заменить зубную щетку ребенка при первых признаках износа.

Методы активной фторпрофилактики и бондинга дентина показали одинаковую эффективность приостановления кариеса в исследуемой группе.

Литература

1. Терехова, Т. Н. Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний / Т. Н. Терехова, Е. И. Мельникова // Сб. трудов II Рос. регион. конгр. Междунар. ассоц. детской стоматологии IAPD, Москва, 29–30 сент. – 1 окт. 2014 г. / под общ. ред. Л. П. Кисельниковой, Л. Н. Дроботько. — М. : Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А. И. Евдокимова, 2014. — С. 159–160.
2. Терехова, Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие. — Минск : Беларусь, 2004. — 256 с.
3. Klingberg, G. Dental anxiety and behaviour management problems in paediatric dentistry: A review of background factors and diagnostics / G. Klingberg // Eur. Arch. Paediatr. Dent. — 2007. — Vol. 8, № 4. — P. 11–15.

CLINICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT METHODS OF SUSPENSION OF CARIES OF TEMPORAL TEETH

Butvilovsky A. V., Valadkevich A. L., Valadkevich D. L.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

27 children were divided into 4 groups, for which various methods of treatment were offered. One year after the beginning of the observations, their mothers were surveyed for the implementation of medical recommendations and subjective assessments of the child's adaptation to dental manipulations. The value of the Frankl rating for each child was also evaluated. All children successfully adapted to the dental examination and treatment, prescribed the most difficult to do at home medical recommendations, various methods of prevention of caries at this stage proved to be equally good.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕАНГИОМАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Терещенко М. А., Артюшкевич А. С.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье отражен инновационный метод лечения доброкачественных сосудистых опухолей при помощи β -блокаторов. Обследовано и проведено лечение 23 пациентов в возрасте от 2 до 18 мес. с диагнозом «инфантильная гемангиома, различных локализаций». Представлены результаты исследования и даны рекомендации по использованию данной методики.

Ключевые слова: гемангиома, пропранолол, методы лечения.

Введение. В современной науке существует несколько определений инфантильных гемангиом (далее — ИГ): группа сосудистых новообразований — доброкачественных опухолей, состоящих из сосудистой ткани, сосудистые родимые пятна и пороки развития сосудов (Bruckner A. L., Frieden I. J, 2003). В 2010 г. В. В. Рогинский после ряда исследований выдвинул новое определение инфантильных гемангиом, выделив их в сосудистые гиперплазии. Сосудистая гиперплазия — опухолеподобное сосудистое образование, возникающее в результате внутриутробной тканевой гипоксии или другого эмбрионального нарушения. Этиологическими факторами образования гемангиом являются гипоксия тканей плода, не-

доношенность ребенка, употребление некоторых лекарственных средств во время беременности, а также генетический фактор. Для диагностики ИГ могут быть использованы такие методы, как визуальное обследование, ультразвуковая диагностика, ангиография, гистологическое исследование, МРТ, КТ, диагностическая пункция образования и анализ крови. К клиническим признакам сосудистых гиперплазий относятся: четкая стадийность развития, быстрый рост в раннем младенческом возрасте и медленная самопроизвольная инволюция. По глубине распространения в тканях выделяют 3 типа гиперплазий [1]. При 1-м типе поражена только покровная ткань, при 2-м поражаются глубокие ткани, 3-й тип является смешанным. По распространенности выделяют гемангиомы, поражающие одну, две или две и более области. К опасным зонам локализации сосудистых гиперплазий относят нижнюю треть лица и переднюю поверхность шеи, периорбитальную область, нос, ушные раковины, околоушно-жевательную область [2]. Перед выбором метода лечения следует определить:

1. Диагноз.
2. Локализацию образования.
3. Глубину распространения образования.
4. Скорость роста образования.
5. Возраст ребенка.

К методам лечения ИГ относятся криодеструкция, склеротерапия, хирургическое иссечение, электродеструкция, гормональная, лучевая, а также медикаментозная терапия препаратом пропранолол. Выбор метода лечения зависит от скорости роста образования, типа и распространенности поражения. При медленном росте гиперплазий с поражением одной области, 1, 2 и 3-м типом методом выбора является динамическое наблюдение. При поражении двух и более областей методом выбора является медикаментозная терапия препаратом пропранолол. При быстрорастущих образованиях с поражением одной области при формах 1-го типа методом выбора является медикаментозная терапия препаратом пропранолол, при формах 2 и 3-го типов — склеротерапия. При быстрорастущих образованиях с поражением двух и более областей медикаментозная терапия также является терапией выбора. Хотелось бы отметить, что в большинстве случаев лечения сосудистых гиперплазий медикаментозная терапия пропранололом является терапией выбора, особенно при лечении образований, характеризующихся интенсивным ростом и распространенностью в две и более области.

Пропранолол — это неселективный бетаблокатор с антиангиальным гипотензивным и антиаритмическим действиями. При его применении отмечается следующий механизм инволюции гемангиом: сужение сосудов образования, снижение роста образования и запуск ускоренной инволюции. Выделяют ранний и отдаленный эффекты пропранолола. К раннему относится просветление поверхности гемангиомы. Отдаленным эффектом является включение механизмов гибели клеток и регрессии образования [3, 4].

Цель работы — изучение эффективности пропранолола при лечении гемангиом челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 23 ребенка в возрасте 1–12 мес. с гемангиомами различных локализаций. Критерии начала лечения были следующие:

- наличие сосудистой гиперплазии (ИГ), требующей лечения;
- возраст от 2 недель до 18 мес.;
- масса тела более 2500 г;
- информированное согласие родителей.

При лечении нами был применен препарат в дозировке, соответствующей рекомендациям европейского и американского патентов [5].

Терапия пропранололом не должна назначаться без общеклинического (анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) и кардиологического обследования (ЭКГ, измерение АД, УЗИ сердца и консультации врача-кардиолога для терапии В-блокаторами). Первый этап лечения, включающий предварительное обследование и подбор дозы препарата, проводили в условиях стационара. Ежедневно контролировали показатели АД, ЧСС. После подбора терапии перед выпиской (5–7-е сут после начала лечения) из стационара каждому ребенку проводили контрольное доплеро-эхокардиографическое исследование (далее — ДЭхоКГ) с оценкой сократительной способности миокарда, а также биохимический анализ крови. Второй этап лечения осуществляли в домашних условиях. После выписки контроль состояния детей осуществляли ежемесячно (показатели ЧСС, АД, ЭКГ, ДЭхоКГ). По мере прибавки в массе тела производили пересчет дозы препарата. Третий этап лечения — отмена препарата. Для этой процедуры дети госпитализировались повторно. Отмена терапии осуществлялась постепенно в течение 2–3 недель путем снижения разовой дозы препарата. Вновь контролировали показатели гемограммы, биохимические параметры, ЭКГ, АД. В условиях стационара детской челюстно-лицевой хирургии УЗ «МОДКБ» на протяжении 5 лет (2012–2017 гг.) пролечено 23 ребенка (13 (56,5 %) девочек и 10 (43,5 %) мальчиков) с диа-

гнозом «инфантильная гемангиома различной локализации». Возраст пациентов составил от 1 до 12 мес. (в среднем 8,4 мес.). Период наблюдения после окончания лечения составил от 6 до 25 мес.

Показаниями к системному применению пропранолола были гемангиомы больших размеров в области шеи, околоушно-жевательной области, области уха, осложненные изъязвлением, кровотечением, выраженным болевым синдромом ($n = 3$ (13,0 %)), быстро растущие ИГ в области нижней губы ($n = 7$ (30,4 %)), верхней губы ($n = 2$ (8,7 %)), ИГ щечной и приорбитальной областей ($n = 4$ (17,4 %)), околоушно-жевательной области ($n = 7$ (30,4 %)).

Для обследования пациентов использовались методы: сбор анамнеза, жалобы, физикальные методы, УЗИ, МРТ. Проводился клинический осмотр каждого пациента после выяснения анамнеза о развитии патологического образования и протекании беременности. УЗИ и УЗИ в режиме цветного доплеровского сканирования проводилось всем пациентам на этапе первичной диагностики для уточнения прогноза, определения объема и глубины поражения и его гемодинамической характеристики. Средняя скорость кровотока составляла 10–20 см/с, что является показанием к использованию консервативных методов лечения. В случаях глубокой локализации образования проводилась МРТ.

Результаты и их обсуждение. Результаты применения пропранолола при лечении ИГ в МОДКБ на протяжении 5 лет (2012–2017 гг.) свидетельствуют об очевидной эффективности этого препарата, проявляющейся не только в приостановке роста, но и сокращении размеров образования. При ультразвуковом исследовании гемангиомы с доплеровским картированием в динамике выявлено запустевание питающего сосуда гемангиомы. У детей с гемангиомами одной области наблюдалась полная инволюция образования. При ультразвуковой диагностике после медикаментозного лечения следов патологических изменений тканей не наблюдалось. Рецидив наблюдался у одного ребенка в виде мелкого капиллярного рисунка в области образования. У детей с гемангиомами двух и более областей в 75 % случаев наблюдалось сохранение мелкой капиллярной сосудистой сетки бледно-розового цвета, которая поддавалась коррективной лазеротерапии. Рецидивов в данной группе пациентов не выявлено.

Заключение. Положительные особенности терапии препаратом пропранолол:

- значительное сокращение сроков естественного течения ИГ;
- возможность отмены препарата;
- меньшая длительность лечения;
- рецидивы редки и поддаются повторному лечению;
- разнонаправленный механизм действия препарата.

Литература

1. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей / Е. В. Кожевников [и др.] // *Детская хирургия*. — 2009. — № 6. — С. 31–34.
2. Новый взгляд на лечение инфантильных гемангиом (сосудистых гиперплазий) / Н. П. Котлукова [и др.] // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 60–64.
3. Шафранов, В. Спонтанный регресс гемангиом у детей / В. Шафранов, А. Буторина // *Врач*. — 1997. — № 4. — С. 16–17.
4. Cremer, H. Hamangiome (Vaskulare Tumoren) / H. Cremer // In : *Neurologische Therapie im Kindesalter* / Ed. by R. Korinthenberg, Ch. P. Panteliadis, Ch. Hagel. — München, 2009. — P. 253–261.
5. Lawley, L. P. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: Risks and recommendations / L. P. Lawley, E. Siegfried, J. L. Todd // *Pediatr. Dermatol.* — 2009. — Vol. 26, № 5. — P. 610–614.

INFANTILE HEMANGIOMAS OF THE MAXILLOFACIAL REGION TREATMENT

Tereshchenko M. A., Artjushkevich A. S.

State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

Purpose of the study. Studying the effectiveness of propranolol in the treatment of hemangioma of the maxillofacial region.

Objects and methods of research. In the hospital of Children's Maxillofacial Surgery UZ "MODKB" for five years (2012–2017). 23 children (13 (56 %) boys and 10 (44 %) girls) diagnosed with infantile hemangiomas of various localization. Age of patients ranged from 1 to 12 months (mean 8.4 months).

Conclusions: The results of the use of propranolol in the treatment of infantile hemangioma for five years (2012–2017) show an apparent effectiveness of this drug in not only the suspension of growth, but also the reduction of size.

During the ultrasound with Doppler mapping of hemangioma in the dynamics of the supply vessel, hollowing of hemangioma was evident.

Keywords: hemangiomas, Propranolol.

МЕХАНИЗМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

Гелда А. П.¹, Голубович В. В.², Шаденко В. Н.¹, Рунец К. Е.¹

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз
Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведено целевое исследование по изучению механизмов психологической защиты у лиц с непсихотическими психическими расстройствами. Показано, что при страдании непсихотическими психическими расстройствами как мужчинами, так и женщинами для преодоления переживаемой психотравмирующей ситуации преимущественно используются неконструктивные формы механизмов психологической защиты, в свою очередь сопряженные с повышенным риском формирования (и обострения) психической дезадаптации. В частности, такими доминирующим формами механизмов психологической защиты у мужчин служат: «вытеснение» (61,7 % случаев по перцентилю P_{>71}), «интеллектуализация» (60,0 %) и «реактивные образования» (56,7 %), а у женщин — «регрессия» (64,3 %), но чаще всего «реактивные образования» (81,7 %).

Ключевые слова: психологическая защита, непсихотические психические расстройства.

Введение. Психическая дезадаптация индивидуума под влиянием социальной фрустрированности или социально-стрессовых воздействий является первопричиной возникновения и формирования непсихотических психических расстройств [1]. В качестве меры предохранения задействованы механизмы психологической защиты, цель которых заключается в снижении эмоциональной напряженности и предотвращении дезорганизации поведения. Механизмы психологической защиты обеспечивают регуляцию, направленность поведения, редуцируют тревогу и эмоциональное поведение [2]. Механизмы психологической защиты по уровню зрелости подразделяются на протективные (вытеснение, отрицание, регрессия, реактивное образование и т. п.), не допускающие поступление в сознание человека конфликтной и травмирующей личностной информации, и дефензивные (рационализация, интеллектуализация, изоляция, идентификация, сублимация, проекция, смещение), допускающие поступление в сознание травмирующей информации с ее извращенной интерпретацией (по форме образа «безболезненного» для индивидуума) [3]. Психика каждого человека использует несколько механизмов психологической защиты, но один из них является доминирующим по преодолению негативных переживаний. Психологическая защита преодоления психотравмирующей стрессовой ситуации может быть успешной или неуспешной, конструктивной или деструктивной. Преимущественными формами реагирования адаптированных индивидуумов (здоровых людей) на стрессовые ситуации являются дефензивные механизмы психологической защиты, а склонных к формированию или страдающих непсихотическими психическими расстройствами — протективные [1, 2, 4, 5]. В то же время проблема недостаточно изучена и сохраняет свою актуальность и научно-практическую значимость.

Цель работы — изучение механизмов психологической защиты в переживаемой кризисной психотравмирующей ситуации у лиц с непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное проспективное в однородных параллельных группах пациентов с непсихотическими психическими расстройствами со стратификационной рандомизацией (мужчины/женщины) исследование при сплошном наборе исследовательских случаев в течение 4-х мес. на базе 2-х отделений ГУ «РНПЦ психического здоровья». Методы исследования: клиничко-патопсихологический (стандартное структурированное клиническое психиатрическое интервью) и экспериментально-психологический для психометрического шкалирования формализованной оценки психопатологических нарушений — опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised) [6], для диагностики доминирующих стратегий психологических защит — опросник «Индекс жизненного стиля» (далее — ИЖС) [3].

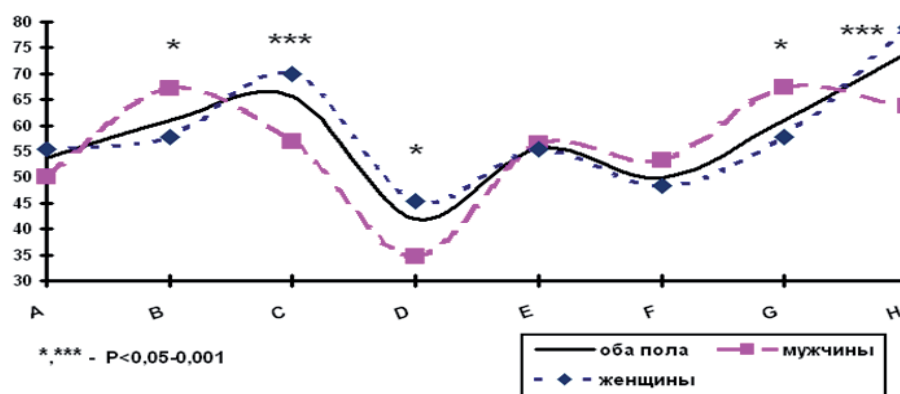
Критерии включения в исследование — добровольное информированное согласие на участие в исследовании в первые 2–3 дня поступления в клинику, возраст старше 16 лет, непсихотического регистра клинический синдромокомплекс, не страдающие зависимостью от психоактивных веществ. Верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика) проводилась в соответствии с Международной классификацией психических и поведенческих расстройств 10-го пересмотра [7]. Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрационного бланка.

Для обработки материалов исследования при выбранном 95 % уровне доверия использовались общепринятые методы параметрической статистики: двухвыборочный t-тест Стьюдента для проверки нулевой гипотезы различия/сходства между средними значениями ($M \pm m$) признака в независимых выборках (программа SPSS).

Выборка исследования составила 168 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (F40–F48): 60/32,3 % лиц мужского пола и 126/67,7 % — женского в среднем возрасте $35,5 \pm 0,81$ года (в мужской выборке — $31,6 \pm 1,32$ и в женской — $37,3 \pm 0,99$ года; $t = 3,447$ и $P < 0,001$). Верифицированные диагнозы на момент обследования пациентов: нозологическая группа адаптационных расстройств (F43.2) — 25,5 %/44,2 % случаев соответственно в мужской и женской выборках пациентов ($t = 2,292$ и $P < 0,05$), тревожные и тревожно-фобические расстройства (F40-F41) — 25,5 %/26,3 %, соматоформные расстройства (F45) — 21,1 %/21,3 %. Иные клинические формы непсихотических психических расстройств были представлены минимально.

Результаты и их обсуждение. Исследование проведено в сопоставлении мужской и женской выборок пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

Усредненный профиль механизмов психологической защиты, оцененный по опроснику ИЖС (рисунок 1), свидетельствует об определенном совпадении гендерных механизмов защиты. В мужской выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами основные формы механизмов психологической защиты в ситуации переживаемого психогенного кризиса относятся к таким содержательным характеристикам защиты, как вытеснение (67 ± 3 перцентилей против антифазы у женщин в 58 ± 2 перцентилей; $t = 2,286$ и $P < 0,05$), интеллектуализация (67 ± 4 перцентилей против антифазы у женщин в 58 ± 3 перцентилей; $t = 2,098$ и $P < 0,05$) и реактивные образования (64 ± 4 перцентилей), а в женской — регрессия (70 ± 2 перцентилей против антифазы у мужчин в 57 ± 3 перцентилей; $t = 3,283$ и $P < 0,001$) и реактивные образования (79 ± 2 перцентилей против антифазы у мужчин в 64 ± 4 перцентилей; $t = 4,133$ и $P < 0,001$).

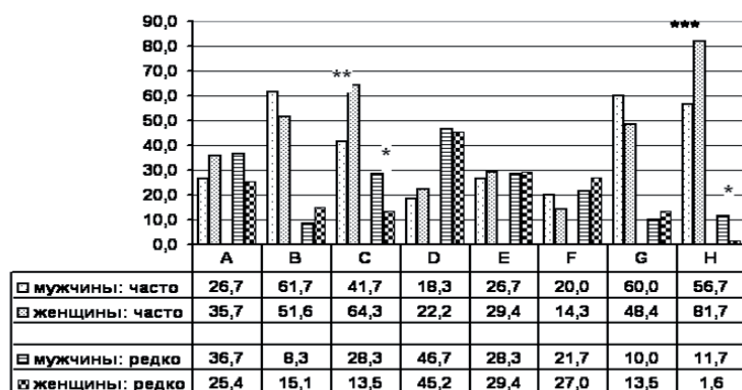


А (отрицание), В (вытеснение), С (регрессия), D (компенсация), Е (проекция), F (замещение), G (интеллектуализация), Н (реактивные образования)

Обследованные	А	В	С	D	Е	F	G	Н
Оба пола	54±2	61±2	66±2	42±2	56±3	50±2	61±2	74±2
Мужчины	50±4	67±3	57±3	35±4	57±4	53±3	67±4	64±3
Женщины	55±3	58±2*	70±2***	45±3*	55±3	48±2	58±3*	79±2***
t =	-1,020	2,286	-3,283	-2,424	0,227	1,402	2,098	-4,133

Рисунок 1. — Усредненный профиль по опроснику ИЖС в выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (в перцентилиях)

Показатели тестирования по шкале перевода сырых баллов по опроснику ИЖС в перцентилих по каждому механизму психологической защиты у респондентов были разделены на 3 условные позиции: часто (проявляются наиболее часто; от 71-го перцентиля и выше, т. е. от 71 % и выше кумуляции частот ответов по опроснику для каждого механизма психологической защиты), иногда (используются реже; от 31 до 70-го перцентиля, т. е. 30–70 % ответов), редко (или вовсе не применяются; до 30-го перцентиля, т. е. менее 30 % ответов). Сопоставление в соответствии с целевыми задачами проведено по показателям, характеризующим по опроснику кумуляцию частот ответов с категориями «часто» и «редко» (рисунок 2).



А-Н - см. рис. 1; *, ***, P<0,05-0,001

Рисунок 2. — Кумуляция частот по позициям перцентилей: часто ($\geq 71\%$), редко ($< 31\%$) по опроснику ИЖС в выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (% от числа случаев)

В мужской выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами наиболее высокие накопленные частоты ответов по перцентилю $P_{>71}$ фиксировались при формах механизмов психологической защиты «вытеснения» (61,7 против 51,6 % у женщин), «интеллектуализации» (60,0 против 48,4 % у женщин) и «реактивных образований» (56,7 против 81,7 %; $t = 3,452$ и $P < 0,001$), а в женской — при формах «регрессии» (64,3 против 41,7 % у мужчин; $t = 2,951$ и $P < 0,01$) и «реактивных образований» (81,7 %). Высокий уровень накопленных частот по перцентилю $P_{>71}$ как в мужской, так и женской выборках пациентов при тех же формах механизмов психологической защиты коррелировал с низким уровнем по перцентилю $P_{<30}$ (соответственно формам механизмов психологической защиты «вытеснения», «интеллектуализации» и «реактивных образований» у мужчин — 8,3; 10,0 и 11,7 % и у женщин соответственно формам «регрессии» и «реактивных образований» — 13,5 и 1,6 %)

С учетом анализа усредненного профиля по опроснику ИЖС (в перцентиле) и кумуляции частот ответов по перцентильям $P_{>71}$ и $P_{<30}$ (в % случаев накопления) в ситуации переживаемого психогенного кризиса мужчины чаще всего применяли такие механизмы психологической защиты, как «вытеснение» (61,7 % случаев по перцентилю $P_{>71}$), «интеллектуализация» (60,0 %) и «реактивные образования» (56,7 %), а женщины — как «регрессия» (64,3 %) и также «реактивные образования» (81,7 %). Подобного рода формы механизмов психологической защиты являются не достаточно адаптивными для преодоления кризисной психотравмирующей ситуации и способными обуславливать повышенный риск формирования/обострения непсихотических психических расстройств.

Заключение. Среди мужчин и женщин с непсихотическими психическими расстройствами доминирующими формами механизмов психологической защиты для преодоления психотравмирующих событий и обстоятельств преимущественно являются протективные, в свою очередь сопряженные с повышенным риском формирования/обострения непсихотической психической дезадаптации. В частности, такими доминирующим формами механизмов психологической защиты у мужчин служат «вытеснение» (61,7 % случаев по перцентилю $P_{>71}$), «интеллектуализация» (60,0 %) и «реактивные образования» (56,7 %), а у женщин — «регрессия» (64,3 %), но чаще всего «реактивные образования» (81,7 %), что следует учитывать при разработке программ психотерапевтической интервенции.

Литература

1. Александровский, Ю. А. Пограничные психические расстройства : рук. для врачей / Ю. А. Александровский. — 2-е изд. — М. : Феникс, 1997. — 571 с.
2. Березин, Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф. Б. Березин. — Л., 1988. — 270 с.
3. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля : пособие для психологов и врачей / под ред. Л. И. Вассермана. — СПб. : Изд-во СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. — 40 с.
4. Таукунова, Л. М. Кросс-культуральные исследования личностных и межличностных конфликтов, копинг-поведения и механизмов психологической защиты у больных неврозами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. М. Таукунова. — СПб., 1995. — 23 с.
5. Топчий, Т. М. Стресс как объект научной рефлексии / М. В. Топчий, Т. М. Чурилова. — Ставрополь : НОУ ВПО СКЦИ, 2009. — 312 с.
6. Тарабрина, Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина. — СПб. : Питер, 2001. — 272 с.
7. Классификация психических и поведенческих расстройств : Клинические описания и указания по диагностике. — 2-е изд. — Киев : Сфера, 2005. — 308 с.

MECHANISMS OF PSYCHOLOGICAL DEFENSE IN NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS

Gelda A. P.¹, Golubovich V. V.², Shadenko A. V.¹, Runes K.E.¹

¹*State Institution “Republican Research and Practice Center of Mental Health”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*The Institute of Advanced Training and Continuing Education of the State Committee of Forensic Expertise of Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

There was conducted a targeted study on mechanisms of psychological defense of persons with non-psychotic mental disorders. The study found that when suffering from non-psychotic mental disorders to overcome psychotraumatic experience both men and women predominantly use non-constructive forms of psychological defense mechanisms, which in turn involve an increased risk of forming (and exacerbation) of mental disadaptation. In particular, there are dominant forms of psychological defense mechanisms for men such as “extrusion” (61.7 % of cases by percentile $P_{>71}$), “intellectualization” (60.0 %) and “reactive formations” (56.7 %); for women such as “regression” (64.3 %), but most often there are “reactive formations” (81.7 %).

Keywords: psychological defense, non-psychotic mental disorders.

МЕХАНИЗМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ СТИМУЛЯЦИИ ПРОТЕОЛИЗА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Гусакова Е. А., Городецкая И. В.

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. В опытах на 240 крысах-самцах массой 220–250 г, получавших, с одной стороны, мерказолил (25 мг/кг 20 дней), с другой, малые дозы L-тироксина (1,5–3 мкг/кг 28 дней), установлено, что йодсодержащие тиреоидные гормоны ограничивают стимуляцию протеолиза (минимизируют повышенные активности трипсиноподобных протеиназ в печени и крови крыс) в условиях острого (плавание животных в стандартной пластиковой клетке в течение 1 ч) и хронического (плавание в указанном режиме в течение 20 дней) стресса. В основе обнаруженного эффекта лежат минимизация нарушения микростроения печени (дистрофических и некротических повреждений гепатоцитов, уменьшения кровенаполнения синусоидных капилляров, нарушения микроциркуляции) и ограничение активации перекисного окисления липидов (накопления диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) в печени и крови. Результаты открывают новый аспект антистрессорного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы — нормализацию функции системы протеиназы/ингибиторы в этих условиях.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, протеолиз, стресс.

Введение. Протеолитические ферменты участвуют в регуляции практически всех функций организма [1]. Однако при стрессе протеиназы из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения и могут вызывать деструкцию и гибель клеток. С другой стороны, известно существенное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (далее — ЙТГ) в антистресс-системе организма, обусловленное их стимулирующим воздействием на активность локальных стресс-лимитирующих систем [2]. Однако механизм стресс-протекторного эффекта ЙТГ, связанный с их влиянием на активность протеолитических ферментов, не установлен. Не до конца исследована и роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в реакциях организма при остром и хроническом действии стресс-факторов.

Цель работы — определение влияния тиреоидного статуса организма на интенсивность протеолитических процессов при остром и хроническом стрессе и раскрытие его механизмов, связанных с воздействием ЙТГ на микроструктуру печени и перекисное окисление липидов.

Материалы и методы. Опыты поставлены на 240 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г. Тиреоидный статус изменяли внутрижелудочным введением в 1 % крахмальном клейстере мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг 20 сут) или введением L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (1,5–3,0 мкг/кг 28 сут). Контрольные животные, также как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали 1 % крахмальным клейстер в течение такого же срока. Острый стресс моделировали по методике «свободного плавания в клетке» (далее — СПК) [3] в течение 1 ч, хронический — СПК по 1 ч в течение 10 дней. Животных забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию ЙТГ в крови — общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций ($T_{3св}$ и $T_{4св}$), тиреотропного гормона (ТТГ) — определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА- T_3 -СТ, РИА- T_4 -СТ, ИРМА-ТТГ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Состояние системы протеолиза определяли по трипсиноподобной активности (далее — ТпА) в печени и крови [4]. Микростроение пече-

ни крыс исследовали с помощью микроскопа Leica DM 2000 с видеопроекционной системой при увеличении $\times 630$. В каждом препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, в 5 полях зрения изучали морфологические изменения гепатоцитов и состояние кровенаполнения синусоидных капилляров. Дистрофические изменения гепатоцитов оценивали следующим образом: 0 — отсутствуют, 1 балл — легкая степень (очаговая дистрофия), 2 балла — умеренная степень (очагово-диффузная дистрофия), 3 балла — тяжелая степень (диффузная гидропическая дистрофия). Интенсивность некротических изменений гепатоцитов измеряли в баллах: 0 — нет, 1 — некроз единичных клеток, 2 — очаговый некроз, 3 — обширный центроглобулярный некроз [5]. Состояние кровенаполнения синусоидных капилляров выражали в баллах: 0 — нет изменений, 1 — слабые изменения (в 1–2 полях зрения), 2 — умеренные изменения (в 3–4 полях зрения), 3 — выраженные изменения (во всех полях зрения) [6]. ПОЛ в печени и крови характеризовали по концентрации некоторых начальных — диеновых конъюгатов (далее — ДК) и одного из конечных — малонового диальдегида (далее — МДА) [7]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрация T_3 в крови интактных крыс составила 1,65 (1,57; 1,69) нмоль/л, T_4 — 67,10 (62,37; 73,59) нмоль/л, $T_{3св}$ — 3,72 (3,58; 4,15) пмоль/л, $T_{4св}$ — 13,87 (13,10; 14,82) пмоль/л, ТТГ — 0,19 (0,17; 0,27) мМЕ/л. ТпА в печени была равна 51,160 (48,894; 55,109) нмоль/ч \times мг белка, в крови 33,693 (21,526; 35,565) нмоль/с \times л. В гистологических препаратах печени крыс интактной группы отмечалось четкое балочно-радиальное строение печеночных долек. Границы клеток выявлялись отчетливо. Ядра гепатоцитов располагались в центре. Состояние кровенаполнения внутридольковых синусоидных капилляров соответствовало норме. Дистрофические изменения гепатоцитов и их некроз не определялись. Строма портальных трактов и паренхима печени были без признаков инфильтрации. В печени концентрация ДК составила 3,254 (3,127; 3,287) нмоль/мг липидов, МДА — 2,376 (2,287; 3,294) нмоль/мг белка, в крови ДК — 0,585 (0,542; 0,609) нмоль/мг липидов, МДА — 0,0537 (0,0521; 0,0563) нмоль/мг белка. Введение 1 % крахмального клейстера не оказало влияния на все изученные нами показатели.

Острый стресс вызвал увеличение концентрации ЙТГ в крови, особенно их свободных фракций: T_3 — на 26 % ($p < 0,01$), T_4 — на 28 % ($p < 0,01$), $T_{3св}$ — на 64 % ($p < 0,01$), $T_{4св}$ — на 54 % ($p < 0,01$). В ответ на повышение сывороточного уровня ЙТГ содержание ТТГ снижалось — на 66 % ($p < 0,01$). Наблюдалась стимуляция протеолиза — ТпА в печени возрастала на 23 % ($p < 0,01$), в крови — на 33 % ($p < 0,01$). У 70 % крыс развивались дистрофические изменения гепатоцитов, которые проявлялись в набухании клеток, сглаживании межклеточных границ. При этом у 60 % животных наблюдалась очаговая (1 балл), у 10 % — очагово-диффузная (2 балла, $p < 0,05$) дистрофия. Также у 60 % животных отмечалось полнокровие синусоидных капилляров (1 балл, $p < 0,05$). Наблюдалась и стимуляция ПОЛ — уровень ДК в печени повышался на 35 % ($p < 0,01$), МДА — на 37 % ($p < 0,01$). В крови концентрация ДК и МДА увеличилась менее существенно — на 27 ($p < 0,01$) и 30 % ($p < 0,01$).

При хроническом стрессе в отличие от острого происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ: T_3 — на 20 % ($p < 0,01$), T_4 — на 24 % ($p < 0,01$), $T_{3св}$ — на 27 % ($p < 0,01$), $T_{4св}$ — на 35 % ($p < 0,01$). В ответ на это концентрация ТТГ возрастала — на 161 % ($p < 0,01$), что указывает на сохранение нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипофиз–щитовидная железа. По сравнению с острым стрессом стимуляция протеолиза была более выражена: ТпА в печени повышалась на 38 % ($p < 0,01$) (на 15 % больше), в крови — на 52 % ($p < 0,01$) (на 19 % больше). Повреждение гистоструктуры печени также было большим: дистрофические изменения гепатоцитов наблюдались у 100 % крыс, их тяжесть составляла 1 балл у 70 % животных и 2 балла у 30 % ($p < 0,001$). Полнокровие синусоидных капилляров регистрировалось у 90 % крыс и имело выраженность 1 балл у 50 % животных и 2 балла — у 40 % ($p < 0,001$). В синусоидных капиллярах отмечались явления застоя крови и сладж-феномен. В отличие от острого стресса у 70 % крыс развивались некротические изменения гепатоцитов, проявляющиеся в исчезновении границ между клетками и лизисе отдельных ядер. При этом у 60 % животных наблюдался некроз единичных клеток (1 балл), у 10 % — очаговый некроз в пределах дольки (2 балла) ($p < 0,01$). Выявлялась и слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (в основном лимфоцитами и макрофагами), которая локализовалась в долке печени, в области портальных трактов и по ходу синусоидных капилляров. Более значительной была и активация ПОЛ: в печени уровень ДК возрастал на 59 % ($p < 0,01$), МДА — на 49 % ($p < 0,01$) (на 24 и 12 % больше), в крови — на 49 ($p < 0,01$) и 42 % ($p < 0,01$) (на 22 и 12 % больше).

Введение мерказолила вызвало уменьшение сывороточного содержания ЙТГ: T_3 — на 22 % ($p < 0,01$), T_4 — на 18 % ($p < 0,01$), $T_{3св}$ — на 31 % ($p < 0,01$), $T_{4св}$ — на 27 % ($p < 0,01$) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ — на 89 % ($p < 0,01$), что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. Наблюдалось некоторое снижение интенсивности протеолиза: ТпА в печени падала на 12 % ($p < 0,05$), в крови — на 24 % ($p < 0,05$). Отмечалось нарушение микрострук-

туры печени: у 80 —% животных выявлялись некротические изменения гепатоцитов в виде разрушения плазмолеммы и кариолизиса, захватывающие единичные клетки (1 балл, $p < 0,01$) и локализующиеся в периферической зоне печеночной дольки. При этом дистрофические изменения гепатоцитов отсутствовали ($p > 0,05$), что, вероятно, объясняется быстрым переходом дистрофии в некроз. У 60 % гипотиреоидных крыс регистрировалось полнокровие синусоидных капилляров (1 балл, $p < 0,05$) с явлениями застоя в них. В дольке печени и по ходу синусоидных капилляров наблюдалась слабо выраженная инфильтрация, преимущественно сегментоядерными нейтрофилами. Содержание продуктов ПОЛ в крови и особенно в печени снижалось: ДК — на 12 ($p < 0,01$) и 14 % ($p < 0,01$), МДА — на 22 ($p < 0,01$) и 26 % ($p < 0,01$) соответственно.

При остром стрессе у крыс, получавших мерказолил, концентрация ЙТГ в крови в отличие от стресса у эутиреоидных животных падала: по отношению к группе «Мерказолил» Т₃ — на 12 % ($p < 0,01$), Т₄ — на 11 % ($p < 0,01$), Т_{3св} — на 14 % ($p < 0,01$), Т_{4св} — на 21 % ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось на 123 %. Это свидетельствует о нарушении функционирования короткой петли обратной связи в гипотизарно-тиреоидной системе. Активация протеолиза была более существенной, чем у эутиреоидных животных: ТпА в печени повышалась на 40 % ($p < 0,01$) (т. е. на 17 % больше), в крови — на 66 % ($p < 0,01$, на 33 % больше). Дистрофические изменения гепатоцитов регистрировались уже у 100 % крыс и характеризовались тяжестью 1 или 2 балла (50:50, $p < 0,001$). Полнокровие синусоидных капилляров с явлениями агрегации эритроцитов отмечалось у 90 % крыс и имело выраженность 1 балл у 50 % и 2 балла у 40 % животных ($p < 0,01$). В отличие от эутиреоидных крыс развивались некротические изменения гепатоцитов — такие же, как в группе «Мерказолил» ($p > 0,05$). Наблюдалась диффузная инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами и макрофагами вдоль портальных трактов и в дольке печени. Интенсификация ПОЛ также была большей: по отношению к группе «Мерказолил» концентрация ДК в печени и крови возросла на 45 ($p < 0,01$) и 50 % ($p < 0,01$) (на 10 и 23 % больше), содержание МДА — на 41 ($p < 0,01$) и 35 % ($p < 0,01$) (на 4 и 5 % больше). Преобладание накопления ДК в печени и крови над таковым МДА указывает на наличие деструктивных процессов в клеточных мембранах и свидетельствует о том, что гипотиреоз провоцирует развитие более выраженного дисбаланса механизмов, поддерживающих свободнорадикальный гомеостаз, при стрессе.

Хронический стресс у крыс, получавших мерказолил, привел к более значительному, чем у эутиреоидных, уменьшению уровня ЙТГ в крови: по отношению к группе «Мерказолил» Т₃ — на 18 % ($p < 0,01$), Т₄ — на 33 % ($p < 0,01$), Т_{3св} — на 19 % ($p < 0,01$), Т_{4св} — на 51 % ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возросло, как это происходило у эутиреоидных животных, а снижалось — на 140 % ($p < 0,01$). Это указывает на развитие существенного дисбаланса в системе гипотиз-щитовидная железа. Стимуляция протеолиза, как и после острого стресса у гипотиреоидных животных, была более значительной, чем у эутиреоидных крыс, перенесших хронический стресс без мерказолила: по сравнению с ее значением в группе «Мерказолил» ТпА в печени повышалась на 68 % ($p < 0,01$) (т. е. на 30 % больше), в крови на 109 % ($p < 0,01$) (на 57 % больше). Изменения микростроения печени также были более существенными: дистрофия гепатоцитов с тяжестью 1 балл наблюдалась у 20 % животных, 2 балла — у 50 % и 3 балла — у 30 % ($p < 0,001$); некроз гепатоцитов — у 100 % животных с тяжестью 1 балл у 50 % крыс и 2 балла также у 50 % животных ($p < 0,05$); полнокровие синусоидных капилляров — у всех крыс с выраженностью 1 балл у 20 %, 2 балла — у 50 % и 3 балла — у 30 % животных ($p < 0,01$). Эндотелиоциты выглядели набухшими, определялся выраженный периваскулярный отек. Регистрировалось расширение перисинусоидальных пространств. В большинстве синусоидных капилляров наблюдались явления застоя и сладжирования. Отмечалась инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами в области портальных трактов и паренхимы печеночной дольки. Стимуляция ПОЛ также была более значительной, чем у эутиреоидных животных: концентрация ДК и МДА в печени возросла на 75 ($p < 0,01$) и 58 % ($p < 0,01$) (т. е. на 16 и 9 % больше), в крови — на 62 ($p < 0,01$) и 49 % ($p < 0,01$) (на 13 и 7 % больше).

Введение животным L-тироксина не привело к изменению уровней ЙТГ и ТТГ в крови, как и остальных изученных нами показателей, что позволило охарактеризовать примененные дозы как малые или близкие к физиологическим.

Острый стресс у крыс, получавших L-тироксин, как и у не получавших указанный препарат, приводил к повышению содержания ЙТГ в крови, но в меньшей степени: по сравнению с группой «L-тироксин» Т₃ — на 16 % ($p < 0,01$), Т₄ — на 19 % ($p < 0,01$), Т_{3св} — на 42 % ($p < 0,01$), Т_{4св} — на 27 % ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала, но также менее существенно по сравнению с животными, стрессированными без L-тироксина — на 51 % ($p < 0,01$). L-тироксин ограничивал интенсификацию протеолиза, вызванную острым стрессом: ТпА в печени повышалась только на 7 % ($p < 0,05$) (т. е. на 16 % меньше), в крови — на 29 % ($p < 0,01$) (на 4 % меньше). Микростроение гепатоцитов не отличалось от такового в группе «Тироксин». У 60 % крыс наблюдалась активация кровотока в синусоидных капиллярах с вы-

раженностью 1 балл ($p < 0,05$). Уровень ДК и МДА в печени увеличивался только на 24 ($p < 0,01$) и 28 % ($p < 0,01$), в крови — на 19 ($p < 0,01$) и 21 % ($p < 0,01$), т. е. менее значительно, чем у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина: в печени на 11 и 9 % меньше, в крови — на 8 и 9 %.

При хроническом стрессе у крыс, получавших L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него: содержание T_3 в крови уменьшалось на 13 % ($p < 0,01$), T_4 — на 16 % ($p < 0,01$), $T_{3св}$ — на 22 % ($p < 0,01$), $T_{4св}$ — на 28 % ($p < 0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ возрастала, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но менее значительно — на 116 % ($p < 0,01$). Как и после острого стресса, L-тироксин минимизировал интенсификацию протеолиза: ТпА в печени и крови увеличивалась лишь на 18 и 41 % ($p < 0,01$) (на 20 и 11 % меньше, чем при стрессе у животных, не получавших L-тироксин). При этом дистрофия гепатоцитов регистрировалась только у 60 % крыс с тяжестью 1 балл ($p < 0,05$); полнокровие синусоидных капилляров наблюдалось также у 60 % животных и характеризовалось выраженностью 1 балл ($p < 0,05$). В отличие от хронического стресса у крыс, не получавших L-тироксин, некротические изменения гепатоцитов не выявлялись, отсутствовали застой крови и сладж-феномен. Наблюдалась и менее выраженная интенсификация ПОЛ: содержание ДК и МДА в печени повышалось лишь на 38 ($p < 0,01$) и 41 % ($p < 0,01$) (т. е. на 21 и 8 % меньше), в крови — на 32 ($p < 0,01$) и 33 % ($p < 0,01$) (на 17 и 9 % меньше). Не было преобладания накопления ДК над таковым МДА, имевшего место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина.

Заключение. Острый стресс, развивающийся на фоне повышенного сывороточного уровня ЙТГ, вызывает умеренную стимуляцию ТпА, несколько более выраженную в крови. Хронический стресс, вызывающий падение сывороточного содержания ЙТГ, приводит к более значительной интенсификации протеолиза в печени и особенно в крови.

Экспериментальный гипотиреоз, определяющий снижение сывороточного уровня ЙТГ как при остром, так и при хроническом стрессе, и нарушающий функционирование короткой петли обратной связи в системе гипофиз–щитовидная железа, провоцирует более существенную по сравнению с таковой после указанных видов стресса у эутиреоидных крыс активацию протеолиза и в печени, и в крови.

Введение L-тироксина в малых дозах лимитирует изменение сывороточного содержания ЙТГ и ТТГ и вместе с тем ограничивает интенсификацию протеолиза в печени и крови при всех изученных нами воздействиях.

Нами установлены следующие механизмы нормализации ЙТГ системы протеиназы/ингибиторы при стрессе: 1) минимизация активации ПОЛ, продукты которого повреждают целостность клеточных мембран, в т. ч. и лизосомальных; 2) нормализующее влияние на микроструктуру и кровообращение в печени.

Литература

1. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. — Киев : Здоров'я, 1988. — 200 с.
2. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. В. Городецкая [и др.] // Рос. физиол. журн. — 2000. — Т. 86, № 1. — С. 62–67.
3. Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т. 128, № 8. — С. 157–160.
4. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лаб. дело. — 1990. — № 2. — С. 10–13.
5. Патоморфологические критерии оценки состояния печени у потенциальных доноров со смертью мозга / Л. В. Шкалова [и др.] // Оригинальные исследования. — 2011. — № 4. — С. 7–13.
6. Морфологическая характеристика экспериментального периодонтита / Л. Н. Дедова [и др.] // Стоматол. журн. — 2005. — № 3. — С. 12–18.
7. Орехович, В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. — М. : Медицина, 1977. — 392 с.

MECHANISMS OF LIMITING OF STIMULATION OF PROTEOLISE BY IODINE-CONTAINING HORMONES IN ACUTE AND CHRONIC STRESS

Gusakova E. A., Gorodetskaya I. V.

Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. In experiments on 240 male rats weighing 220–250 g, who received, on the one hand, mercyzolyl (25 mg/kg 20 days), on the other hand, small doses of L-thyroxine (1.5–3 μ g/kg 28 days), it has been established

that iodine-containing thyroid hormones limit the stimulation of proteolysis (minimize the increase in activity of trypsin-like proteinases in the liver and blood of rats) under acute stress (swimming animals in a standard plastic cage for 1 hour) and chronic stress (swimming rats in this regime for 20 days). This effect is based on minimization of liver microstructure damage (dystrophic and necrotic damages of hepatocytes, reduction of blood filling of sinusoidal capillaries, disturbance of microcirculation) and restriction of activation of lipid peroxidation (accumulation of diene conjugates and malonic dialdehyde) in liver and blood. The results open a new aspect of the antistress effect of iodine-containing thyroid hormones — the normalization of the function of the proteinase / inhibitors system under these conditions.

Keywords: iodine-containing thyroid hormones, proteolysis, stress.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАХОВОГО КАНАЛА ПРИ ГРЫЖАХ II ТИПА

Смотрин С. М.¹, Жук С. А.², Новицкая В. С.¹

¹Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Реферат. Изучены результаты интраоперационной морфометрии пахового канала у 45 пациентов с грыжами II типа по L. Nyhus. Согласно возрастной классификации ВОЗ 15 пациентов были отнесены к молодому возрасту, 17 — к среднему и 13 — пожилому. Исследование пахового канала проводили во время оперативного вмешательства. Измерялись следующие параметры: высота (Н) пахового промежутка (далее — ПП), совокупная толщина внутренней косой и поперечной мышц живота (далее — СТМ), образующих верхнюю стенку пахового канала (далее — ПК), а также диаметр глубокого пахового кольца (далее — ДГПК).

У лиц пожилого возраста со II типом грыж имеет место существенное увеличение высоты ПП и уменьшение СТМ верхней стенки пахового канала по сравнению с пациентами среднего и молодого возраста. У молодых пациентов СТМ верхней стенки пахового канала составила $9 \pm 0,29$ мм, а у лиц пожилого возраста находилась в пределах $4,69 \pm 0,21$ мм ($p < 0,001$). Существенных различий в ДГПК в различных возрастных группах выявлено не было.

Ключевые слова: паховые грыжи II типа, паховый канал, морфометрия.

Введение. Хирургическое лечение паховых грыж имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Важность данной проблемы определяется не только большой распространенностью заболевания, но и неудовлетворенностью отдаленными результатами операции как при рецидивных, так и впервые появившихся грыжах. С 1992 г. в РФ была пересмотрена традиционная концепция в отношении лечения паховых грыж, согласно которой выбор способа паховой герниопластики определяется, прежде всего, степенью разрушения задней стенки пахового канала и внутреннего пахового кольца [4], поэтому на современном этапе способы хирургического лечения с применением собственных тканей, где не удастся избежать натяжения, постепенно вытесняются современными — «ненатяжными» методами [1, 5]. Наряду с этим участниками I Международной конференции «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов» единодушно принята резолюция о целесообразности использования классификации L. Nyhus вместо традиционной [2]. В то же время не получили достаточного освещения вопросы возрастного различия топографо-анатомических параметров пахового канала при грыжах II типа, которые должны учитываться при выборе метода герниопластики.

Цель работы — выявление особенностей и возрастных различий топографо-анатомических параметров пахового канала при грыжах II типа.

Материалы и методы. Изучены результаты интраоперационной морфометрии пахового канала у 45 пациентов с грыжами II типа по L. Nyhus. Согласно возрастной классификации ВОЗ 15 пациентов были отнесены к молодому возрасту, 17 — к среднему и 13 — пожилому. Исследование пахового канала проводили во время оперативного вмешательства. Измерялись следующие параметры: высота (Н) ПП, совокупная толщина внутренней косой и поперечной мышц живота образующих верхнюю стенку ПК, а также ДГПК. Именно эти параметры, на наш взгляд, должны являться основными критериями при выборе метода открытой герниопластики. Для определения указанных параметров ПК применяли специальное устройство (рацпредложение № 5/121 от 15.01.2017). Всем пациентам оперативное вмешательство выполняли под спинномозговой анестезией. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и вычислением медианы (Me) и квартилей (Q1, Q2). Достоверность показателей оценивали по U-критерию Манна–Уитни. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального рас-

пределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения двух и более независимых групп по уровню признака использовался ранговый Н-критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок при заданном 5 %-м уровне значимости. Данный критерий позволял выявить, значимо ли изменяется уровень признака при переходе от группы к группе [3].

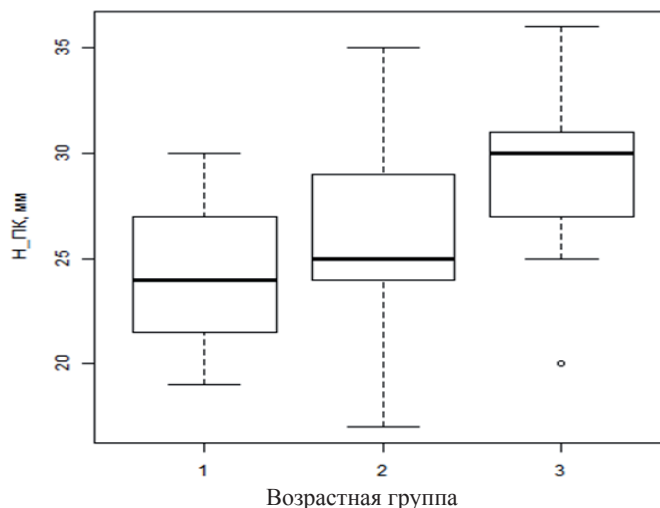
Результаты и их обсуждение. Данные морфометрического исследования ПК у пациентов со II типом грыж представлены в таблице. Установлено, что у лиц пожилого возраста имеет место существенное увеличение высоты ПП по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

Таблица — Морфометрическая характеристика основных параметров пахового канала в различных возрастных группах при II типе паховых грыж по L. Nyhus

Возрастные группы	Количество пациентов	Параметры пахового канала					
		Н – ПП, мм		СТМ, мм		ДГПК, мм	
		Me Q1; Q2	M±m	Me Q1; Q2	M±m	Me Q1; Q2	M±m
Молодые пациенты	15	24 (20; 27)	24,2±0,91	9 (8; 10)	9±0,29	15 (14; 16)	14,67±0,27
Пациенты среднего возраста	17	25 (24; 29)	25,94±1,09	7 (6; 7)	6,53±0,26	14 (13; 15)	14,35±0,36
Пожилые пациенты	13	30 (27; 31)	29,23±1,15	5 (4; 5)	4,69±0,21	15 (14; 16)	15,08±0,42

Статистические значимые различия данного показателя между пациентами молодого и пожилого возраста были установлены с помощью критерия Краскела–Уоллиса ($H = 9,984$; $p = 0,0068$), а попарные сравнения по критерию Манна–Уитни с поправкой Холма–Бонферрони подтвердило выявленные статистически значимые различия ($p = 0,0068$).

Как видно из рисунка 1, у всех пациентов пожилого возраста высота ПП превышала 27 мм. У 46,2 % из них она достигала 30 мм и превышала данный показатель.



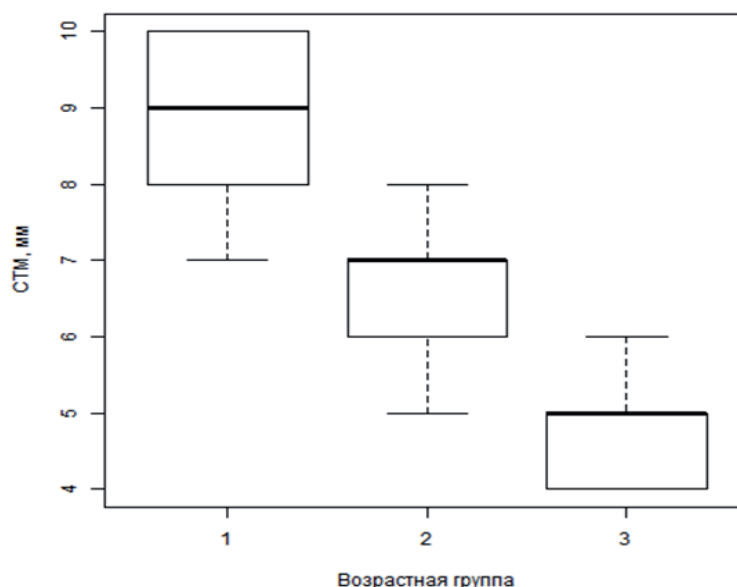
1) пациенты молодого возраста; 2) пациенты среднего возраста; 3) пациенты пожилого возраста

Рисунок 1. — Показателя высоты ПП в различных возрастных группах при II типе грыж

У лиц молодого возраста в 26,0 % случаев высота ПП не превышала 20 мм и в 33,3 % — находилась в пределах 21–25 мм. Средний показатель высоты ПП у пациентов среднего возраста существенно не отличался от аналогичного показателя молодых лиц. Однако высота ПП до 20 мм наблюдалась только в 17,6 % случаев. В этой группе обследованных в 23,5 % высота ПП превышала 30 мм.

Чрезвычайно важно при операции грыжесечения оценивать СТМ верхней стенки ПК, которые при натяжных методиках используются для укрепления задней стенки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у молодых пациентов СТМ в среднем составляет 9 мм и существенно превышает данный показатель у лиц пожилого возраста ($p < 0,001$) (рисунок 2). У пожилых пациентов только в 15,4 % на-

блюдений СТМ равнялась 6 мм. Во всех остальных случаях она не превышала 5 мм. У лиц среднего возраста мы не наблюдали случаев, когда СТМ верхней стенки ПК была меньше 5 мм. При этом попарное сравнение по критерию Манна–Уитни СТМ между лицами пожилого и среднего возраста выявило статистически значимые различия между этими группами пациентов ($p < 0,005$).



1) пациенты молодого возраста; 2) пациенты среднего возраста; 3) пациенты пожилого возраста

Рисунок 2. — Показатели СТМ верхней стенки ПК в различных возрастных группах при II типе грыж

Статистически значимых различий в показателях ДГПК между различными возрастными группами с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявлено не было ($N = 2,981$; $p = 0,2253$).

Заключение. Таким образом, интраоперационное морфометрическое исследование таких параметров ПК, как высота ПП, диаметр ГКПК, СТМ, образующих верхнюю стенку пахового канала, позволят более объективно оценить состояние данных топографо-анатомических структур и выбрать метод паховой герниопластики. При высоте ПП выше 25 мм и СТМ верхней стенки пахового канала меньше 5 мм целесообразно использовать атензионные методы герниопластики.

Литература

1. Егиев, В. Н. Натяжная герниопластика / В. Н. Егиев. — М. : Медпрактика, 2002. — 148 с.
2. Классификация паховых грыж / А. А. Адамян [и др.] // Герниология: материалы юбил. конф. «Актуальные вопросы герниологии». — 2006. — Ч. 3. — С. 7–8.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
4. Современные методики хирургического лечения паховых грыж : метод. рекомендации / сост. А. Д. Тимошин [и др.]. — М., 2002. — 36 с.
5. Abdominal wall hernias principles and management / R. Bendavid [et al.]. — New York : Springer, 2001. — 792 p.
6. Nyhus, L. M. Anatomic basis of hernioplasty / L. M. Nyhus // A classification Vortrag, Hernia 93, Edvances of Contraversies. An international perspective, Indionapolis. — 1993. — Vol. 24, № 27. — P. 733–737.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF INGUINAL CANAL IN MALES WITH HERNIAS OF TYPE 2

Smotrin S. M.¹, Zhuk S. A.², Novitskaya V. S.¹

¹Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus

²Healthcare Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The results of intraoperative morphometry of the inguinal canal in 45 patients with type II hernias by L. Nyhus were studied. According to WHO age classification, 15 patients were assigned to young age, 17 — to middle age and 13 — to elderly age. The investigation of the inguinal canal was performed during the operative intervention. The following options were measured: the height (H) of the inguinal gap (IG), the total thickness of the internal oblique and transverse abdominal muscles (TTM) forming the upper wall of the inguinal canal (IC), and the diameter of the deep inguinal ring (DDIR). In elderly patients with type II hernia, there is a significant

increase in the height of the IG and a decrease in the TTM of the upper wall of the inguinal canal compared with patients of middle and young age. In young patients, the TTM of the upper wall of the inguinal canal was 9 ± 0.29 mm, and in elderly patients it was within 4.69 ± 0.21 mm ($p < 0.001$). There were no significant differences in DDIR in different age groups. The results of intraoperative morphometry should be considered when choosing a method of hernioplasty.

Keywords: inguinal hernia type II, inguinal canal, morphometry.

НЕПРЯМАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СИАЛОАДЕНИТАХ И СИАЛОЗАХ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Людчик Т. Б., Гурбанов Т. В.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хронические воспалительные и реактивно-дистрофические заболевания (сиалоадениты и сиалозы) околоушных слюнных желез протекают длительно, с частыми обострениями, постоянно ухудшающими процессы образования слюны и ее выведения, тем самым создавая условия для развития склеротических процессов в железе с исходом в цирроз. Поэтому патогенетическое лечение должно быть направлено не только на купирование воспалительных процессов слюнной железы, но и уменьшение процессов склерозирования железы и реваскуляризацию железистой структуры [1].

Введение. Разработанные методики для лечения сиалоаденитов и сиалозов околоушных слюнных желез в основном указывают на предпочтение антимикробной терапии, даже в стадии ремиссии заболевания. Вопросам межрецидивного лечения придается меньшее значения, хотя в этом периоде после завершения обострения воспалительного процесса начинаются процессы склерозирования в железе, ведущие к дальнейшему прогрессированию заболевания с падением или прекращением функции железы в условиях тканевой гипоксии. Становится очевидным, что патогенетическое лечение должно быть направлено на улучшение процессов микроциркуляции, реваскуляризацию железистой структуры, способствующих уменьшению процессов склерозирования железы [1].

Широко применяются для лечения данной патологии новокаин-фурацилиновые подкожные блокады, инстиляции основного выводного протока железы раствором антисептика в сочетании с физиотерапией и парентеральным введением антибиотика [2]. Недостатком подкожной блокады является то, что при стандартном введении точка вкола иглы (в проекции угла нижней челюсти) попадает на зону, где капсула имеет максимальную толщину ($382,6 \pm 19,3$ мкм), состоит из трех слоев соединительной ткани, средний из которых весьма плотный (объем коллагеновых волокон составляет $84,3 \pm 1,9$ %) [2]. Таким образом, подкожная инъекция раствора новокаина в количестве 20,0–50,0 мл над околоушной железой ограничивает диффузию лекарственных средств, что не позволяет создать в очаге воспаления эффективную терапевтическую концентрацию. Введение указанного объема препарата приводит к дополнительной компрессии тканей и сосудов уже отечной железы, угнетая региональное лимфо- и кровообращение. Не действуя на этиологические факторы и патогенетические механизмы сиалоаденитов вирусной этиологии, а также сиалозов аллергического, аутоиммунного генеза, новокаиновые блокады в виде подкожной инъекции и антибиотика не оказывают видимого эффекта [3, 4].

Цель работы — улучшение результатов и сокращение сроков лечения хронических воспалительных и реактивно-дистрофических заболеваний околоушных слюнных желез в фазе обострения путем не прямой лимфотропной терапии с помощью анатомического внутрижелезистого введения лекарственных препаратов в слюнную железу.

Материалы и методы. Поставленная задача решается путем регионарной не прямой лимфотропной глюкокортикоидной терапии в сочетании с антиагрегантной, антиоксидантной, ангиопротекторной терапией и коррекцией микроциркуляции. Инъекции проводятся анатомически внутрижелезисто в свободные от прохождения ветвей лицевого нерва участки с низкой плотностью волокон ($35,7 \pm 2,4$ %) и относительно высоким объемом основного вещества и клеток $62,4 \pm 3,3$ % [2]. Общим количеством № 8–10 в зависимости от характера заболевания, числа пораженных желез. Для этого используется 2 раствора, которые чередуются каждый день (на курс — 4–6 инъекций). При поражении двух слюнных желез доза приготовленного раствора делится поровну на обе железы:

- раствор № 1: дексаметазон 4,0 мг 1 мл + лидокаин 1 % 4 мл;
- раствор № 2: эмоксипин 3 % 5 мл + лидокаин 1 % 2 мл.

В околоушно-жевательной области можно выделить несколько анатомических структур, которые могут быть использованы в качестве ориентиров для нахождения ветвей лицевого нерва. Наиболее часто в качестве ориентира используется расположение основного выводного протока, который при ретро-

градном доступе практически в 100 % случаев позволяет найти щечную ветвь лицевого нерва. Проекция основного выводного протока на кожу лица определяется по линии, соединяющей козелок ушной раковины и угла рта. Толщина железы здесь доходит до 2 см.

Проекция краевой ветви лицевого нерва определяется по нижнему краю тела нижней челюсти. В зачелюстной ямке эта ветвь проходит в толще железы, интраоперационно ее можно обнаружить в районе зачелюстной вены. В 83–90 % случаях краевая ветвь располагается латеральнее и в непосредственном контакте с веной [5, 6]. Зачелюстная вена проходит в непосредственной близости и параллельно заднему краю нижней челюсти на глубине около 1,5 см от поверхности кожи. Кзади имеется железистый массив, свободный от этих структур. Толщина железы здесь доходит до 3,14 см.

Таким образом, участки околоушной железы между щечной и краевой ветвями, а также снаружи и внутри от зачелюстной вены являются достаточными, чтобы при инъекции лекарственного средства, задействовав ее центральную, нижнюю, и заднюю части, покрыть практически всю площадь железы.

Исходя из приведенных морфологических аспектов, внутрижелезистое введение средств, где носительный объем основного вещества и клеток составляет $62,4 \pm 3,3$ %, а волокон $35,7 \pm 2,4$ % (на 30 % меньше, чем в подкапсульной зоне) соответственно, с точки зрения непрямо́й эндолимфатической терапии более предпочтителен [2].

Метод выполняется следующим образом: после антисептической обработки кожи (стандарт EN 1500) со стороны пораженной околоушной слюнной железы, в точку, которую определяют, отступив вниз от вершины сосцевидного отростка по проекции переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы до пересечения с линией нижнего края нижней челюсти (расстояние отступа от вершины сосцевидного отростка у мужчин составляет 2,5 см, у женщин — 1,7–2,0 см), производится вкол инъекционной иглы на глубину 3,5 см, попадая в глубокую долю железы. Толщина железы в этой области составляет около 3,14 см, а вместе с кожей и подкожно-жировой клетчаткой у взрослого человека — не менее 4 см. Здесь по мере продвижения иглы назад водится $\frac{1}{3}$ объема раствора. Дойдя до глубины около 2 см, повернув иглу кнаружи от ветви челюсти и пройдя до 3,5 см, мы попадем в зону поверхностной доли железы, свободную от сосудов и нервных стволов (немного выше проекции краевой ветви лицевого нерва), где вводим еще $\frac{1}{3}$ часть раствора. Таким образом мы задействуем нижний и задний участки околоушной железы.

Для введения средства в центральную часть железы вкол иглы делается в точке, расположенной между проекциями краевой и щечной ветвей, отступив от мочки уха кпереди на 1,5 см и на глубину 1,0–1,5 см в зависимости от выраженности подкожно-жировой клетчатки. В эту точку вводится оставшаяся часть ($\frac{1}{3}$) приготовленного раствора.

Результаты и их обсуждение. *Пример.* Пациент Р., 45 лет, история болезни № 5794, находился на лечении с диагнозом «обострившийся хронический паренхиматозный сиалоаденит околоушной железы справа». Из анамнеза: болеет около 5 лет (ежегодные обострения — 1–2 раза). Почувствовал ухудшения состояния после переохлаждения. Жалобы на болезненную припухлость в области пораженной слюнной железы. Температура тела — 38,2 °С. Местно: лицо асимметрично за счет припухлости околоушной железы справа, при пальпации в области околоушной железы справа определяется болезненное уплотнение железы. В полости рта секрет железы скудный, с примесью гноя. Данные УЗИ: околоушная железа справа увеличена в объеме, неоднородная, эхогенность снижена, при ЦДК кровотоков усилен. Околоушная железа слева не увеличена в размерах, контуры ровные четкие, изоэхогенная, при ЦДК кровотоков не усилен. В связи с недостаточной эффективностью базисной терапии, включающей новокаиновые блокады, инстилляцией околоушной железы с антибиотиками и электрическое поле УВЧ, частые рецидивы в анамнезе, проведена регионарная лимфотропная глюкокортикоидная терапия и стимуляция микроциркуляции. Через 1 сут от начала лечения началось улучшение общего состояния пациента, температура тела нормализовалась. Местно: прекратились боли, уменьшился коллатеральный отек правой околоушной железы, ее секрет очистился от гнойного экссудата и сгустков слизи. Спустя трое суток симптомы обострения воспалительного процесса уменьшились: железа стала обычного размера, мягко-эластичной консистенции, из протока слегка мутноватая слюна без примеси гнойного экссудата. Через 8–10 сут секреция околоушной восстановилась до физиологической нормы, пациент выписан с улучшением, с рекомендациями курса противорецидивной терапии через 2 мес. После противорецидивного курса пациент более 7 мес. находится в стадии ремиссии заболевания.

В результате исследований установлено, что регионарная непрямо́я лимфотропная глюкокортикоидная терапия в сочетании с антиагрегантной, антиоксидантной, ангиопротекторной терапией и коррекцией микроциркуляции благоприятно воздействует на купирование хронических воспалительных и рективно-дистрофических процессов в слюнной железе.

Заключение. Разработанная анатомическая методика позволяет безопасно инфильтрировать весь объем железы, тем самым увеличить эффективность лимфотропной терапии. Использование препаратов

группы глюкокортикоидов в сочетании с препаратами, обладающими антиагрегантной, антиоксидантной, ангиопротекторной активности, значительно улучшает прогнозы заболевания, влияет на увеличение межрецидивного периода.

Литература

1. Рибачук, А. В. Клинико-морфологические особенности хронического сиалоаденита околоушных слюнных желез в разных возрастных группах / А. В. Рибачук, Ю. В. Диброва // Украин. науч.-мед. молодеж. журн. — 2009. — № 3, — С. 37–40.
2. Газаль, А. С. Морфологические основы совершенствования пункции околоушной слюнной железы (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. С. Газаль. — Иркутск, 2007. — 22 с.
3. Способ лечения лимфоденита, сиалоаденита и сиалоза : пат. 2106886 РФ / В. В. Неустроев ; заяв. В. В. Неустроев ; заявл. 20.04.1994 ; опубл. 20.03.1998.
4. Лекарственная терапия воспалительного процесса : экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я. А. Сигидин [и др.]. — М. : Медицина, 1988. — С. 166–168.
5. Isacson, G. Chronic sialadenitis of the submandibular gland. A retrospective study of 108 cases / G. Isacson, B. Ahlner, P. Lundquist // Arch. Otorhinolaryngol. — 1981. — Vol. 232, № 1. — P. 91–100.
6. Bhattacharyya, N. Anomalous relationship of the facial nerve and the retromandibular vein: a case report / N. Bhattacharyya, M. A. Varuaries // J. Oral Maxillofac. Surg. — 1999. — Vol. 57. — P. 75–76.

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE APPLICATION OF INDIRECT LYMPHOTROPIC THERAPY FOR CHRONIC INFLAMMATORY AND DISTROPHIC DISEASES OF SALIVARY GLANDS

Ludchik T. B., Gurbanov T. V

State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus

Pathogenetic treatment of chronic inflammatory and reactive-dystrophic diseases of the salivary glands should be complex, and aimed at stopping the inflammatory processes of the salivary gland, reducing the processes of sclerosing the gland and revascularization of the glandular structure.

Indirect lymphotropic glucocorticosteroid therapy in combination with antiplatelet, antioxidant, angioprotective therapy and microcirculation correction allows complex treatment of the pathological focus, increasing the inter-recessive period.

Keywords: sialosys, sialoadenit, salivary glands.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Бобкова И. Л.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье описывается новый комплексный метод сочетанного лечения хронического генерализованного пародонтита с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и пробиотика, а также обсуждается его клиническая эффективность по сравнению со стандартной схемой лечения.

Введение. Хронический генерализованный пародонтит (далее — ХГП) занимает 2-е место среди причин, приводящих к потере зубов у взрослых, уступая лишь кариесу и его осложнениям [3]. Эпидемиологические исследования выявляют тенденцию к увеличению распространенности данной патологии, росту количества ранних, резистентных к традиционным методам лечения форм заболевания. У пациентов с таким стоматологическим статусом наблюдаются признаки орального дисбактериоза, меняется видовой состав микрофлоры полости рта и содержимого пародонтальных карманов, изменяется чувствительность микроорганизмов к антибактериальным и антисептическим препаратам, снижается местный иммунитет. Использование классических схем лечения ХГП, включающих медикаментозные и хирургические методы воздействия, не всегда является эффективным, поэтому актуален поиск новых эффективных методов лечения с использованием средств, оказывающих комплексное воздействие на ткани пародонта.

В настоящее время в качестве первичного фактора, вызывающего поражение пародонта, рассматривается бактериальная флора [1]. Под воздействием патогенных микроорганизмов в тканях пародонта развиваются неспецифические воспалительные изменения. Пациенты предъявляют жалобы на кровоточивость и боли в области десны, подвижность зубов, нарушение функции жевания. Ведущими патофизиологическими изменениями являются расстройства микроциркуляторного русла. Анализ литературных данных показывает, что средства, традиционно используемые при лечении заболеваний пародонта

(антибиотики и антисептики), изменяют окислительно-восстановительный потенциал слюны, ослабляют активность лизоцима, способствуют развитию аллергических реакций, обуславливают снижение резистентности организма к патогенным воздействиям. Все это снижает местную и общую неспецифическую резистентность организма и затрудняет лечение ХГП. Данные факты свидетельствуют об актуальности изыскания новых методов лечения, основанных на применении лекарственных средств, воздействующих на патогенетические механизмы развития ХГП, способствующих усилению факторов местной иммунной защиты и восстановлению нормальной микрофлоры полости рта.

Одним из путей повышения эффективности лечения ХГП является применение низкоинтенсивного лазерного излучения (далее — НИЛИ), основу действия которого составляют фотофизические и фотохимические процессы, происходящие при молекулярном поглощении энергии излучения и приводящие к различным фотобиологическим эффектам [5]. НИЛИ красного диапазона спектра обладает выраженным противовоспалительным действием, повышает интенсивность кровоснабжения в пародонте и неспецифический иммунитет организма.

Нами предложен метод сочетанного лечения с применением НИЛИ красного диапазона спектра ($\lambda = 0,65$ мкм), ППИМ ~ 15 мВт/см², время облучения на одно поле — 40 с. [4].

Одним из путей повышения эффективности лазерной терапии является применение комплексных методов, основанных на сочетании лазерного излучения с медикаментозным лечением. Поскольку ведущая роль в развитии болезней пародонта принадлежит микроорганизмам, целесообразно включать в схему лечения лекарственные средства, оказывающие воздействие на патогенную микрофлору.

В настоящее время перспективным направлением в медицине является использование пробиотиков — лекарственных средств, содержащих живые микроорганизмы, являющихся представителями нормальной микрофлоры человека. Среди них наибольшее физиологическое значение принадлежит роду *Lactobacillus*. Лактобациллы — микроаэрофильные, грамположительные бактерии, проявляющие выраженную антагонистическую активность в отношении широкого круга аэробных и факультативно анаэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также некоторых облигатно-анаэробных микроорганизмов. Пробиотики, содержащие лактобактерии, не имеют побочных эффектов и противопоказаний при местном использовании [2]. Количественное содержание лактобактерий в десневой борозде здоровых людей составляет 10^2 – 10^3 КОЕ/мл, в то же время у пациентов с ХГП их количество снижается до 0 КОЕ/мл [1].

Учитывая различные патогенетические механизмы влияния НИЛИ и пробиотика, представляется перспективным использование их сочетанного применения в комплексном лечении ХГП. Нами предложен метод, который включает помимо традиционного лечения в соответствии с клиническими протоколами применение НИЛИ красного диапазона спектра в сочетании с инстилляциями раствора пробиотика в пародонтальные карманы.

Цель работы — оценка клинической эффективности нового метода комплексного лечения ХГП по сравнению со стандартной терапевтической схемой.

Материалы и методы. С использованием разработанного метода пролечено 50 пациентов с диагнозом ХГП средней степени тяжести (основная группа). Группу сравнения составили 50 пациентов, лечение которых проводили в соответствии с клиническими протоколами. Группы были репрезентативны по полу, возрасту и соматическому статусу.

Комплекс мероприятий включал мотивацию, обучение индивидуальной гигиене полости рта, профессиональную гигиену, антибиотикотерапию по показаниям. После санации пародонтальных карманов и купирования симптомов острого воспаления в карманы вносили лекарственное средство на основе антагонистически активного штамма лактобактерий с содержанием *L. acidophilus* 10^6 КОЕ/мл (УП «Диалек», Республика Беларусь). Препарат вносили в каждый пародонтальный карман на стерильных ватных турундах с экспозицией 5 мин трехкратно. Общее время воздействия пробиотика в области одного кармана составляло 15 мин. После извлечения последней турунды осуществляли облучение. В качестве источника лазерного излучения использовали аппарат «Вектор-03» (УП Азгар, Республика Беларусь). Излучателем являлся лазерный диод (номинальная длина волны излучения в максимуме — 0,65 мкм, мощность — 5 мВт), генерирующий в непрерывном режиме. Методика облучения: контактная, стабильная. Физические параметры: НИЛИ в красном диапазоне спектра, мощность — 5 мВт, ППИМ ~ 15 мВт/см², экспозиция — 40 с, доза облучения — 0,6 Дж/см² на 1 поле, которое соответствовало диаметру светового пятна (2 мм). Облучение проводили с вестибулярной поверхности в области основания каждого десневого сосочка. Курс лечения составлял 10 сеансов.

Стоматологический статус пациентов оценивали до и спустя 12 и 24 мес. после окончания курса лечения с использованием индексов интенсивности кариеса КПУ, гигиены ОНІ-S (Green–Vermillion, 1964), индекса воспаления десны GI (Loe, Silness, 1963), состояние тканей пародонта определяли пу-

тем расчета комплексного пародонтального индекса (далее — КПИ; П. А. Леус, 1988), индекса CRITN (Ainamo et al., 1982), индекса подвижности зубов по Д. А. Энтину (1953).

Для уточнения взаимосвязи между количеством представителей нормальной микрофлоры и состоянием тканей пародонта проведены микробиологические исследования содержимого пародонтальных карманов 60 пациентов до начала лечения, через 10 дней и через 6 мес. после окончания курса. Всего изучено 180 образцов. Эффективность лечения оценивалась также по частоте обращения за пародонтологической помощью в связи с обострениями ХГП.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения в обеих группах значения индекса-показателя гигиенического статуса достоверно не отличались. Состояние гигиены по данным индекса Грина–Вермиллиона в опытной и группе сравнения оценивалось как неудовлетворительное и составляло 1,835 [1,33/2] и 1,585 [1,33/2] соответственно ($p = 0,153$). Спустя 12 и 24 мес. после окончания лечения гигиеническое состояние полости рта в обеих группах соответствовало удовлетворительному, значения индекса ОНІ-S в группах сравнения значимо не отличались.

Состояние десны до начала лечения в обеих группах по данным индекса GI расценивалось как воспаление средней степени тяжести (1,71 [1,5/1,9] и 1,9 [1,5/1,9] соответственно, $p = 0,437$). Осмотр через 12 мес. выявил значимое улучшение состояния десны у пациентов как в основной, так и в группе сравнения, различия между группами статистически значимы (1,25 [0,92/1,42] и GI = 1,5 [1,5/1,9] соответственно, $p < 0,0001$). Через 24 мес. после окончания лечения значения индекса GI в основной группе значимо ниже, чем на базовом осмотре и достоверно ниже, чем в контроле (1,25 [0,92/1,42] и 1,9 [1,5/1,9] соответственно, $p < 0,0001$).

Базовый осмотр выявил поражение пародонта средней степени тяжести по индексу КПИ у пациентов обеих групп (3,5 [3,5/3,5] и 3,5 [3,3/3,5] соответственно, $p = 0,176$). Спустя 12 мес. состояние пародонта по данным КПИ значимо улучшилось в обеих группах, между ними выявлены значимые различия (3 [3/3] и 3,5 [3,2/3,8] соответственно, $p < 0,0001$). Через 24 мес. после окончания лечения в основной группе регистрировались поражения пародонта средней степени тяжести, в группе сравнения — тяжелой степени, при этом значения индекса КПИ в основной группе оставались значимо ниже, чем в группе сравнения (3 [3/3,17] и 3,5 [3,5/3,8] соответственно, $p < 0,0001$).

При базовом осмотре значимых различий между группами по количеству здоровых секстантов не выявлено (0 [0/0] и 0 [0/1] соответственно, $p = 0,254$). Количество секстантов с кровоточивостью десен также значимо не различалось и составляло 1 [1/1] в опытной группе и 1 [0/1] в группе сравнения ($p = 1,000$). Значимых различий между группами по количеству секстантов с глубокими пародонтальными карманами также не выявлено (0 [0/1] для обеих групп, $p = 0,575$). Через 12 мес. в группе сравнения отмечено значимое уменьшение количества здоровых секстантов с 0 [0/1] до 0 [0/0] ($p < 0,0001$), в основной группе данный показатель значимо не изменился и составил 1 [0/1] ($p < 0,0001$). В основной группе количество секстантов с глубокими пародонтальными карманами значимо не изменилось, в группе сравнения данный показатель статистически достоверно возрос с 0 [0/1] до 1 [0/2] ($p < 0,0001$). Через 24 мес. количество здоровых секстантов по сравнению с предыдущим осмотром в обеих группах значимо не изменилось, в основной группе их значимо больше, чем в группе сравнения (1 [0/1] и 0 [0/0] соответственно, $p < 0,0001$). Количество секстантов с кровоточивостью десен в группе сравнения значимо возросло, в основной группе показатель достоверно не изменился, при этом в основной группе секстантов с кровоточивостью десен достоверно меньше, чем в контроле ($p = 0,002$). В основной группе количество секстантов с глубокими пародонтальными карманами значимо не увеличилось (0,5 [0/2]), в группе сравнения их количество достоверно возросло и составило 1 [1/2] ($p < 0,0001$). В основной группе их количество значимо ниже, чем в контроле ($p = 0,007$).

До начала лечения в обеих группах подвижность зубов по индексу подвижности Д. А. Энтина значимо не различалась и составляла 2 [2/2] ($p = 0,052$). Через 12 мес. в основной группе подвижность зубов оказалась значимо ниже, чем в контроле (1 [1/1] и 2 [1/2] соответственно, $p < 0,001$). Через 24 мес. после окончания лечения в основной группе подвижность зубов не увеличилась по сравнению с предыдущим осмотром, в группе сравнения отмечено значимое увеличение подвижности с 2 [1/2] до 2 [2/2] ($p < 0,0001$). Подвижность зубов в основной группе была значимо меньшей (1 [1/1], $p < 0,0001$).

Микробиологическое исследование содержимого пародонтальных карманов показало, что у пациентов с ХГП количество лактобактерий составляет 0 [0/0] КОЕ/мл.

Исследование непосредственно после окончания курса лечения показало, что в основной группе количество лактобактерий значимо увеличилось и составило 10^3 [75/10⁴] ($p < 0,0001$), в то время как в группе сравнения количество лактобактерий не изменилось и составило 0 [0/0] КОЕ/мл ($p < 0,0001$). Через 6 мес. после окончания лечения количество лактобактерий в содержимом пародонтального кармана пациентов основной группы находилось в пределах нормальных значений 10^2 [0/10³] КОЕ/мл, в то время как у пациентов группы сравнения их количество не изменилось и составляло 0 [0/0] КОЕ/мл.

($p < 0,0001$). Спустя 24 мес. после лечения в содержимом пародонтальных карманов пациентов группы сравнения лактобактерии не обнаружены. У пациентов опытной группы количество *L. acidophilus* значительно не изменилось по сравнению с предыдущим значением и составило 10^2 [0/10²] ($p < 0,0001$).

Установлено, что пациенты основной группы в 100 % случаев между контрольными посещениями за стоматологической помощью по поводу обострения ХГП не обращались, жалобы отсутствовали, частота посещений в течение 6 мес. после окончания лечения составила 0 [0/0]. В группе сравнения обращались за помощью до истечения 6 мес. 86 % пациентов, частота посещений составила 1/1, $p < 0,0001$. Спустя 12 мес. после окончания курса лечения за стоматологической помощью по поводу обострения ХГП обратилось 32 % пациентов основной группы, частота обращения составила 0 [0/1]. В группе сравнения с жалобами на боль и кровоточивость десны, подвижность зубов, неприятный запах изо рта обратилось 92 % пациентов, частота обращения составила 1 [1/1]. Различия между группами по данному показателю статистически значимы, $p < 0,0001$. За 24 мес. после окончания курса лечения за стоматологической помощью по поводу обострения ХГП обратилось 44 % пациентов основной группы, частота обращения составила 0 [0/1]. В группе сравнения с жалобами обратилось 100 % пациентов, частота обращения составила 1 [1/1]. Различия с основной группой по данному показателю статистически значимы ($p < 0,0001$).

Применение сочетанного метода лечения позволяет воздействовать на различные патогенетические механизмы развития ХГП. Излучение красного диапазона спектра нормализует микроциркуляцию в тканях периодонта, снижает проницаемость сосудистой стенки, что клинически проявляется уменьшением отека, снижением кровоточивости и болевых ощущений. НИЛИ с такими параметрами позволяет повысить неспецифический местный иммунитет, что особенно важно у пациентов с соматической патологией, у которых иммунные реакции, протекающие в ходе экссудации и пролиферации, часто приобретают патологический характер, могут углублять повреждение, приводить к сенсibilизации организма и прогрессированию патологического процесса. Таким образом, использование в комплексном лечении излучения лазера красного диапазона спектра позволяет снизить частоту обострений и удлинить сроки ремиссии заболевания. Излучение низкоинтенсивного лазера с длиной волны 0,65 мкм повышает пролиферативную активность клеток тканей пародонта. Под его влиянием усиливается образование фибробластического барьера, ускоряется созревание фибробластов, активизируется образование коллагеновых волокон. Клинически этот эффект проявляется в ускорении регенерации в очаге поражения.

Очевидно, что в патогенезе ХГП, протекающего на фоне соматической патологии, существенную роль играют снижение местного иммунитета и дисбиотические нарушения. Угнетение нормальной микрофлоры на фоне роста удельного веса условно-патогенных и патогенных микроорганизмов является одной из причин увеличения частоты и длительности рецидивов заболевания. Включение в состав комплексного лечения у таких пациентов местного применения пробиотика на основе лактобактерий в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением способствует нормализации микроэкологии пародонтальных карманов. Позитивная динамика проявляется восстановлением удельного веса представителей нормальной микрофлоры, снижением частоты обострений на фоне достоверного клинического улучшения состояния тканей периодонта.

Заключение. Применение схемы лечения в соответствии с клиническими протоколами позволяет достоверно улучшить состояние тканей пародонта в ближайшие сроки, однако через 6 мес. состояние пародонта несколько ухудшается. Традиционная терапия на фоне снижения местного иммунитета и отсутствия в содержимом пародонтальных карманов представителей нормальной микрофлоры зачастую оказывается недостаточно эффективной. Таким образом, дополнение схемы лечения инстилляциями в пародонтальные карманы раствора пробиотика на основе лактобактерий в сочетании с излучением низкоинтенсивного лазера красного спектра позволяет повысить эффективность комплексного лечения ХГП примерно на 30 % и получить стойкую ремиссию заболевания.

Литература

1. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. — М. : Мед. книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2001. — 304 с.
2. Грудянов, А. И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. — М., 2006. — 112 с.
3. Дедова, Л. Н. Симптоматический периодонтит / Л. Н. Дедова // Стоматол. журн. — 2002. — № 2. — С. 2–6.
4. Beck, J. Periodontal disease and cardiovascular disease / J. Beck, J. Garcia, G. Heiss // J. Periodontol. — 1996. — Vol. 67. — P. 1123–1137.
4. Метод сочетанного лечения хронического генерализованного пародонтита (периодонтита) у пациентов с общесоматической патологией : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013 / И. Г. Чухрай [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2013. — 5 с.

NEW APPROACHES IN INTEGRATED TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PARODONTITIS

Bobkova I. L.

State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

Chronic generalized periodontitis is characterized by persistent flow, frequent exacerbations against a background of decreasing general and local resistance of the organism. In such patients there are signs of oral dysbiosis, the species composition of the microflora of the periodontal pockets changes, the sensitivity of microorganisms to antibacterial and antiseptic drugs changes. The use in such patients of classical regimens for the treatment of CGP, including medicamentous and surgical methods of influence, is not always effective, so it is urgent to find new effective methods of treatment with the use of drugs that have a complex effect on periodontal tissue is topical. The article describes a new complex method of combined treatment of CGP with low-intensity laser radiation and probiotic, which allows to increase the effectiveness of treatment of this pathology by 30 % in comparison with the standard treatment regimen.

Keywords: chronic generalized periodontitis, low intensity laser, probiotic.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Кухарчик Ю. В.

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Реферат. В представленном исследовании, проведенном при обследовании 76 пациенток, выявлены изменения гормонального статуса у пациенток с миомой матки при беременности и в отдаленном периоде после родов после миомэктомии во время операции кесарево сечение. Выявленные изменения основных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, прогестерона, эстрадиола и пролактина в сыворотке крови у пациенток с миомой матки являются теоретическим обоснованием для коррекции выявленных нарушений при беременности и в отдаленном периоде после миомэктомии.

Ключевые слова: миома матки, беременность, пролактин, прогестерон, перекисное окисление липидов.

Введение. Миома матки (далее — ММ) — одна из самых распространенных опухолей, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Почти у каждой третьей женщины старше 30 лет можно выявить это заболевание [1, 4, 5].

Наступление беременности у женщин с ММ является основным фактором для отнесения данной пациентки в группу высокого риска по возникновению ряда осложнений, угрожающих здоровью, а нередко и жизни как плода, так и матери. Так, частота угрозы прерывания гестации при ММ составляет 25–33 %, а развитие синдрома задержки развития плода (далее — СЗРП) — 18,4–33,3 % [2, 4].

Данные литературы свидетельствуют о нарушении обменных процессов при ММ, влияющих на адаптацию организма к беременности [3, 5].

Следует отметить, что с увеличением числа женщин, перенесших миомэктомию во время кесарева сечения и сохранение у них репродуктивной функции, важным является вопрос о тактике их ведения в отдаленном периоде после родов.

Цель работы — оценка особенностей гормонально-метаболических нарушений у женщин с миомой матки во время беременности и послеродовом периоде.

Материалы и методы. На основании информированного согласия нами обследовано 76 беременных, находящихся на стационарном лечении в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Группу сравнения составили 36 пациенток, не имеющих ММ. В основную группу вошли 36 женщин с ММ, величина узлов составляла от 5 до 12,5 см в диаметре.

У всех обследованных оценивали течение беременности и исходы родов, состояние перекисного окисления липидов (далее — ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (далее — АОЗ), определяли уровни гормонов. Забор венозной крови осуществляли в сроке гестации 37 недель, на 5–7-й день и через 1 мес. после родов.

Определение содержания гормонов (прогестерон, пролактин, эстрадиол) в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием автоматического иммуноферментного

анализатора «SUNRISE» (ТЕКАН, Австрия). Спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «СФ-46» (РФ) определяли уровень диеновых конъюгатов (далее — ДК) в плазме крови. Содержание малонового диальдегида (далее — МДА) в плазме крови, уровень α -токоферола оценивали на спектрофотометре «Solar» PV1251С (Республика Беларусь). Ультразвуковое исследование органов малого таза (матка, структура и васкуляризация миоматозных узлов) проводили на аппарате Philips Envisor-C HD. Методы гистологического и цитологического исследования использованы для оценки характера миоматозных узлов.

Полученные материалы обработаны на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0, MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Группы пациенток, участвовавших в исследовании, были сопоставимы по возрасту — $27,93 \pm 5,52$ и $27,02 \pm 5,42$ года в группе сравнения и основной соответственно ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,6306$).

У 77,5 % женщин основной группы ММ до беременности характеризовалась бессимптомным течением и впервые была выявлена на УЗИ в I триместре беременности. Из анамнеза пациенток основной группы установлено, что основными факторами развития ММ являются гинекологические заболевания, аборт, эндокринная патология.

В структуре перенесенных гинекологических заболеваний наиболее распространены хронический аднексит (25 %) и патологические изменения шейки матки (у каждой второй женщины в основной группе, $p < 0,05$). На основании анализа особенностей течения и исходов предыдущих беременностей установлено, что по количеству пациенток, имевших в анамнезе беременность, сравниваемые группы достоверно не различались ($p > 0,05$). У женщин основной группы такой показатель, как двое родов в анамнезе на 15,7 % превышал таковой в группе сравнения. Среди женщин с ММ чаще встречались пациентки с наличием 3 и более вакуум-аспираций в анамнезе.

Нами установлено, что у 12,5 % обследованных основной группы во II триместре беременности наблюдались увеличение и дегенеративные изменения миоматозных узлов. В III триместре гестации у 45 % женщин диагностированы угрожающие преждевременные роды, в 87,5 % выявлялись дегенеративные изменения лейомиомы, в 12,5 % случаев установлена плацентарная недостаточность и СЗРП.

Все пациентки основной группы с миоматозными узлами в диаметре более 5 см и диагностированными дегенеративными процессами в них при беременности, с нарушением маточно-плацентарного кровотока были родоразрешены путем операции кесарево сечение с последующей миомэктомией в 100 % случаев. В группесравнения 88,9 % пациенток родили через естественные родовые пути и лишь 11,1 % женщинам выполнено оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение (1 случай — клинически узкий таз, 1 пациентка — первичная слабость родовых сил, не поддающаяся медицинской коррекции, и 2 женщины — острая интранатальная гипоксия плода).

Частота возникновения послеродового эндометрита у женщин обеих групп не имела статистически значимых различий. Установлено, что субинволюция матки чаще развивалась у обследованных основной группы (30 %) по сравнению с группой контроля (8,3 %), $p \leq 0,05$.

При определении уровня гормонов в сыворотке крови в 37 недель беременности у женщин основной группы нами установлено достоверное снижение уровня эстрадиола до $2895 \pm 203,58$ пг/мл по сравнению с показателями группы контроля ($3842 \pm 258,31$ пг/мл; $p \leq 0,05$), что рассматривалось нами как реакция на трансформацию матки и миоматозных узлов, снижение регуляторно-гормональной функции плаценты.

Следует отметить, что достоверных различий в изменении концентрации эстрадиола в сыворотке крови на 5–7-й день после родов не отмечалось. Через 1 мес. после родов уровень эстрадиола у женщин после миомэктомии был достоверно выше, чем у женщин группы сравнения ($p \leq 0,05$). Возможно, после родов и миомэктомии яичниковый стероидогенез восстанавливается через 1 мес.

Уровень прогестерона в сыворотке крови в сроке беременности 37 недель в обеих группах достоверно не отличался и составил $649,86 \pm 12,7$ и $632,42 \pm 10,5$ нмоль/л соответственно.

Концентрация прогестерона в сыворотке крови на 5–7-й день после родов характеризовалась снижением почти в 580–640 раз в обеих группах.

При оценке уровня пролактина в 37 недель беременности не отмечено достоверного изменения уровня этого гормона, тогда как на 5–7-е сут и через 1 мес. после родоразрешения уровень пролактина в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Возможно, снижение концентрации пролактина в сыворотке крови у женщин основной группы связано с методом родоразрешения, объемом кровопотери и длительностью обезболивания.

В ходе исследования нами установлена взаимосвязь между уровнем пролактина и длительностью лактации. Нами выявлено, что длительность лактация до 6 мес. сохранялась у 45 % женщин основной группы и у 77,8 % беременных группы сравнения.

Следовательно, учитывая полученные данные гормонального гомеостаза, можно предполагать, что гормонально-регуляторная функция плаценты, миомэктомия, лактация не влияют на основные звенья патогенеза ММ, что создает условия для рецидива данной патологии, т. к. сохраняется гиперэстрогения.

Определение первичных продуктов ПОЛ — ДК в сыворотке крови женщин основной группы не выявило достоверных отличий от этого показателя в группе сравнения. Однако через 1 мес. после родов отмечено снижение ДК в 2,5 раза в основной группе и в 2 раза в группе сравнения. В 36 недель беременности уровень МДА был достоверно выше в основной группе, чем в группе сравнения и начинал снижаться к 5–7-му дню со стабилизацией к концу 1-го году послеродового периода.

Снижение активности АОЗ наблюдалось к 37-й неделе беременности и проявлялось достоверным снижением уровня α -токоферола в сыворотке крови женщин основной группы ($8,9 \pm 1,7$ мкмоль/л) по отношению к женщинам группы сравнения ($19,4 \pm 6,8$ мкмоль/л; $p \leq 0,05$).

Установлено, что достоверно более низкие показатели α -токоферола у беременных с ММ предполагают осложненное течение беременности, связанное с активацией процессов ПОЛ и развитием дистрофических процессов в эндометрии. У женщин с ММ снижение АОЗ составляет общее звено стрессорных повреждений, характерных для патологического течения беременности, и сохраняется в течение первого года после родов.

В ходе нашего исследования установлено, что в физиологических условиях при неосложненном течении беременности ПОЛ протекает на низком уровне, что исключает повреждающее действие конечных продуктов этого процесса. Активация системы АОЗ обеспечивает свободнорадикальное окисление на уровне, необходимом для нормального течения окислительных процессов.

Заключение. Таким образом, патологическая трансформация матки при фибромиоме является фоном для осложненного течения гестационного процесса, послеродового периода, что отражается в общей реакции организма, сопровождающейся изменением процессов ПОЛ и АОЗ, уровнем гормонального гомеостаза.

Выводы:

1. Гормонально-регуляторная функция плаценты, миомэктомия, лактация не влияют на основные звенья патогенеза ММ, что создает условия для рецидива данной патологии, т. к. сохраняется гиперэстрогения.

2. При неосложненном течении беременности ПОЛ протекает на низком уровне, что исключает повреждающее действие конечных продуктов этого процесса.

3. Активация системы АОЗ обеспечивает свободнорадикальное окисление на уровне, необходимом для нормального течения окислительных процессов.

Литература

1. Миома матки и беременность // Онкогинекология : руководство для врачей / под ред. З. Ш. Гилязутдиновой, М. К. Михайлова. — М. : МЕДпресс, 2000. — С. 247–258.
2. Aoyagi, K. Biochim Biophys / K. Aoyagi, K. Takeshige, S. Minakami // Acta. — 2001. — Vol. 1093, № 2/3. — P. 223–228.
3. Bednarek, W. Kliniki Ginekologii Operacyjnej Akademii Medycznej w Lublinie / W. Bednarek, D. Morawska, J. Kofarski // Ginecol. Pol. — 2002. — Vol. 73, № 4. — P. 243–246.
4. Chen, Y. J. Successful pregnancies at the woman with symptomatic fibroids which tolerated a laparoscopies bipolar coagulation of the uterine vessel / Y. J. Chen, P. I. Wang, M. J. Yang // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77, № 4. — P. 838–840.
5. Salvador, E. Leiomyoma uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion / E. Salvador, J. Bienstoch, K. I. Blakemore // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186, № 5. — P. 913–915.

FEATURES OF HORMONAL-METABOLIC DISTURBANCES IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA DURING PREGNANCY AND IN THE POSTPARTUM PERIOD

Kukharchyk Yu. V.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belaru

In the presented study, performed during examination of 76 patients, revealed changes in the hormonal status in patients with uterine myoma during pregnancy and in the long-term process after delivery after a myomectomy during cesarean section. The revealed changes in the main parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection, progesterone, estradiol and prolactin in the serum in patients with uterine myoma are a theoretical justification for correcting the revealed disorders during pregnancy and in the long-term process after myomectomy.

Keywords: uterine myoma, pregnancy, prolactin, progesterone, lipid peroxidation.

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДНК В ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

Шман Т. В., Ермилова Т. И.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В работе представлены результаты исследований повреждения и репарации ДНК в лейкемических стволовых клетках с фенотипом CD45^{low}/CD34⁺/CD38⁻ при острых лейкозах у детей по сравнению с нормальными гемопоэтическими стволовыми клетками (далее — ГСК). Показан меньший уровень повреждений ДНК в субпопуляции CD34⁺/CD38⁻ по сравнению с субпопуляцией CD34⁺/CD38⁺ при острых лейкозах и в донорском костном мозге.

Ключевые слова: острый лейкоз, лейкемические стволовые клетки, репарация ДНК.

Введение. Несмотря на достижения в лечении онкологических заболеваний, одной из важнейших причин неэффективности терапии является химио- и радиорезистентность опухолевых клеток. Множество механизмов, опосредующих резистентность, можно разделить на две группы: фармакокинетические (изменяют дозу препарата) и фармакодинамические (влияют на выполнение цитотоксического эффекта) [1]. К 1-й группе относятся такие механизмы, как выброс препарата из клетки белками семейства ABC, биотрансформация и инактивация химиопрепарата системами глутатиона, цитохрома P450 и другие. Ко 2-й группе — ингибирование программы апоптоза, изменение мишеней препарата посредством мутаций, метилирования и др. К этой же группе относится и повышенная активность систем распознавания поврежденной ДНК и запуска ее репарации. Опухолевые стволовые клетки обладают рядом свойств, присущих стволовым клеткам в норме (самовозобновление, нахождение в покоящемся состоянии, высокая активность ABC-транспортеров, систем детоксикации ксенобиотиков и репарации ДНК), которые обуславливают резистентность к современным режимам химиотерапии, что способствует развитию рецидива [2].

В середине 90-х гг. XX в. на примере острого миелоидного лейкоза (далее — ОМЛ) были получены первые данные о существовании особой популяции клеток с иммунофенотипом CD34⁺CD38⁻, которая способна инициировать лейкоз в иммунодефицитных мышах [3]. Клетки с такими свойствами называют лейкоз-иницирующими или лейкемическими стволовыми клетками (далее — ЛСК).

К настоящему времени показано, что количество бластных клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ имеет прогностическое значение при ОМЛ. Выявлено, что высокий процент лейкемических клеток с таким фенотипом при ОМЛ у взрослых и детей достоверно ассоциируется с резистентностью к химиотерапии, высоким уровнем минимальной остаточной болезни, большей частотой рецидивов и худшей выживаемостью пациентов [4]. Несмотря на то, что данные о фенотипе ЛСК фракции при остром лимфобластном лейкозе (далее — ОЛЛ) противоречивы, также показано, что высокое содержание CD34⁺CD38⁻ клеток предсказывает высокий уровень минимальной остаточной болезни в группе педиатрических пациентов с ОЛЛ [5]. Подобные данные, демонстрирующие неблагоприятное значение большого количества ЛСК, подтверждают их особые свойства, способствующие резистентности к терапии. Наиболее изучены механизмы репарации ДНК и вклад их в радио- и химиорезистентность опухолевых стволовых клеток при солидных опухолях, поэтому исследование особенностей репарации лейкемических стволовых клеток при острых лейкозах (далее — ОЛ) является актуальным.

Для оценки вклада репарации в формирование химиорезистентности опухолевых клеток используют методы, позволяющие количественно оценивать повреждение ДНК. Для таких целей нами была предложена схема оценки повреждения и репарации ДНК при ОЛ на основании выявления фосфорилированной формы гистона H2AX [6], являющегося вариантом гистона H2A и одним из белков, ответственных за мониторинг целостности генома. В ответ на повреждение ДНК гистон H2AX фосфорилируется по Ser139, такую фосфорилированную форму гистона называют γ -H2AX. Поскольку локусы γ -H2AX образуются в местах двойных разрывов, то их используют как биомаркеры повреждения ДНК [7].

Цель работы — сравнение эффективности репарации ДНК в нормальных гемопоэтических и лейкемических стволовых клетках *in vitro*.

Материалы и методы. Исследовали 18 образцов опухолевых клеток пациентов детского возраста с диагнозами ОЛЛ (n = 9), ОМЛ (n = 1), рецидивы ОЛЛ (n = 4) и ОМЛ (n = 4).

В группу сравнения были включены образцы костного мозга (далее — КМ) доноров аллогенной трансплантации ГСК (n = 6), а также костный мозг пациентов с неподтвержденным диагнозом (диагностическая группа) ОЛ (n = 8).

Лейкемические клетки пациентов с лейкозами и гемопоэтические предшественники КМ доноров выделяли центрифугированием (30 мин при 400 g) на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma, США). Слой мононуклеарных клеток собирали, отмывали в среде RPMI1640 (Sigma, США) с добавле-

нием 2 % эмбриональной сыворотки телят (далее — ЭТС). Полученные клетки ресуспендировали в среде RPMI1640 в присутствии 10 % ЭТС, 2 mM L-глутамина и 1 % смеси антибиотиков. Для индукции разрывов ДНК лейкемические и мононуклеарные клетки доноров культивировали с этопозидом (10 мкг/мл) 3 и 24 ч в стандартных условиях.

Выявление двойных разрывов (далее — ДР) ДНК по образованию фосфорилированной формы гистона γ -H2AX проводили методом проточной цитофлуориметрии [6]. Оценку уровня фосфорилированного гистона проводили спустя 3 и 24 ч инкубации. Для этого после культивирования с этопозидом клетки отмывали в фосфатном буфере (далее — PBS) и окрашивали антителами в комбинации CD38 PE/D34 PE-Cy-5/CD45 PE-Cy-7 в течение 20 мин при комнатной температуре. После этого клетки отмывали от антител в PBS и фиксировали с помощью 1 %-го раствора параформальдегида (10 мин при +4 °C) и ледяного 80 %-го этанола (не менее 20 ч при температуре -20 °C). Затем клетки дважды отмывали в PBS, ресуспендировали в блокирующем буфере (1 % ЭТС в PBS) и инкубировали в течении 15 мин при комнатной температуре. Далее добавляли антитела против гистона γ -H2AX, меченные AlexaFluor488 (BD Bioscience, США) и инкубировали 30 мин при +4 °C. После этого клетки отмывали в PBS с 3 %-м ЭТС. Учет результатов проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter).

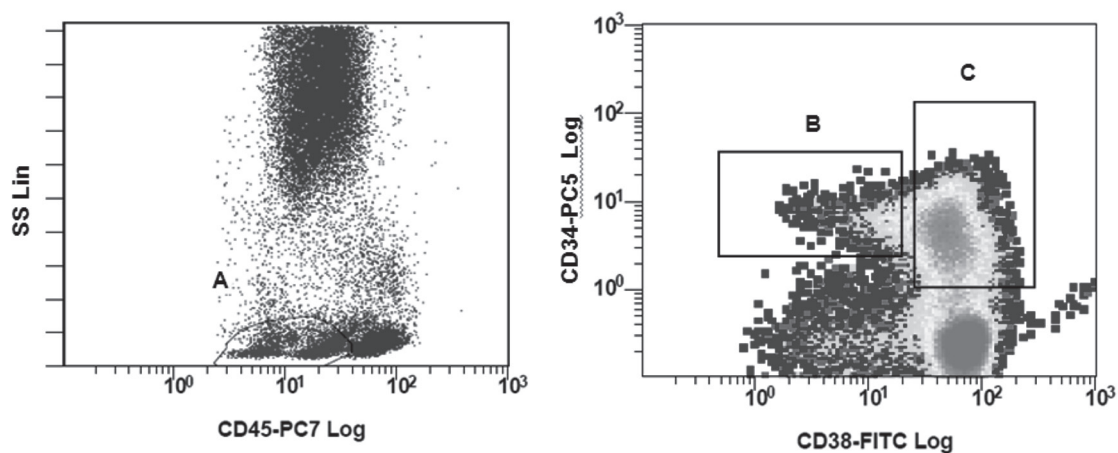
Для учета контрольного (без воздействия) уровня γ -H2AX использовали формулу:

$$((\text{опыт} - \text{контроль}) / (100 - \text{контроль})) \times 100 \%$$

Индекс репарации (далее — ИР) рассчитывали как соотношение уровня γ -H2AX через 24 ч к уровню γ -H2AX через 3 ч инкубирования с этопозидом.

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программы MS Excel, Statistica 6.0, GraphPad Prism. Для расчетов достоверности различий использовали критерий Манна-Уитни, для парных сравнений — критерий Уилкоксона, для сравнения частот — χ^2 -тест.

Результаты и их обсуждение. Гемопозитические стволовые и лейкемические стволовые клетки описывают иммунофенотипом CD45^{low}/CD34⁺/CD38⁻. На рисунке 1 представлен алгоритм выделения субпопуляций стволовых клеток в образце здорового донорского костного мозга.



Регион А — клетки с низким боковым светорассеиванием и сниженной экспрессией CD45 (CD45^{low});
В — клетки с фенотипом CD34⁺CD38⁻; С — с фенотипом CD34⁺CD38⁺

Рисунок 1. — Пример анализа количества ГСК в донорском КМ

Среди CD34⁺ стволовых клеток выделяют наименее дифференцированную субпопуляцию стволовых клеток CD34⁺CD38⁻ (рисунок 1, регион В) и субпопуляцию более дифференцированных клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁺ (рисунок 1, регион С). При сравнении количества клеток в этих субпопуляциях среди клеток предшественников (рисунок 1, регион А) в КМ группы доноров и пациентов достоверных отличий в количестве клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ выявлено не было: в нормальном КМ их количество составило 2,5 (0,9–8,2) %, тогда как при ОЛ — 4,1 (2,2–11,5) %. Однако в донорском КМ достоверно снижено количество CD34⁺CD38⁺ клеток — 14,1 (8,3–26,0) %, тогда как при ОЛ — 82,4 (63,2–92,1) %.

Далее мы сравнили уровни повреждения ДНК через 3 и 24 ч воздействия этопозида в субпопуляциях CD34⁺CD38⁻ и CD34⁺CD38⁺ в опухолевых клетках пациентов с ОЛ и клетках КМ доноров (рисунок 2).

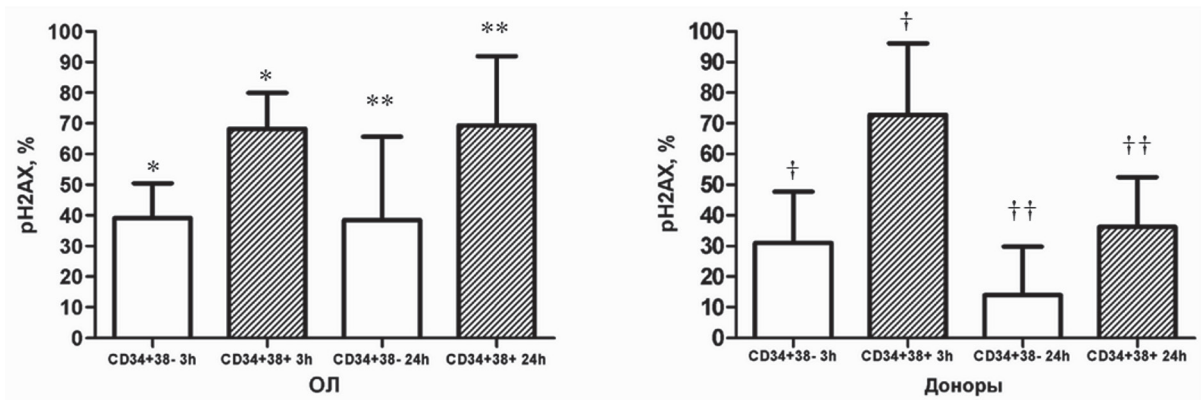


Рисунок 2. — Количество ДР ДНК в клетках с фенотипом CD34+CD38- и CD34+CD38+ через 3 и 24 ч воздействия этопозиды в КМ пациентов с ОЛ (* — $p = 0,004$; ** — $p = 0,1$) и КМ доноров († — $p = 0,016$; †† — $p = 0,09$)

Согласно представленным на рисунке данным, уровень повреждения ДНК через 3 ч воздействия этопозиды достоверно снижен в наименее дифференцированной субпопуляции клеток CD34+CD38- по сравнению с субпопуляцией CD34+CD38+ как в лейкемических клетках пациентов, так и в клетках донорского костного мозга. Через 24 ч различия в количестве двойных разрывов между исследуемыми субпопуляциями сохраняются в группе пациентов и доноров, хотя и менее выражены.

При сравнении эффективности репарации ДНК в анализируемых субпопуляциях выявили отличия между группами пациентов и доноров. На рисунке 3 представлено сравнение количества клеток с поврежденной ДНК через 3 и 24 ч воздействия в субпопуляции CD34+CD38-.

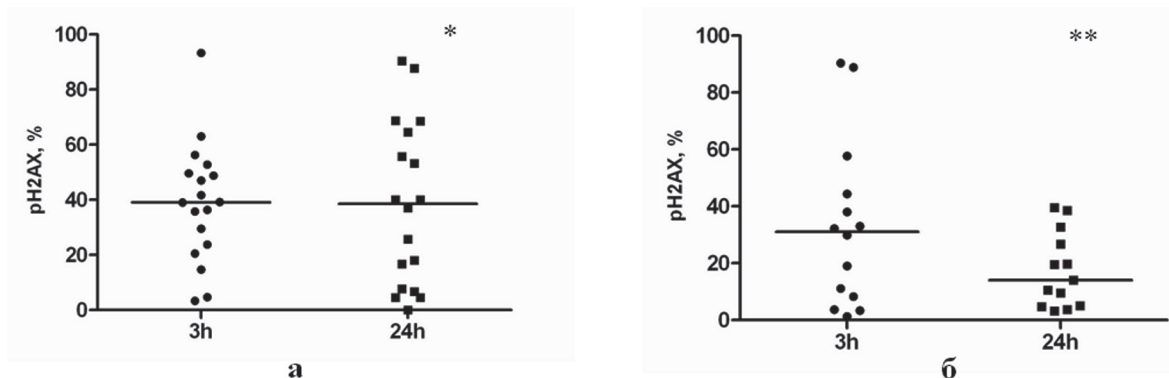


Рисунок 3. — Количество двойных разрывов ДНК в клетках с фенотипом CD34+CD38- через 3 и 24 ч воздействия этопозиды: а — в КМ пациентов с ОЛ (* — $p = 0,98$); б — в КМ доноров (** — $p = 0,03$)

Через 3 ч количество ДР в клетках с фенотипом CD34+CD38- в образцах клеток пациентов составило 39,1 (23,8–49,6) %, клеток донора — 31,1 (8,3–44,4) % ($p = 0,25$), что свидетельствует о сходном уровне повреждения ДНК в этой субпопуляции клеток у пациентов и доноров. Однако через 24 ч количество ДР в клетках пациентов составило 38,4 (7,7–64,6) %, тогда как в клетках доноров наблюдали более низкий уровень повреждения ДНК — 22,9 (13,1–34,4) %. Количество ДР в клетках пациентов с ОЛ через 24 ч практически не изменялось, т. е. репарация не происходит ($p = 0,98$), в случае с нормальным КМ наблюдали достоверное снижение количества ДР, т. е. повреждения ДНК репарируются ($p = 0,03$). Для оценки эффективности репарации также можно использовать индекс репарации, рассчитанный как соотношение количества ДР через 24 ч к уровню ДР через 3 ч. Индекс равен 1, если количество ДР не изменилось, менее 1 — если количество ДР уменьшилось (происходит репарация), индекс более 1 — происходит увеличение ДР. Среди клеток субпопуляции CD34+ CD38- в группе пациентов с ОЛ в 9 из 18 случаев (50,0 %) наблюдали увеличение ИР, тогда как в образцах нормального КМ — только в 5 из 14 (35,7 %).

На рисунке 4 представлены показатели репарации ДНК для субпопуляции CD34+CD38+ после воздействия этопозиды в группе пациентов с ОЛ и группы доноров КМ.

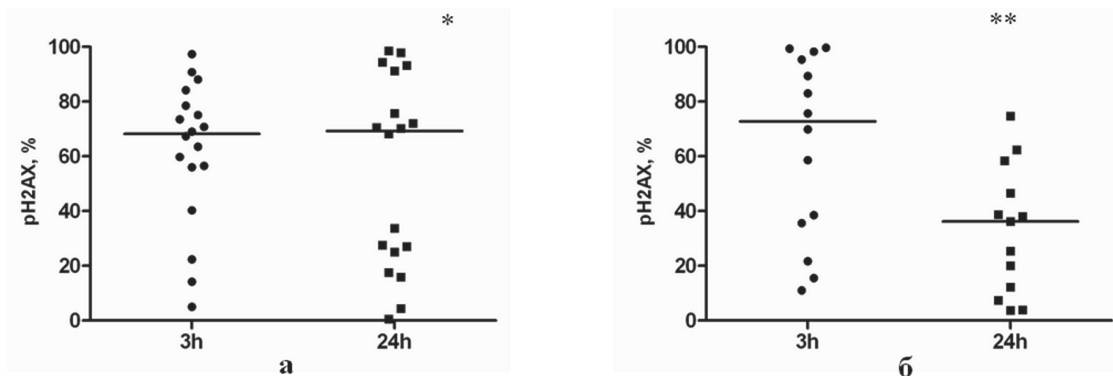


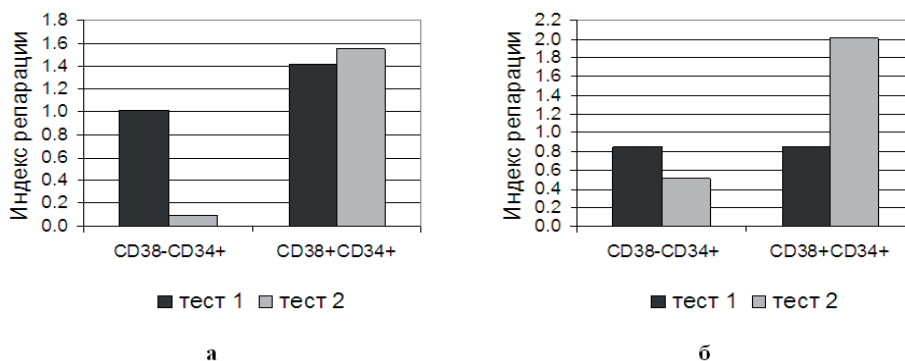
Рисунок 4. — Количество двойных разрывов ДНК в клетках с фенотипом CD34+CD38+ через 3 и 24 ч воздействия этопозида: а — в КМ пациентов с ОЛ (* — $p = 0,37$); б — в КМ доноров (** — $p = 0,006$)

Аналогично данным, полученным для субпопуляции CD34+CD38-, уровень повреждения ДНК через 3 ч воздействия этопозида в группе пациентов и доноров не отличался. Через 3 ч количество ДР в клетках с фенотипом CD34+CD38+ в образцах клеток пациентов составило 68,2 (56,0–78,5) %, клеток донора — 72,8 (35,6–95,4) % ($p = 0,59$). Однако через 24 ч количество ДР в клетках пациентов составило 69,3 (25,1–91,3) %, тогда как в клетках доноров наблюдали сниженный уровень ДР — 36,2 (12,1–46,5) % по сравнению с клетками пациентов. Количество ДР в клетках пациентов с ОЛ через 24 ч практически не изменялось ($p = 0,98$), тогда как в случае с нормальным КМ наблюдали репарацию ДНК, что соответствовало достоверному снижению количества ДР ($p = 0,006$). При сравнении ИР среди клеток субпопуляции CD34+CD38+ в группе пациентов с ОЛ в 14 из 18 случаев (77,8 %) наблюдали увеличение ИР, тогда как в образцах нормального КМ — только в 3 из 14 (21,4 %) ($p = 0,001$). Таким образом, в большинстве случаев ОЛ наблюдали увеличение ИР, что свидетельствует о накоплении ДР и, видимо, дальнейшей гибели клеток, тогда как в случае с нормальным КМ в большинстве случаев происходила репарация ДНК.

Далее мы исследовали эффективность повреждения и репарации ДНК в группах пациентов с первичными ОЛ и его рецидивами. В группе пациентов с рецидивами ОЛ наблюдали сниженное количество повреждений ДНК под воздействием этопозида в исследуемых субпопуляциях опухолевых клеток во все временные точки исследования. Среди субпопуляции CD34+CD38- различия в количестве ДР через 24 ч между группами с первичными и рецидивами ОЛ были достоверны. В группе пациентов с первичными ОЛ незначительная репарация ДНК отмечается только в общей популяции бластных клеток, тогда как в группе пациентов с рецидивами ОЛ репарация ДНК выявлена во всех исследуемых субпопуляциях.

Два пациента с ОМЛ были исследованы дважды (рисунок 5). Первый пациент (№ 1) с рецидивом ОМЛ в состоянии химиорезистентности. Повторное исследование (спустя 1 мес.) было проведено после курса химиотерапии, на которую пациент не ответил. При повторном исследовании было отмечено снижение показателей химиочувствительности лейкомиических клеток в МТТ-тесте *in vitro*, значительное снижение ИР в субпопуляции CD34+CD38-.

Второй пациент (№ 2) первично исследовался при диагностике ОМЛ и второй раз в рецидиве, который развился после аллогенной трансплантации ГСК. При первичном и повторном исследованиях (спустя 7 мес.) наблюдали активность систем репарации в субпопуляции CD34+CD38-.



а — пациент № 1; б — пациент № 2

Рисунок 5. — Изменения показателя индекса репарации в различных субпопуляциях лейкомиических клеток у пациентов с ОМЛ в динамике

Таким образом, у двух пациентов в динамике наблюдали снижение ИР (т. е. усиление процессов репарации) в субпопуляции CD34+CD38-, но не CD34+CD38+, где наблюдается увеличение количества ДР.

Заклучение. В субпопуляции наименее дифференцированных CD34+CD38- клеток по сравнению с субпопуляцией CD34+CD38+ наблюдали достоверно сниженный уровень индукции двойных разрывов ДНК как в случае с острыми лейкозами, так и в случае нормального костного мозга.

В донорском костном мозге после повреждения ДНК в большинстве анализируемых случаев наблюдали индукцию процессов репарации во всех исследуемых субпопуляциях гемопоэтических клеток. В случае с ОЛ индукция репарации в субпопуляции CD34+CD38- наблюдалась в 50 % случаев, в CD34+CD38+ — в 22 %.

В группе пациентов с рецидивами ОЛ по сравнению с первичными лейкозами отмечали снижение интенсивности повреждения ДНК после воздействия этопозида во всех субпопуляциях опухолевых клеток во все временные точки исследования.

У пациентов, наблюдавшихся в динамике, прогрессия заболевания сопровождалась усилением процессов репарации ДНК в субпопуляции клеток с фенотипом CD34+CD38-, но не CD34+CD38+.

Литература

1. Mellor, H. R. Resistance to chemotherapy in cancer : a complex and integrated cellular response / H. R. Mellor, R. Callaghan // *Pharmacology*. — 2008. — Vol. 81, № 14. — P. 275–300.
2. Wang, J. C. Cancer stem cells: lessons from leukemia / J. C. Wang, J. E. Dick // *Trends Cell Biol.* — 2005. — Vol. 15, № 9. — P. 494–501.
3. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice / T. Lapidot [et al.] // *Nature*. — 1994. — Vol. 367. — P. 645–648.
4. Schuurhuis Leukemic stem cells: identification and clinical application / D. Hanekamp, J. Cloos, G.J. Schuurhuis // *Int. J. Hematol.* — DOI 10.1007/s12185-017-2221-2225.
5. Shman, T.V. Frequencies of immature CD34+CD38- and CD34+CD38-CD19+ blasts correlate with minimal residual disease level in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / T. V. Shman, L. V. Movchan, O. V. Aleinikova // *Leuk. Lymphoma*. — 2013. — Vol. 54, № 11. — P. 2560–2562.
6. Ермилова, Т. И. Анализ эффективности повреждения и репарации ДНК по выявлению фосфорилированной формы гистона γ-H2AX в лейкоэмических клетках пациентов с острыми лейкозами / Т. И. Ермилова, А. В. Тарасова, Т. В. Шман // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. — 2016. — № 3. — С. 330–342.
7. Mah, L.-J. γH2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair / L.-J. Mah, A. El-Osta, T. C. Karagiannis // *Leukemia*. — 2010. — Vol. 24. — P. 679–686.

FEATURES OF DNA INJURY AND REPAIR IN LEUKEMIC STEM CELLS FOR PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIA

Shman T. V., Ermilova T. I.

*State Institution “Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology”
Minsk, Republic of Belarus*

In this study it was investigated DNA damage and DNA repair in leukemia stem cells with CD45low/CD34+/CD38- immunophenotype in childhood acute leukemia in comparison with hematopoietic stem cells of bone marrow donors. Significantly decreased DNA damage was found in CD34+/CD38- subpopulation than in CD34+/CD38+ cells as leukemia samples as well donor bone marrows.

Keywords: acute leukemia, leukemia stem cells, DNA repair.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Захарко А. Ю.², Митьковская Н. П.¹, Доронина О. К.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В статье рассмотрены течение беременности, родов и состояние новорожденных у беременных с метаболическим синдромом (далее — МС). Установлено, что беременность на фоне МС чаще сопровождалась развитием раннего токсикоза и гестационного сахарного диабета. У женщин с МС роды чаще были индуцированными, у 46,7 % пациенток с МС наблюдалось осложненное течение родов, в их структуре лидировали аномалии родовой деятельности. У пациенток с МС достоверно чаще рождались дети в состоянии асфиксии различной степени тяжести по сравнению с женщинами без метаболических аномалий и гестоза.

Ключевые слова: метаболический синдром, беременность, роды, гестоз.

Введение. В последнее время выявление связи между МС и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения как в нашей стране, так и за рубежом [2, 6]. Частота распространенности ожирения среди беременных составляет 15–38 %, нарушений углеводного обмена — 5,6 % (4–6 %), артериальной гипертензии (далее — АГ) — 5–20 % [1, 5]. Необходимое для диагностики МС сочетание факторов риска регистрируется у 3–3,5 % беременных [3]. На фоне МС беременность, роды, послеродовый период протекают со значительными осложнениями [2, 4].

Цель работы — изучение влияния МС на течение беременности и родов, состояние новорожденного у женщин с МС.

Материалы и методы. Проспективное исследование включало 156 женщин в III триместре беременности, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2». В основную группу вошли 90 пациенток, имеющих необходимое для диагностики МС сочетание факторов риска, группу сравнения составили 66 пациенток без признаков МС. В зависимости от наличия диагностированного на момент исследования гестоза каждая из групп была разделена на две подгруппы: МС+гестоз ($n = 63$), МС без гестоза ($n = 27$), гестоз ($n = 33$), группа сравнения ($n = 33$). Для диагностики МС были использованы критерии, предложенные Международной Диабетической Федерацией (IDF, 2005). Для определения степени тяжести гестоза нами использована балльная шкала, предложенная С. Goucke в модификации Г. М. Савельевой (1982).

Всем пациенткам проводились сбор анамнеза с изучением данных обменных карт, общий осмотр, включая параметры роста, массы тела, вычислялся индекс массы тела (далее — ИМТ, отношение массы тела к росту в m^2), при этом прибавка массы тела за беременность не учитывалась.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистических программ MS Excel и Statistica 7.0. Полученные данные считали достоверными при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту (28,0 (25,0; 32,0) и 28,0 (25,0; 30,0) лет соответственно, $p > 0,05$), сроку гестации (254 ± 17 и 260 ± 19 дней соответственно, $p > 0,05$), паритету родов. ИМТ у беременных с МС (31,6 (30,1–34,2)) был статистически значимо выше, чем у женщин, имеющих недостаточное для диагностики МС сочетание факторов риска (21,5 (20,3–22,8)), $p < 0,001$. Уровень систолического и диастолического артериального давления (далее — АД) в основной группе и группе сравнения составил 149 ± 16 и 137 ± 20 мм рт. ст., $p < 0,001$; 97 ± 9 и 89 ± 13 мм рт. ст., $p < 0,001$ соответственно. АГ была диагностирована у 33,3 % ($n = 30$) беременных с МС и у 22,7 % ($n = 14$) женщин группы сравнения ($\chi^2 = 1,5$; $p > 0,05$).

При анализе экстрагенитальной патологии в исследованных группах выявлено, что беременные с МС чаще страдают вегетососудистой дистонией (42,2 и 9,1 % соответственно, $\chi^2 = 20,6$; $p < 0,001$), варикозным расширением вен нижних конечностей и наружных половых органов (11,1 и 1,5 % соответственно, $\chi^2 = 5,3$; $p < 0,05$), хроническим бронхитом (6,7 и 0 % соответственно, $\chi^2 = 4,6$; $p < 0,05$), патологией гепатобилиарной системы (10 и 1,5 % соответственно, $\chi^2 = 4,6$; $p < 0,05$) по сравнению с беременными без МС.

У 44,4 % ($n = 40$) беременных с МС и у 53 % ($n = 35$) беременных без МС акушерско-гинекологический анамнез не был отягощен. Выявлено, что у беременных с МС чаще, чем в группе сравнения, наблюдались поликистозные изменения яичников (8,9 и 0 %, $\chi^2 = 4,6$; $p < 0,05$ соответственно) и бесплодие (18,9 и 1,5 %, $\chi^2 = 11,3$; $p < 0,001$ соответственно).

Характеризуя течение беременности в группах исследования, установлено, что у беременных с МС по сравнению с группой беременных с недостаточным для диагностики МС сочетанием факторов риска чаще наблюдается ранний токсикоз (11,1 и 3 %, $\chi^2 = 4,2$; $p < 0,05$ соответственно) и гестационный сахарный диабет (16,7 и 1,5 %, $\chi^2 = 9,5$; $p < 0,001$ соответственно) (таблица 1).

Таблица 1. — Распространенность осложнений гестационного процесса в группах исследования

Показатель	Беременные с МС, $n = 90$	Беременные без МС, $n = 66$
Угрожающий выкидыш, % (n)	34,4 (31)	31,8 (21)
Угрожающие преждевременные роды, % (n)	11,1 (11)	21,2 (14)
Ранний токсикоз, % (n)	11,1 (11)*	3 (2)
Анемия, % (n)	32,2 (29)	42,4 (28)
Хроническая ФПН, % (n)	17,8 (16)	9,1 (6)
Многоводие, % (n)	4,4 (4)	1,5 (1)
Маловодие, % (n)	2,2 (2)	1,5 (1)

Окончание таблицы 1

Показатель	Беременные с МС, n = 90	Беременные без МС, n = 66
СЗРП, % (n)	6,7 (6)	1,5 (1)
Гестационный сахарный диабет, % (n)	16,7 (15)**	1,5 (1)
Холестаз беременных, % (n)	1,1 (1)	3 (2)
Острые респираторные заболевания, % (n)	34,4 (31)	33,3 (22)
Гестационный пиелонефрит, % (n)	4,4 (4)	6,1 (4)
Обострение хронической патологии, % (n)	8,9 (8)	3 (2)
* — достоверность различий между группами $p < 0,05$; ** — достоверность различий между группами $p < 0,001$.		

В соответствии с дизайном исследования группы пациенток с гестозом формировались, учитывая гипертензивные расстройства беременности как наиболее распространенную группу осложнений, сопровождающих беременность на фоне МС, поэтому распространенность гестоза у беременных обеих групп не оценивалась. Для характеристики течения гипертензивных расстройств беременных на фоне МС мы сравнивали подгруппы пациенток с МС, беременность которых осложнилась развитием гестоза (n = 63), и пациенток без МС с гестозом (n = 33). Ранее (до 34 недель гестации) развитие гестоза наблюдалось у 25,4 % (n = 16) пациенток с МС и у 48,5 % (n = 16) женщин без МС ($\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$). У 8 (12,7 %) женщин с МС и у 14 (42,4 %) беременных без МС во время родов наблюдалось утяжеление степени гестоза ($\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$). У 42 (46,7 %) пациенток основной группы и у 17 (25,8 %) женщины группы сравнения роды протекали без осложнений ($\chi^2 = 7,1$; $p < 0,01$).

В структуре осложнений родов у пациенток с МС лидировали аномалии родовой деятельности (таблица 2).

Таблица 2. — Структура осложнений родов и послеродового периода в исследуемых группах

Показатель	Беременные с МС, n = 90	Беременные без МС, n = 66
Слабость родовой деятельности, % (n)	15,6 (14)* $\chi^2 = 5,7$; $p < 0,05$	3 (2)
Преждевременный разрыв плодных оболочек, % (n)	15,6 (14)	19,7 (13)
Декомпенсация плацентарной недостаточности, % (n)	6,7 (6)	1,5 (1)
Клинически узкий таз, % (n)	2,2 (2)	1,5 (1)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, % (n)	1,1 (1)	1,5 (1)
Дефект плаценты или плодных оболочек, % (n)	5,6 (5)	4,5 (3)
Гематомы и разрывы влагалища, % (n)	3,3 (3)	4,5 (3)
Задержка плаценты и плодных оболочек, % (n)	2,2 (2)	0 (0)
Гипотоническое кровотечение, % (n)	2,2 (2)	3 (2)
* — достоверность различий между группами $p < 0,05$.		

В группе беременных с МС самопроизвольное начало родовой деятельности зафиксировано у 24,4 % (n = 22) женщин, индуцированные роды — у 41,1 % (n = 37), в группе сравнения у 50 % (n = 33) пациенток роды начались самопроизвольно ($\chi^2 = 14,1$; $p < 0,001$), у 25,6 % (n = 17) была родоиндукция ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$). Это объяснялось тем, программируемые роды являются предпочтительными у пациенток с МС в связи с высоким риском развития осложнений у данной категории беременных.

У 4,4 % (n = 4) беременных основной группы роды были преждевременными, из них — 3 (75 %) женщины были родоразрешены в экстренном порядке оперативным путем в связи с нарастанием явлений гестоза, у 1 пациентки наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке 252 дня беременности и роды закончились через естественные родовые пути. В группе сравнения преждевременные роды наблюдались у 16,7 % (n = 11) женщин ($\chi^2 = 6,5$; $p < 0,05$), из них 9 (81,8 %) родоразрешены оперативным путем из-за утяжеления проявлений гестоза, у 2 (18,2 %) роды начались самопроизвольно в сроке 252 и 256 дней гестации.

Следует отметить, что в обеих группах пациенток преждевременные роды наблюдались только в подгруппах женщин, беременность которых осложнилась гестозом.

Роды через естественные родовые пути состоялись у 52,2 % (n = 47) женщин с МС, посредством операции кесарево сечение — 47,8 % (n = 43) пациенток с МС, из них в экстренном порядке прооперировано 32,6 % (n = 14), в плановом — 67,4 % (n = 29). В группе сравнения через естественные родовые пути родили 65,2 % (n = 43), оперативным путем — 34,8 % (n = 23), из них экстренно — 52,2 % (n = 12), планово — 47,8 % (n = 11). Показания для оперативного родоразрешения указаны в таблице 3.

Таблица 3. — Структура показаний для оперативного родоразрешения

Показатель	Беременные с МС, n = 43	Беременные без МС, n = 23
Оперированная матка, % (n)	32,6 (14)* $\chi^2 = 4,6; p < 0,05$	8,7 (2)
Неправильные положения, тазовое предлежание плода, % (n)	9,3 (4)	4,3 (1)
Нарастание явлений гестоза, % (n)	9,3 (4)* $\chi^2 = 12,7; p < 0,001$	47,8 (11)
Декомпенсация плацентарной недостаточности, % (n)	4,7 (2)	4,3 (1)
Острая гипоксия плода, % (n)	2,3 (1)	0 (0)
Клинически узкий таз, % (n)	4,6 (2)	4,3 (1)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, % (n)	2,3 (1)	4,3 (1)
Неудачная попытка индукции родов, % (n)	14 (6)	13 (3)
Упорная слабость родовой деятельности, % (n)	4,6 (2)	8,7 (2)
Длительное бесплодие в анамнезе, % (n)	16,3 (7) $\chi^2 = 4,2; p < 0,05$	0 (0)
Заключение смежных специалистов, % (n)	0 (0)	4,3 (1)
* — достоверность различий между группами $p < 0,05$; ** — достоверность различий между группами $p < 0,001$.		

Среднее количество баллов по шкале Апгар на 1 и 5-й мин после рождения у новорожденных основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличалось: $7,64 \pm 0,95$ и $7,62 \pm 1,06$ соответственно ($p = 0,89$) на 1-й мин; $8,12 \pm 0,74$ и $9,83 \pm 0,8$ соответственно ($p = 0,27$) на 5-й мин. В состоянии асфиксии различной степени тяжести родилось 18 (20 %) детей от матерей с МС и 11 (16,7 %) детей группы сравнения. Из них умеренная асфиксия наблюдалась у 17 (94,5 %) новорожденных, тяжелая асфиксия диагностирована у 1 (5,5 %) ребенка основной группы. Среди детей, рожденных в состоянии асфиксии у матерей группы сравнения, у 10 (90,9 %) новорожденных диагностирована умеренная асфиксия, у 1 (9,1 %) — тяжелая асфиксия.

При анализе состояния новорожденных в подгруппах исследования было выявлено, что у женщин с МС и гестозом, с МС без гестоза, с гестозом без МС достоверно чаще рождались дети в состоянии асфиксии по сравнению с пациентками без гестоза и метаболических аномалий (n = 1,3 %). Так, среди беременных с МС и гестозом у 11 (17,5 %) женщин родились дети в состоянии асфиксии ($\chi^2 = 4,4; p < 0,05$), среди пациенток с МС без гестоза у 7 (30,4 %) детей зафиксирована асфиксия различной степени тяжести ($\chi^2 = 6,7; p < 0,01$), в подгруппе беременных с гестозом без МС у 10 (30,3 %) новорожденных диагностирована асфиксия ($\chi^2 = 8,8; p < 0,01$). Тяжесть состояния новорожденных в группе родильниц с гестозом без МС была обусловлена недоношенностью и, как следствие, наличием респираторного дистресс-синдрома (далее — РДС) (n = 8; 24,2 %).

Осложненное течение раннего неонатального периода наблюдали у 42 (46,7 %) новорожденных из группы женщин с МС и у 28 (42,4 %) женщин группы сравнения. Достоверных различий в распространенности неонатальной желтухи, родового травматизма, перинатальных гипоксически-ишемических повреждений (далее — ГИП) ЦНС, гемолитической болезни новорожденных, инфекционно-воспалительных заболеваний среди групп исследования выявлено не было. У детей, рожденных от матерей с МС и гестозом, чаще диагностировались ГИП ЦНС по отношению к группе сравнения ($\chi^2 = 4,6; p < 0,05$), новорожденные из подгруппы женщин с гестозом без МС также чаще имели ГИП ЦНС, чем дети из подгруппы сравнения ($\chi^2 = 4,3; p < 0,05$). РДС был диагностирован у детей, рожденных от матерей, беременность ко-

торых осложнилась гестозом, причем чаще данное заболевание встречалось в подгруппе женщин с гестозом без МС (24,2 %) по сравнению с пациентками с МС и гестозом (3,2 %), ($\chi^2 = 10,3$; $p < 0,01$), что обусловлено более ранними и тяжелыми проявлениями гестоза у данной категории пациенток и послужило показанием для досрочного родоразрешения.

Заключение. 1. Беременность на фоне МС чаще сопровождалась развитием раннего токсикоза и гестационного сахарного диабета. 2. У женщин с МС роды чаще были индуцированными, у 46,7 % пациенток с МС наблюдалось осложненное течение родов, в структуре осложнений лидировали аномалии родовой деятельности. 3. У пациенток с МС достоверно чаще рождались дети в состоянии асфиксии различной степени тяжести по сравнению с женщинами без метаболических аномалий и гестоза.

Литература

1. Данилова, Л. И. Сахарный диабет и беременность : учеб.-метод. пособие / Л. И. Данилова, И. И. Бурко, З. В. Забаровская. — Минск : БелМАПО, 2010. — 33 с.
2. Михалевич, С. И. Акушерские проблемы у пациенток с метаболическим синдромом / С. И. Михалевич, А. В. Ещенко // Мед. новости. — 2011. — № 6. — С. 18–22.
3. Петунина, Н. А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н. А. Петунина, И. А. Кузина // Ожирение и метаболизм. — 2013. — № 1. — С. 3–8.
4. Committee Opinion № 549. Obesity in Pregnancy // ACOG. — 2013. — Vol. 212, № 1. — P. 213–217.
5. Horvath, B. The metabolic syndrome and the risks of unfavourable outcome of pregnancy / B. Horvath, L. Kovacs, M. Riba // Orv. Hertil. — 2009. — Vol. 150, № 29. — P. 1361–1365.
6. Stupin, J. H. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy / J. H. Stupin, B. Arabin // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 2014. — Vol. 74, № 7. — P. 639–645.

PECULARITIES OF THE COURSE OF PREGNANCY, LABOUR AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Zakharko A. Yu.², Mitkovskaya N. P.¹, Doronina O. K.¹

*¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus
²State Institution “Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Republic of Belarus*

The course of pregnancy, delivery and the state of newborns in pregnant women with metabolic syndrome is observed in the article. It was determined that pregnancy against the background of metabolic syndrome was often accompanied by the development of early toxicosis and gestational diabetes. In women with metabolic syndrome, labours were more often induced, 46.7 % of patients with metabolic syndrome had a complicated course of labour, anomalies of labour prevailed in the structure of complications. Patients with a metabolic syndrome were more likely to have children in a state of asphyxia of varying severity in comparison with women without metabolic abnormalities and hypertensive disorders.

Keywords: metabolic syndrome, pregnancy, labour, hypertensive disorders.

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Шолкова М. В., Доценко Э. А., Ходосовская Е. В., Картун Л. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) имеет высокую коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, атеросклеротической природы. Применяемые для лечения дислипидемий статины обладают плеiotропными эффектами, потенциально полезными для пациентов с ХОБЛ. Цель исследования — оценка плеiotропных эффектов аторвастатина у пациентов с сочетанием гиперлипидемии и ХОБЛ. В исследование вошли 33 пациента с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией, которые были случайным образом разделены на две группы: 23 пациента получали в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ аторвастатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 24 недель; 10 пациентов получали только стандартную терапию ХОБЛ. У пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению с пациентами группы сравнения, выявлено улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду (далее — ОФВ₁) с $1,51 \pm 0,7$ до $1,88 \pm 0,7$ л, $p = 0,026$, улучшение эндотелиальной функции (рост эндотелий-зависимой вазодилатации с $5,7 [2,3–12,2]$ до $15,5 \% [12,2–17,4]$ ($p = 0,028$)).

Ключевые слова: аторвастатин, гиперлипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение. ХОБЛ в последние десятилетия приобрела характер эпидемии и стала одной из ведущих мировых причин заболеваемости и смертности. В развитых странах с высокой распространен-

ностью курения хронические обструктивные заболевания легких ответственны примерно за 7 % смертей [1]. Вследствие высокой коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями большая часть пациентов с легким и средней тяжести течением ХОБЛ погибают не от дыхательной недостаточности, а от сердечно-сосудистой патологии [2]. Для лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, широко применяются статины (ингибиторы гамма-метил-глутарил-КоА-редуктазы). Плейотропные эффекты этих средств обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиоксидантными свойствами, оказывают влияние на эндотелиальную функцию, модификацию структуры сосудистой стенки и др. [3], которые могут быть потенциально полезными для пациентов с ХОБЛ.

Цель работы — оценка плейотропных эффектов аторвастатина у пациентов с сочетанием гиперлипидемии и ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ [4] не ранее чем через 2 недели после обострения заболевания в сочетании с гиперлипидемией.

Критерии включения: возраст пациентов — 40–65 лет, хроническая обструктивная болезнь легких 1–3 стадия (клиническая группа A–D) [4], дислипидемия и сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE более 1 %, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет, выявленная или подозреваемая гиперчувствительность к лекарственным средствам группы статинов, хроническая сердечная недостаточность выше III класса по классификации NYHA, хроническая болезнь почек 4-й стадии и выше, острая и хроническая печеночная недостаточность, прием лекарственных групп статинов на протяжении последнего месяца перед исследованием, сахарный диабет в стадии клинико-метаболической декомпенсации, острые и хронические лейкозы, анемия тяжелой степени, острые формы ишемической болезни сердца протяжением последних 6 мес. до исследования, иммуносупрессивная терапия.

Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «б-я городская клиническая больница» г. Минска после одобрения этического комитета клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Все пациенты получали стандартное лечение ХОБЛ, включавшее ингаляционные β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы, глюкокортикостероиды или их комбинации. В зависимости от назначения аторвастатина пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг/сут (производство РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). В группе 2 (группа сравнения) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ.

Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель (исходно — визит 1, через 24 недели — визит 2). Пациентам проводилось общеклиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы, спирография (спирограф «МАС-1», Республика Беларусь), для бронходилатационной пробы (далее — БП) использовался препарат «Беротек Н» (Германия). Всем пациентам выполнялось дуплексное ультразвуковое исследование сонных и плечевых артерий на аппарате «General Electric Vivid Q» (США) с помощью линейного датчика с частотой 4–13 МГц. Определялась толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии (далее — КИМ) и эндотелий-зависимая вазодилатация (далее — ЭЗВД) плечевой артерии. Проба с ЭЗВД плечевой артерии проводилась по методике Celermayer et al. [5]. Толщина КИМ сонной артерии 0,8–0,9 мм расценивалась как нормальная, 1,0–1,3 мм — утолщение, 1,4 мм и более — как формирование атеросклеротической бляшки. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста диаметра плечевой артерии на 10 % от исходного. Эндотелий-зависимая вазодилатация менее 10 % и вазоконстрикция расценивались как признаки эндотелиальной дисфункции. У всех пациентов натошак измерялся уровень общего холестерина (далее — ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (далее — ЛПВП), триглицеридов (далее — ТГ), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (далее — ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда. Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Сlima MC -15» (Испания) с использованием стандартных биохимических наборов.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовался тест Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Средние значения количественных признаков при нормальном распределении представлены в виде $M \pm m$ (M — среднее выборочное, m — стандартное отклонение). Для величин с отличным от нормального распределением указана медиана (Me) и межквартильный диапазон. Для сравнения двух групп применялся U-критерий Манна–Уитни. Анализ количественных данных при повторных измерениях проводился при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обследовано 33 пациента (82 % мужчин, 18 % женщин); средний возраст — 58,6±6,1 года. В группу 1 вошло 23 пациента, в группу 2 — 10. Группы были сопоставимы по основным социально-демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1). Показатели спирогаммы до начала исследования между группами достоверно не различались.

Таблица 1. — Социально-демографическая и клиническая характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 10)	p
Возраст, годы	59,2±5,6	57,3±7,4	>0,05
Пол, м/ж, %	19/4 (83/17)	8/2 (80/20)	>0,05
Курение, не курят/курят/бросили, %	3/10/10 (13/43,5/43,5)	2/2/6 (20/20/60)	>0,05
Интенсивность курения, пачко-лет	23,6±13,0	20,6±14,2	>0,05
Стадия ХОБЛ, 1/2/3	3/10/10	2/2/6	>0,05
Клиническая группа, A/D/C/D	4/10/1/8	1/4/0/5	>0,05
mMRC	2,0 [1,0–3,0]	2 [1,0–2,0]	>0,05
ИБС, n (%)	10 (43)	2 (20)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (78)	10 (100)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	2 (8,6)	1 (10)	>0,05

При сравнении уровня липидов исходно (визит 1) и через 24 недели (визит 2) у пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено снижение уровня общего холестерина с 6,7 до 5,4 ммоль/л (19,4 %). В группе сравнения уровень ОХ вырос на 4% — с 7,4 до 7,7 ммоль/л. Схожие изменения произошли с уровнем холестерина ЛПНП: в группе 1 произошло снижение с 3,9 до 3,0 ммоль/л (23,1 %), в группе 2 — рост с 4,5 до 4,9 ммоль/л (8,9 %). Различия между группами не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. — Динамика состояния липидтранспортной системы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОХ, ммоль/л	1	6,7±1,6	7,4±1,5
	2	5,4±2,4	7,7±1,9
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1	1,9±0,9	2,0±0,7
	2	1,7±0,6	1,7±0,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1	3,9±1,8	4,5±1,9
	2	3,0±2,0	4,9±1,8
ТГ, ммоль/л	1	2,1±0,6	2,0±0,5
	2	1,6±0,8	2,0±0,4

При оценке толщины КИМ сонных артерий (таблица 3) у пациентов, принимавших аторвастатин, произошло уменьшение КИМ с 0,96 [0,86–1,1] до 0,91 [0,8–1,0] мм справа и с 1,0 [0,9–1,0] до 0,98 [0,84–1,0] мм слева, тогда как в группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению КИМ, хотя различия не достигали уровня статистической значимости.

Анализ эндотелиальной функции выявил увеличение диаметра плечевой артерии после компрессионной пробы в группе 1 через 24 недели приема аторвастатина (с 5,1 до 5,6 мм, $p = 0,049$) и нормализацию эндотелиальной функции (эндотелий-зависимая вазодилатация увеличилась с 5,7 до 15,5 % ($p = 0,028$)) (таблица 3). В группе контроля диаметр плечевой артерии увеличился менее значительно (с 4,3 до 4,6 мм), а эндотелий-зависимая вазодилатация даже несколько снизилась (с 10 до 3,8 %).

Таблица 3. — Динамика функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель		Группа 1		Группа 2	
		визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
КИМ сонной артерии, мм	справа	0,96 [0,86–1,1]	0,91 [0,8–1,0]	0,90 [0,86–1,0]	0,90 [0,9–1,0]
	слева	1,0 [0,9–1,0]	0,98 [0,84–1,0]	0,86 [0,78–1,0]	1,0 [0,8–1,0]
d плечевой артерии, мм	до пробы	4,8 [4,2–5,4]	4,8 [4,5–5,3]	4,0 [3,6–4,2]	4,4 [4,0–5,2]
	после пробы	5,1 [4,6–5,7]*	5,6 [5,4–6,0]*	4,3 [4,3–4,6]	4,6 [4,5–5,1]
Максимальная скорость в плечевой артерии, м/с	до пробы	0,67 [0,53–0,8]	0,56 [0,51–0,7]	0,63 [0,6–0,8]	0,55 [0,5–1,3]
	после пробы	0,78 [0,61–0,99]	0,71 [0,54–0,96]	0,67 [0,6–0,8]	0,70 [0,4–0,8]
ЭЗВД, %		5,7 [2,3–12,2]*	15,5 [12,2–17,4]*	10 [7,5–13,9]	3,8 [-1,3–11,5]

* — достоверность различий между визитами $p < 0,05$.

Тест 6-минутной ходьбы продемонстрировал тенденцию к увеличению пройденного расстояния у пациентов, принимавших аторвастатин (с 320 до 345 м), тогда как в группе контроля пройденное расстояние уменьшилось (с 385 до 375 м), хотя различия не достигали уровня статистической значимости (таблица 4). Данный результат особенно важен, поскольку миопатия как побочный эффект статинов может ухудшать переносимость физической нагрузки, однако у пациентов с ХОБЛ на фоне приема аторвастатина показатели даже улучшились в отличие от группы сравнения.

Таблица 4. — Динамика теста шестиминутной ходьбы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

	Группа 1		Группа 2	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
6-минутный тест	320 [290–380]	345** [250–390]	385 [260–410]	375** [355–415]

** — достоверность различий между визитами $p > 0,05$.

При сравнении показателей спирограммы (таблица 5) в группе пациентов, принимавших аторвастатин, спирографические показатели улучшились после 24 недель наблюдения. Для ОФВ₁ данные изменения были статистически значимы. ОФВ₁ до проведения БП вырос с $1,51 \pm 0,7$ до $1,88 \pm 0,7$ л ($p = 0,026$) и с 47,6 до 57,5 % от должного ($p = 0,031$). Имела место тенденция к улучшению и других показателей спирограммы, однако различия были статистически незначимыми.

В группе сравнения наблюдалось некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания.

Таблица 5. — Динамика показателей спирограммы у пациентов с ХОБЛ в течение 24 недель

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОФВ ₁ , л до БП	1	$1,51 \pm 0,7$	$1,89 \pm 1,0$
	2	$1,88 \pm 0,7^*$	$1,75 \pm 0,8$
ОФВ ₁ , % от должного до БП	1	$47,6 \pm 21,3$	$44,5 \pm 23,9$
	2	$57,5 \pm 19,0^*$	$47,3 \pm 11,3$
ОФВ ₁ , л после БП	1	$1,66 \pm 0,7$	$1,73 \pm 0,8$
	2	$2,01 \pm 0,8$	$1,90 \pm 0,6$
ОФВ ₁ , % от должного после БП	1	$52,9 \pm 21,9$	$52,6 \pm 24,9$
	2	$61,5 \pm 21,2$	$52,6 \pm 3,7$

Окончание таблицы 5

Показатель	Визит	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)
ОФВ1/ФЖЕЛ после БП	1	55,4±13,7	54,6±12,5
	2	59,6±11,3	50,6±12,0
	2	28,0±11,6	24,6±3,5
ПОС выдоха, % от должного до БП	1	51,7±22,4	51,6±30,4
	2	61,7±21,8	49,0±13,0
ПОС выдоха, % от должного после БП	1	52,8±17,4	57,6±28,2
	2	67,5±21,5	48,6±16,8
* — достоверность различий между визитами $p < 0,05$.			

По результатам представленного исследования использование аторвастатина в течение 6 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с дислипидемией приводит к улучшению эндотелиальной функции, что соответствует результатам других наблюдений [6, 7]. Возможно, именно эти эффекты опосредованно влияют на результаты теста 6-минутной ходьбы и улучшение спирографических показателей. Мы полагаем, что увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы нельзя объяснить только положительными сдвигами в состоянии сердечно-сосудистой системы, поскольку меньше половины пациентов в нашем исследовании страдали хроническими формами ишемической болезни сердца. Другим возможным объяснением улучшения функции внешнего дыхания при приеме аторвастатина может быть противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, однако данное предположение требует дальнейших исследований.

Заключение. Аторвастатин в дозе 20 мг у пациентов с гиперлипидемией и ХОБЛ на протяжении 24 недель приводит к снижению уровня общего холестерина с 6,7 до 5,4 ммоль/л (на 19,4 %), холестерина ЛПНП с 3,9 до 3,0 ммоль/л (на 23,1 %), $p > 0,05$. У пациентов, принимавших аторвастатин, произошло улучшение функции внешнего дыхания: увеличение ОФВ₁ с 1,51±0,7 до 1,88±0,7 л, $p = 0,026$ (47,6 и 57,5 % от должного, $p = 0,031$). Прием аторвастатина у пациентов с ХОБЛ на протяжении 24 недель также нормализовал эндотелиальную функцию (ЭЗВД увеличилась с 5,7 [2,3–12,2] до 15,5 % [12,2–17,4], $p = 0,028$). У пациентов, принимавших аторвастатин, улучшились результаты теста 6-минутной ходьбы (с 320 [290–380] до 345 [250–390] м), хотя различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Гиполипидемические эффекты аторвастатина были статистически недостоверны, и можно полагать, что улучшение бронхиальной проходимости и эндотелиальной функции обусловлены плеiotропными эффектами препарата.

Выводы. Плеiotропные эффекты аторвастатина могут быть полезны пациентам с ХОБЛ.

Литература

1. World Health Organization Prevention and Control of Noncommunicable Diseases : Guidelines for Primary Health Care in Low Resource Settings. Geneva : World Health Organization; 2012 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf. — Дата доступа : 11.02.2017.
2. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey [et al.] // Thorax. — 007. — Vol. 62, № 5. — P. 411–415.
3. Доценко, Э. А. Смена парадигмы гиполипидемической терапии: от гиперхолестеринемии к высокому сердечно-сосудистому риску / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова, Д. П. Саливончик // Мед. новости. — 2015. — Т. 248, № 5. — С. 9–13.
4. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://goldcopd.org>. — Дата доступа : 12.04.2016.
5. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Groch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
6. Margaritis, M. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering / M. Margaritis, K. M. Channon, C. Antoniades // Antioxid. Redox. Signal. — 2014. — Vol. 20, № 8. — P. 1198–1215.
7. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. K. Reriani [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2011. — Vol. 18, № 5. — P. 704–716.

THE EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Sholkava M. V., Dotsenko E. A., Khadasouskaya A. V., Kartun L. V.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high comorbidity with cardiovascular diseases and atherosclerosis. Statins are used to management hyperlipidemia, they have many pleiotropic effects and thus they may be potentially useful for patients with COPD. The purpose of the study is to assess the pleiotropic effects of atorvastatin in patients with a combination of hyperlipidemia and COPD.

Thirty-three COPD adults with hyperlipidemia were randomly divided into two groups. In the first group atorvastatin was applied (20 mg per day, 24 weeks, N = 23) and the second one was the control group (N = 10). Atorvastatin therapy increases the volume of forced expiration in the first second (FEV1) from 1.51 ± 0.7 to 1.88 ± 0.7 liters, $p = 0.026$, and improves the endothelium-dependent vasodilation from 5.7 (2.3–12.2) to 15.5 % (12.2–17.4), $p = 0.028$. Conclusion: pleiotropic effects of atorvastatin can be useful for patients with COPD.

Keywords: atorvastatin, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease.

ПРИМЕНЕНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Бобр Т. В.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Частичная атрофия зрительного нерва вследствие сосудистых поражений развивается как после острых, так и хронических нарушений кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва. Но лишенный питания зрительный нерв погибает не полностью. Небольшая часть волокон сохраняет способность передавать сигналы, но эти волокна связаны с отдельными разбросанными участками сетчатки глаза, и по сигналам от них мозг не может составить цельную картину. Чрескожная электростимуляция зрительного нерва является эффективным методом в лечении частичной его атрофии сосудистого генеза, способствует стабилизации и улучшению зрительных функций с сохранением пролонгированного положительного результата. Целесообразно использование повторного курса электростимуляции через 6 мес. для стабилизации достигнутого эффекта.

Ключевые слова: частичная атрофия зрительного нерва, электростимуляция зрительного нерва.

Введение. Зрительный нерв, как и любая область мозга, очень чувствителен к снабжению кислородом и питательными веществами. Частичная атрофия зрительного нерва (далее — ЧАЗН) — дегенеративное заболевание, является одной из главных причин слепоты и слабовидения и недостаточно компенсируется способами медикаментозной терапии [1]. ЧАЗН вследствие сосудистых поражений развивается как после острых, так и хронических нарушений кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва на фоне уже имеющихся атеросклеротических и гипертонических поражений сосудов глаза, которые являются отражением общего страдания сердечно-сосудистой системы организма. Исследования показали, что лишенный питания зрительный нерв погибает не полностью. Небольшая часть волокон сохраняет способность передавать сигналы. Но эти волокна связаны с отдельными разбросанными участками сетчатки глаза, и по сигналам от них мозг не может составить цельную картину. Воздействуя на зрительный нерв электроимпульсами, можно частично восстановить его способность к передаче сигналов [2–5].

Цель работы — оценка эффективности использования чрескожной электростимуляции зрительного нерва в лечении частичной его атрофии сосудистого генеза.

Материалы и методы. Исследовано 26 пациентов (52 глаза) в возрасте от 50 до 76 лет. Длительность заболевания составила $6,5 \pm 1,1$ года. Ранее все эти пациенты получали необходимую сосудистую терапию. В процессе лечения и в течение последующих 2–3 мес. пациенты отмечали увеличение остроты зрения. Через 6 мес. — зрительные функции возвращались к исходным данным.

Степень повреждения зрительного нерва и изменения зрительных функций оценивали с помощью следующих методов обследования: визометрия, компьютерная пороговая периметрия, офтальмоскопия, критическая частота слияния мельканий, определение порога электрической чувствительности (далее — ПЭЧ) и электрической лабильности, электроретинография, определение зрительно-вызванных потенциалов (паттерн ЗВП). Электроретинографию (общая ЭРГ, палочковая ЭРГ, колбочковая ЭРГ, ритмическая ЭРГ на 30 Гц) проводили по стандартной методике ISCEV, анализировалась амплитуда b-волны различных видов ЭРГ как наиболее значимая (постсинаптическая b-волна ЭРГ отражает нейрональную активность как в наружных, так и во внутренних плексиформных слоях сетчатки) [3].

До начала электростимуляции все пациенты получили консультацию врача-невролога и врача-терапевта для оценки неврологического и соматического статуса с целью определения показаний и противопоказаний к применению методов стимулирующей терапии и для назначения адекватных медикаментозных препаратов. Медикаментозное лечение назначали всем пациентам с учетом индивидуальных особенностей, которое включало в себя комбинацию вазодилататоров, ангиопротекторов, ноотропных и нейротрофических препаратов, антиоксидантов.

После окончания курса медикаментозной терапии всем пациентам проводилась чрескожная электростимуляция зрительных нервов. При данном виде лечения возбуждение зрительной системы осуществляется импульсами тока в пачечном режиме, которые моделируют характер нейронной активности и соответствуют электрической активности нейронов зрительного анализатора. Прохождение импульсов электрического тока идентично ходу возбуждения в зрительном анализаторе [5]. В подборе параметров стимулирующего тока и их коррекция мы руководствовались разработками З. М. Сафиной (патент РФ № 2161019). Применялся электростимулятор ЭСОМ (Медицинское научно-производственное предприятие «НЕЙРОН», г. Уфа, РФ). Интенсивность раздражающего тока устанавливали по данным ПЭЧ. Величина стимулирующего тока на 50–100% превышала пороговое значение и устанавливалась в зависимости от субъективных ощущений пациента. Интенсивность тока не менялась в течение всего сеанса. Частота импульсов устанавливалась в зависимости от электрической лабильности данного пациента. Время сеанса стимуляции — от 6 до 10 мин на каждый глаз. Стимуляция проводилась под контролем субъективных характеристик фосфена (стабильность, распространенность, наличие дискретности, цветность). В случае неудовлетворительных характеристик фосфена в ходе процедуры лечения изменялись параметры стимуляции. Курс лечения состоял из 10 сеансов. Обследование проводили до лечения, после 5-го сеанса электростимуляции, сразу после лечения и через 6 мес. Эффективность комплексного лечения ЧАЗН оценивали по данным, характеризующим зрительные функции и состояние зрительного анализатора пациентов.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Выборочные параметры представлены в виде среднего значения (M) ± ошибка среднего (m); p — достигнутый уровень значимости при проверке различий до и после лечения; n — количество исследуемых глаз. Отличия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате поражения зрительного нерва у исследуемых пациентов функционально было отмечено увеличение ПЭЧ (по данным регистрации потенциала действия нерва), снижение лабильности и скорости проведения сигнала в зрительном нерве, а также в снижении светочувствительности сетчатки. Динамика изменений функционального состояния зрительного анализатора пациентов в процессе лечения представлена в таблице.

Таблица — Изменение функционального состояния зрительного анализатора у пациентов при проведении электростимуляции

Показатель	До начала лечения	Через 5 сеансов электростимуляции	Через 10 сеансов	Через 6 мес.
Острота зрения	0,06±0,02	0,07±0,03 p>0,05	0,1±0,05 p>0,05	0,09±0,02 p>0,05
ПЭЧ, мкА	240±4,1	180,2±3,4 p>0,05	120,0±2,2 p<0,05	180±2,1 p<0,05
Суммарная светочувствительность сетчатки, dB	1018,0±14,1	1172,1±17,3 p<0,05	136,3±17,1 p<0,05	1250,1±17,8 p<0,05
Латентность P100, ms	160,0±4,1	157,7±3,1 p>0,05	153,2±3,1 p>0,05	156,0±4,0 p>0,05
Общая ЭРГ, mkV	59,1±3,9	62,3±4,0 p>0,05	73,5±4,2 p<0,05	61,4±4,0 p>0,05
Палочковая ЭРГ, mkV	42,2±3,2	44,3±3,7 p>0,05	51,7±3,5 p<0,05	45,0±3,4 p>0,05
Колбочковая ЭРГ, mkV	22,3±1,5	25,6±1,7 p>0,05	28,5±1,6 p<0,05	23,6±1,7 p>0,05
Ритмическая ЭРГ, mkV	15,3±1,1	20,1±1,2 p>0,05	23,5±1,2 p<0,05	17,6±1,4 p>0,05

Как следует из данных таблицы, явный прирост остроты зрения и суммарной светочувствительности сетчатки наблюдался уже через 5 сеансов электростимуляции, достигая наибольшего значения после окончания курса. Положительная динамика данных ПЭЧ после лечения была получена даже в тех случаях, когда не наблюдали прироста остроты зрения. Кроме того, после 5-го сеанса электростимуляции отмечалось увеличение скорости проведения импульсов (уменьшение латентности пика P100). Амплитуда волн различных видов ЭРГ у исследуемых пациентов достигала наивысшего значения после окончания курса электростимуляции.

Наибольший положительный результат в функциональном состоянии зрительного анализатора исследуемых пациентов был достигнут по окончании электростимуляции. Кроме того, установлено, что на улучшение зрительных функций у пациентов не влияла длительность заболевания.

Через 6 мес. после окончания курса лечения (как следует из данных таблицы) функциональные показатели исследуемых пациентов несколько уменьшились, но все же были выше тех, которые были зарегистрированы до начала электростимуляции.

Раздражение импульсным током вызывает рефлекторную реакцию нейрозрительной системы человека, вследствие чего возникает формирование новой адекватной реакции не только нервной системы, но и всего организма на внешнее воздействие и образование нового функционального уровня. Эта внутренняя частичная функциональная перестройка обусловлена возникновением длительной посттритонической потенциации в зрительной коре, изменением метаболизма нервной ткани на всех уровнях нейро-зрительной системы, ростом секреции специфических биологически активных веществ, улучшением регуляции деятельности эндокринных желез, общего и регионального кровообращения, иммунными сдвигами в организме [4–7].

Лечение пациентов с частичной атрофией зрительных нервов сосудистого генеза с применением чрескожной электростимуляции позволяет сделать следующие выводы:

1. Чрескожная электростимуляция зрительного нерва является эффективным методом улучшения зрительных функций и может быть рекомендована для использования по показаниям в составе комплекса мероприятий при лечении ЧАЗН сосудистой этиологии.

2. Применение чрескожной электростимуляции способствует стабилизации и улучшению зрительных функций с сохранением пролонгированного положительного результата.

3. Целесообразно использование повторного курса электростимуляции через 6 мес. для стабилизации достигнутого эффекта и для дальнейшего улучшения зрительных функций.

Литература

1. Шигина, Н. А. Клинический анализ результатов лечения пациентов с атрофией зрительного нерва / Н. А. Шигина // Глаукома. — 2002. — № 1. — С. 28–34.
2. Электростимуляция зрительных нервов как метод «фоновой» терапии при цилиохориоидальных отслойках (ЦХО) после антиглаукоматозных операций / Ф. И. Бирюков [и др.] // Современные методы медицинской реабилитации при патологии органа зрения : материалы межрегион. науч.-практ. конф. — Гомель, 2001. — С. 16–18.
3. Современная электроретинография в клинике глазных болезней / А. М. Шамшинова [и др.] // Рус. офтальмол. журн. — 2001. — № 1. — С. 30–35.
4. Восстановление зрительных функций у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва после перенесенной нейроинфекции методом электро- и магнитостимуляции / Л.Ф. Линник [и др.] // Офтальмохирургия. — 1993. — № 3. — С. 23–30.
5. Федоров, С. Н. Функциональные показатели электростимуляции зрительного нерва при его частичной атрофии в результате сосудистой недостаточности / С. Н. Федоров // Офтальмохирургия. — 1989. — № 3. — С. 3–8.
6. Общие свойства фосфенов, вызываемых электрической стимуляцией зрительной коры / Е. Б. Компанец [и др.] // Физиология человека. — 1982. — Т. 2, № 8. — С. 585–587.
7. Динамика показателей электрической чувствительности и лабильности зрительной системы у больных, леченных способом контактных электростимуляций пораженных зрительных нервов / А. В. Никольский [и др.] // Вестн. офтальмологии. — 1986. — № 2. — С. 59–62.

THE USE OF TRANSCUTANEOUS ELECTROSTIMULATION IN THE TREATMENT OF PARTIAL ATROPHY OF THE OPTIC NERVE VASCULAR GENESIS

Bobr T. V.

*State Institution "Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology",
Gomel, Republic of Belarus*

Partial atrophy of the optic nerve due to vascular lesions developing after acute and chronic circulatory disorders in the vessels of the retina and optic nerve. But without food optic nerve dies completely. A small portion of the fibers retains the ability to transmit signals. Percutaneous electrostimulation of the optic nerve

is an effective method in the treatment of partial atrophy of vascular origin, contributes to stabilization and improvement of visual functions with preservation of the prolonged positive result. It is advisable to use a second course of electrical stimulation in 6 months to stabilize the achieved effect.

Keywords: partial atrophy of the optic nerve, electrical stimulation of the optic nerve.

ПРОБЛЕМНО-МОТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Голубович В. В.¹, Гелда А. П.², Шаденко В. Н.², Рунец К. Е.²

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведено целевое исследование по изучению проблемно-мотивных образцов формирования непсихотических психических расстройств. Показано, что при страдании непсихотическими психическими расстройствами проблемно-мотивные факторы, причинно модулирующие ухудшение психического здоровья, имеют определенные ассоциированные связи с полом: на фоне высокого уровня их комбинированности (в 69,8–70,0 % случаев) высок удельный вес сочетанного влияния 4-х и более факторов (36,7–42,9 %; избыточный риск RR = 1,2 для женщин). Среди проблемно-мотивных факторов ведущими являются нарушения позитивного коммуникативирования с партнером (женой/мужем, любимой девушкой/парнем; 26,7–37,3 % случаев), с родителями (36,7–46,8 %) или с детьми (23,3–34,9 %) (избыточные риски RR = 1,3–1,5 для женщин).

Ключевые слова: факторы, непсихотические психические расстройства.

Введение. Проблемно-мотивные факторы (гендерно-возрастные, лично-семейные, социально-психологические, индивидуально-психологические, общественно-профессиональные, социально-бытовые, материально-финансовые и др.) имеют большое значение и играют особую роль в патогенетических механизмах возникновения и клинического развития непсихотической психической патологии [1–5], что следует учитывать при разработке комплексной программы оказания специализированной медико-психологической помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами.

Цель работы — изучение проблемно-мотивных факторов, причинно-модифицирующих формирование непсихотических психических расстройств.

Материалы и методы. Дизайн исследования: открытое сравнительное проспективное в однородных параллельных группах пациентов с непсихотическими психическими расстройствами со стратификационной рандомизацией (мужчины/женщины) при сплошном наборе исследовательских случаев в течение 4-х мес. на базе 2-х отделений ГУ «РНПЦ психического здоровья» клинико-психопатологическое исследование для оценки психического состояния пациентов и диагностики психопатологических расстройств с применением стандартного структурированного клинического психиатрического интервью, включая применение опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised) [3] для психометрического шкалирования формализованной оценки психопатологических нарушений, с дополнением включения в исследование опросника (шкалы) событий и обстоятельств психической декомпенсации [6], модифицированного нами для целевого исследования и представленного 80 исследовательскими категориями, сгруппированными в 10 тематических блоков (таблица), при добровольном информированном согласии на участие в исследовании в первые 2–3 дня поступления в клинику и при соблюдении критериев включения в исследование — возраст старше 16 лет, непсихотического регистра клинический синдромокомплекс, не страдающие зависимостью от психоактивных веществ. Верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика) проводилась в соответствии с Международной классификацией психических и поведенческих расстройств 10-го пересмотра [7]. Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрационного бланка.

Для обработки материалов исследования при выбранном 95 % уровне доверия использовались общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики: двухвыборочный t-тест Стьюдента для проверки нулевой гипотезы о равенстве/различии относительных величин частоты встречаемости признака и хи-квадрат Пирсона (χ^2) для оценки значимости изучаемого эффекта (программа SPSS).

Выборка исследования составила 168 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (60/32,3 % лиц мужского пола и 126/67,7 % — женского), средний возраст — 35,5±0,81 года (в мужской выборке — 31,6±1,32 года и в женской — 37,3±0,99 года; $t = 3,447$ и $P < 0,001$). Верифицированный диагноз на момент обследования пациентов более чем в 1/3 случаев относился к нозологической

группе адаптационных расстройств (F43.2; 38,0 % случаев, или в мужской выборке — 25,5 % случаев и в женской — 44,2 % случаев; $t = 2,292$ и $P < 0,05$). В контексте относительного распределения изучаемых клинических форм непсихотических психических расстройств ($\chi^2 = 14,586$ и $P = 0,006$) 2-е ранговое положение приходилось на тревожные и тревожно-фобические расстройства (F4—F41; 25,5–26,3 % случаев), 3-е — на соматоформные расстройства (F45; 21,1–21,3 %). Иные клинические формы непсихотических психических расстройств были представлены минимально.

Результаты и их обсуждение. Исследование проведено в сопоставлении мужской и женской выборок пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (таблица).

Таблица — Проблемно-мотивные факторы формирования непсихотических психических расстройств, %

Факторы	Оба пола (n = 186)	Мужчины (n = 60)	Женщины (n = 126)	t
Ведущие проблемно-мотивные факторы:				
Проблемы с партнером	33,9	26,7	37,3	1,487
Проблемы с родителями	43,5	36,7	46,8	1,329
Проблемы с детьми	31,2	23,3	34,9	1,675
Чувство одиночества	50,0	40,0	54,8	1,911
Проблемы с установлением и поддержанием дружбы и отношений с другими людьми	31,2	30,0	31,7	1,487
Отвержение любимым человеком	26,9	25,0	27,8	1,340
Соматическое заболевание или инвалидность	29,6	23,3	32,5	0,873
Безработица (или непостоянная работа)	22,0	18,3	23,8	0,721
Проблемы с пристрастием к алкоголю/наркотикам	12,4	15,0	11,1	0,787
Другие события и обстоятельства	19,9	23,3	18,3	0,022
Комбинированный список проблем	69,9	70,0	69,8	1,358
в т. ч. из списка проблем:				
Нет проблем	10,2	15,0	7,9	0,153
Одна ведущая проблема	19,9	15,0	22,2	1,078
Две ведущие проблемы	19,4	20,0	19,0	0,812
Три ведущие проблемы	9,7	13,3	7,9	0,000
Четыре и более ведущих проблем	40,9	36,7	42,9	1,497
		$\chi^2 = 4,675$; $P = 0,322$		
Средний балл самооценки влияния факторов на ситуацию	4,8±0,3	4,2±0,4	5,0±0,3	1,002
Примечание — За счет комбинированности проблемно-мотивных факторов формирования непсихотических психических расстройств сумма относительных величин по строкам таблицы превышает число 100.				

По материалам исследования отмечается высокий уровень комбинации проблемно-мотивных факторов, сопряженных с формированием и последующим клиническим развитием непсихотических психических расстройств (в нашем исследовании у 69,8–70,0 % пациентов). При этом определяются формально равными показатели среднего балла субъективной оценки степени влияния фактора на ситуацию при 3-балльной системе выбора ответа (несколько более выше величина показателя в женской выборке пациентов: в 1,2 раза при 5,0±0,3 против 4,2±0,4 балла в мужской выборке; $P > 0,05$). Также следует отметить случайность распределения исследуемого явления ($\chi^2 = 4,675$; $P = 0,322$) в контексте отсутствия проблем, наличия одной ведущей проблемы или их наличия в разных комбинациях (две ведущие проблемы, три ведущие проблем и т. д.). В то же время 7,9 % женщин-пациентов и 15,0 % мужчин-пациентов (1,9-кратное различие показателей; $P > 0,05$) в текущую неделю перед госпитализацией не отмечали каких-либо проблемно-мотивных факторов (событий и обстоятельств), которые могли бы явиться причиной ухудшения состояния их психического здоровья, а 15,0 % мужчин-пациентов и 22,2 % женщин-пациентов

(в 1,5 раза чаще; $P > 0,05$) выделили в своем анализе одну ведущую проблему, причинно-следственно связанную с их психическим расстройством. Обращает на себя внимание более высокий уровень сложности патогенного воздействия четырех и более ведущих проблем, опосредующих ухудшение психического здоровья, в женской выборке пациентов в противовес мужской (в 1,2 раза: 42,9 к 36,7 % случаев; $P > 0,05$), и эти показатели на 2–3 порядка выше, чем иные из комбинированного списка проблем, т. е. при страдании непсихотическими психическими расстройствами отмечается высокая комбинация патогенных проблемно-мотивных факторов коммуникативирования индивидуума в социуме (в 69,8–70,0 % случаев), в особенности сочетанного влияния 4-х и более факторов (36,7–42,9 %; избыточный риск $RR = 1,2$ для женщин; $P > 0,05$).

В исследуемой выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами нарушения позитивного коммуникативирования с партнером (женой/мужем, любимой девушкой/парнем) (26,7–37,3 % случаев; избыточный 1,4-кратный риск для женщин; $P > 0,05$), с родителями (36,7–46,8 % случаев; избыточный 1,3-кратный риск для женщин; $P > 0,05$) или с детьми (23,3–34,9 % случаев; избыточный 1,5-кратный риск для женщин; $P > 0,05$) выявлялись как доминирующие причинно-следственные мотивы и поводы ухудшения состояния психического здоровья.

Нарушения позитивного межперсонального коммуникативирования, как правило, проявляли себя в комбинированном взаимодействии с иными проблемно-мотивными факторами ухудшения психического здоровья. В частности, с витальным «чувством одиночества» (25,0–27,8 % случаев) или с нарушениями коммуникативных возможностей с личностным представлением, достигшим уровня стресса (30,0–31,7 %), с соматическим заболеванием или инвалидностью (23,3–32,5 %), с безработицей или не постоянной работой (18,3–23,8 %) (избыточные риски $RR = 1,1–1,4$ для женщин; $P > 0,05$). Фактор психологического (не синдромального) пристрастия к алкоголю также имел комбинированность с иными ведущими проблемами (преимущественно в контексте проблемных взаимоотношений с партнером, реже с родителями) и чаще отмечался мужчинами (в 15,0 % случаев к 11,1 % среди женщин, избыточный 1,4-кратный риск; $P > 0,05$). Другие мотивы и поводы, которые пациенты могли бы увязать с ухудшением состояния своего психического здоровья в текущую неделю перед госпитализацией, были менее представительными и в изолированном виде не имели место.

Заключение. Биопсихосоциальные проблемно-мотивные факторы коммуникативирования индивидуума в социуме при страдании непсихотическими психическими расстройствами имеют определенные ассоциированные связи с полом: на фоне высокого уровня их комбинированности (в 69,8–70,0 % случаев) высок удельный вес сочетанного влияния 4-х и более факторов (36,7–42,9 %; избыточный риск $RR = 1,2$ для женщин; $P > 0,05$). Среди проблемно-мотивных факторов (непосредственных событий и обстоятельств) ведущими, причинно модулирующими ухудшение психического здоровья, являются факторы нарушения позитивного коммуникативирования с партнером (женой/мужем, любимой девушкой/парнем; 26,7–37,3 % случаев), с родителями (36,7–46,8 %) или с детьми (23,3–34,9 %) (избыточные риски $RR = 1,3–1,5$ для женщин; $P > 0,05$).

Литература

1. Гельдер, М. Психиатрические службы / М. Гельдер, Д. Гэт, Р. Мейо // Оксфордское руководство по психиатрии : пер. с англ. / М. Гельдер [и др.]. — Киев : Сфера, 1999. — Т. 2, гл. 19. — С. 247–261.
2. Здоровье-21 : Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. — Копенгаген, 1999. — С. 55–60.
3. Тарабрина, Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина. — СПб. : Питер, 2001. — 272 с.
4. Freeman, A. Treating high-arousal patients: Differentiating patients in crisis and crisis-prone patients / A. Freeman, G. Fusco // Cognitive-behavioral strategies in crisis intervention / Eds. F. Dattilio & A. Freeman. — 2nd ed. — New York : Guilford Press, 2000. — P. 27–58.
5. Drues, J. Psychiatric rehabilitation: Different perspectives / J. Drues, van J. Weeghel // Maanblijvend Geestelijke volksgezondheid. — 1994. — Bd. 49, № 8. — S. 795–810.
6. EPSIS II Version 3.2 Follow-up interview / A. J. F. M. Kerkhof [et al.]. — Geneva : WHO Collaborating Centre for Prevention of Suicide, 1990. — 64 p.
7. Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. — 2-е изд. — Киев : Сфера, 2005. — 308 с.

PROBLEM MOTIVIC FACTORS OF NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS FORMING

Golubovich V. V.¹, Gelda A. P.², Shadenko A. V.², Runes K. E.²

¹The Institute of Advanced Training and Continuing Education of the State Committee of Forensic Expertise of Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²State Institution "Republican Research and Practice Center of Mental Health", Minsk, Republic of Belarus

There was conducted a targeted study on problem motivic patterns of non-psychotic mental disorders forming. The study found that when suffering from non-psychotic mental disorders problem motivic factors — causal modulating mental health deterioration — have certain associative links with the gender. Against the background of the high level of their combination (69.8–70.0 % of cases) there is high specific weight of combined influence of 4 factors or more (36.7–42.9 %; excess risk RR = 1.2 for women) and in turn among the problem motivic factors leading are the factors of disruption of positive communication with a partner (wife or husband, girlfriend or boyfriend; 26.7–37.3 % of cases), with parents (36.7–46.8 %) or children (23.3–34.9 %) (excess risk RR = 1.3–1.5 for women).

Keyword: factors, non-psychotic mental disorders.

РАЗРАБОТАННЫЕ И ВНЕДРЕННЫЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ МЕМБРАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Камышников В. С.¹, Литвинко Н. М.², Воробей А. В.¹, Юрага Т. М.¹, Скоростецкая Л. А.²

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В ходе научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в рамках финансируемых целевым назначением тем НИР созданы две уникальные, не имеющие аналогов, тест-системы, адаптированные к ординарному фотометрическому оборудованию клинико-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений. Их использование значительно расширяет возможности клинического применения технологий исследования общей антиокислительной и фосфолипазной активности, что особенно важно для выявления отдельных форм мембранной патологии.

Ключевые слова: мембранная патология, фосфолипаза, общая антиокислительная активность, острый некротизирующий панкреатит, поджелудочная железа.

Введение. В основу разработки новых технологий исследования метаболизма мембранной патологии была положена концепция о тесном сопряжении совершаемых в мембранах процессов свободнорадикального окисления и фосфолиполиза, обусловленного активностью фосфолипазы А₂ (далее — ФЛА₂), оптимальным субстратом которой являются окисленные фосфолипиды [1].

Сопровождаемая снижением антиокислительной защиты организма активация перекисного окисления липидов (далее — ПОЛ) обуславливает усиленное образование продуктов окисления фосфолипидов, что в свою очередь приводит к повышению активности ФЛА₂, изменению качественного и количественного состава фосфолипидов мембран, накоплению в них проявляющих детергентное действие лизофосфатидилхолинов, образованию биологически активных продуктов превращения высвобожденных под влиянием ФЛА₂ полиненасыщенных (арахидоновая и др.) жирных кислот (простагландины, простаглицлины и другие эйкозаноиды), способных оказывать деструктивное действие на мембраны клеточных элементов [1].

Цель работы — создание новых лабораторно-диагностических технологий, использование которых позволяет получить представление о тесно связанных между собой метаболических процессах свободнорадикального окисления и фосфолиполиза, влияющих на формирование мембранной патологии.

Для реализации поставленной цели было осуществлено решение ряда задач, в числе которых:

1. Выполнением тем НИР, направленных на создание новых, оригинальных лабораторно-диагностических тест-систем в рамках подпрограммы «Диагностикумы» ГП «Импортозамещающая фармпродукция» (срок выполнения 2010–2014 гг. до 2020 г.), а именно:

1.1. «Разработка и освоение технологии производства набора реагентов на базе стабильных радикалов для характеристики антирадикальной активности биологических жидкостей» (научные руководители проф. Киселев П. А. (ИБОХ НАН Беларуси) и проф. Камышников В. С. (БелМАПО).

1.2. «Разработка и апробация новой биохимической тест-системы для выявления воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта по фотометрическому определению активности панкреатической фосфолипазы А2 в крови» (научные руководители д-р хим. наук Литвинко Н. М. (ИБОХ НАН Беларуси) и проф. Камышников В. С. (БелМАПО).

2. Экспериментальные (на животных) и клинические испытания новых технологий лабораторного исследования, осуществленные в рамках следующих тем НИР:

2.1. «Лабораторная верификация патохимических изменений в поджелудочной железе при экспериментальном панкреатите» (ГПНИ «Конвергенция» «Супрамолекулярный комплекс жирной кислоты с гемоглобином как индикатор фосфолиполиза: физико-химические исследования и возможности использования в ранней диагностике экспериментального панкреатита»).

2.2. «Клинико-лабораторное исследование антиокислительной активности сыворотки крови в норме и при отдельных формах патологии с использованием технологии, базирующейся на применении стабильных радикалов» (задание ГП «Импортозамещающая фармпродукция» «Разработка и освоение технологии производства набора реагентов на базе стабильных радикалов для характеристики антирадикальной активности биологических жидкостей»).

2.3. «Клинико-лабораторное обоснование методологии исследования и оценки состояния защитных свойств биологических жидкостей при мембранной патологии» (задание «Сопряжение превращения фосфолипидов с системами биохимической защиты при патологических состояниях организма» подпрограммы 2.2 «Биологически активные вещества» ГПНИ «Химические технологии и материалы»).

По результатам клинико-лабораторных испытаний Министерством здравоохранения Республики Беларусь осуществлена регистрация набора реагентов «Тест-система для скрининга биологических жидкостей и фармсубстанций на антиоксидантную активность «ОксиСтат» и набора реагентов «Тест-система для определения активности панкреатической фосфолипазы А2».

Созданные тест-системы включены в Каталог Ярмарки инновационных разработок «Химические технологии и наноиндустрия» 2016 г.

С их применением выполнены характеризующие лабораторно-диагностическую значимость предложенных тестов экспериментальные (с моделированным на животных панкреатитом) и клинические исследования [2, 3].

1. Экспериментальный раздел работы

Материалы и методы. Эксперимент по моделированию панкреатита проведен на 108 рандом-бредных белых крысах обоего пола в возрасте 12–14 недель, содержащихся в стационарных условиях вивария БелМАПО на полноценном стандартном пищевом рационе в соответствии с необходимыми требованиями, в т. ч. требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986). Инвазивные вмешательства и выведение животных из эксперимента производили под общей анестезией с внутрибрюшинным введением раствора тиопентала натрия (70 мг/кг).

Контингент лабораторных животных был распределен на восемь групп: контрольную, представленную 6 экспериментальными животными, у которых выполнена лапаротомия без моделирования острого некротизирующего панкреатита (далее — ОНП), и опытные, включавшие по 6 животных, исследованных на 1–3-е сут моделирования ОНП. Наряду с этим исследованы группы животных, леченные ксефокамом (15 животных), альфа-лизином эсцинатом (15 животных), лейкоцином (15 животных), метранидазолом (15 животных).

Выведение из эксперимента осуществляли через 4; 24; 48 и 72 ч. Животных еженедельно взвешивали. Перед выведением из эксперимента собирали суточную мочу для общеклинических и биохимических исследований.

Взятие крови у экспериментальных животных (крысы) проводили путем декапитации. Животных предварительно выдерживали в термостате в течение 2–5 мин при температуре 40–42 °С (при которой происходит повышение обмена веществ и как бы «разжижение», по терминологии отдельных авторов, крови крыс).

Отделение эритроцитов от плазмы взятой крови проводилось методом центрифугирования при 1500 об./мин в течение 10 мин на центрифуге типа ОПН-3 и другой аналогичной (Латвия): не позже 1 ч с момента взятия крови.

Сыворотку крови использовали для определения содержания билирубина, креатинина, С-реактивного белка, общей антиоксидантной активности (далее — ОАА), активности ФЛА2, аланин- и аспаргатаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГГТ), α -амилазы, содержание α 1-антитрипсина, церулоплазмينا.

Одноэтапный метод оценки ОАА основывается на учете степени подавления антиоксидантами процесса формирования стабильного радикала АБТС: при взаимодействии антиоксидантов с АБТС на-

блюдается уменьшение оптической плотности катион-радикала в диапазоне длин волн 600–800 нм пропорционально концентрации и активности антиоксиданта.

Активность ФЛА2 определяли гемопротеидным методом по разработанной новой технологии исследования, особенность которой состоит как в использовании мицеллярной формы субстрата, так и в учете результатов ферментативной активности путем регистрации разностного спектра. Принцип предложенного метода состоит в том, что высвобожденная в процессе фосфолипидного гидролиза, осуществляемого с участием ФЛА2 сыворотки крови, жирная кислота превращает метгемоглобин в гемихром, что регистрируется спектрофотометрически при записи в кинетическом режиме дифференциального спектра в видимой области по появлению пика с максимумом абсорбции при 423 нм и минимумом при 405 нм. Интенсивность поглощения между этими экстремумами пропорциональна концентрации образующейся жирной кислоты, а, следовательно, и активности ФЛА2.

С использованием общепринятых методов исследования определялись метаболические показатели сыворотки крови и мочи.

Результаты и их обсуждение. В результате работы создана и научно обоснована модель экспериментального некротизирующего панкреатита путем одномоментной перевязки билиопанкреатического протока у места его впадения в 12-перстную кишку: формирование панкреатита подтверждено результатами патоморфологического и биохимического исследований [4].

Осуществлена сравнительная оценка степени соответствия морфологических изменений в поджелудочной железе происходящим в организме сдвигам в ферментативных и неферментативных системах метаболизма при экспериментальном ОНП. Выполнена сравнительная оценка степени соответствия морфологических изменений в поджелудочной железе происходящим в организме сдвигам в ферментативных и неферментативных показателях метаболизма при экспериментальном ОНП. Установлено, что наибольшая выраженность биохимических и морфологических изменений приходится на 2 и 3-е сут эксперимента, что соответствовало клиническим и морфологическим проявлениям степени тяжести заболевания [5].

В опытах на животных использован оригинальный тест формирования супрамолекулярного комплекса жирной кислоты с гемоглобином как индикатор фосфолипидного гидролиза при экспериментальном ОНП. Установлено, что наибольшая активация ФЛА2 происходит в первые часы и сутки от начала эксперимента.

Результаты экспериментальных исследований показали реальную возможность использования разработанного набора реагентов в клинической практике при диагностике тяжелых форм ОНП в качестве информативного лабораторного теста.

Наряду с оценкой картины патохимических изменений представлены результаты лечения тяжелых форм ОНП с использованием новых, в основном отечественных, доступных и достаточно эффективных медикаментозных комплексов.

Выполнено исследование эффективности парентерального введения лейкоцима, лизина-эсцината, ксефокама (лорноксикама) для лечения ОНП в эксперименте. Доказана (лабораторно и морфологически подтверждена) высокая эффективность лизина-эсцината и ксефокама в первые 3-е сут развития экспериментального ОНП.

Результаты осуществленного экспериментального исследования позволили установить существенную особенность динамики изменения активности ФЛА2, кардинально отличающую таковую от динамики изменения показателей других, общепринятых лабораторных тестов диагностики острого панкреатита и служащую научным обоснованием использования теста определения активности ФЛА2 для выявления процессов деструкции в поджелудочной железе. Будучи мембранным ферментом, панкреатическая ФЛА2 увеличением своей активности отражает поражение мембран клеток, вызванное некробиотическим процессом, тогда как все остальные ферментативные (и многие неферментативные) тесты — преимущественно общий отклик организма на развитие воспалительного процесса в поджелудочной железе. В пользу данного объяснения свидетельствует и то, что положительный лечебный эффект оказали те испытанные в ходе настоящей работы лекарственные препараты, под влиянием которых у животных не наблюдалось увеличения активности ФЛА2 в динамике развития ОНП. Это послужило научным обоснованием возможности дальнейшего использования в медицинской практике как нового метода диагностики панкреатита — определения активности ФЛА2, так и лекарственных препаратов, оказавших выраженный лечебный эффект в опытах на животных.

II. Клинический раздел работы

Материалы и методы. Объектом исследования явился 101 пациент. Контингент исследованных включал в себя 60 человек, страдающих формами онкологической патологии, находившихся на лечении ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», 21 пациент ГУ «РНПЦ "Кардиология"» с сердечно-сосудистой патологией, 20 пациентов с острой хирургической патологией,

находившихся на лечении в хирургическом отделении УЗ «Минская областная клиническая больница» и 47 взрослых людей — доноров отделения переливания крови УЗ МОКБ, составивших группу сравнения.

В соответствии с поставленными задачами этого этапа использованы следующие методы исследования:

а) сертифицированные (зарегистрированные Министерством здравоохранения Республики Беларусь) методы определения водо- и жирорастворимых антиоксидантов на аппарате «Фотохем»;

б) определение общей АОА с помощью тест-системы, соответствующей таковой, производимой фирмой «Randox» (Великобритания): поставлялась УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси» (позволила реализовать базовый метод исследования).

Принцип осуществляемого с ее применением метода состоит в предварительном образовании радикала АБТСR+ при взаимодействии АБТС (2,2-азино-бис-[3-этилбензтиазолин-6-сульфоислоты] – диаммонийную соль) с метмиоглобином и перекисью водорода (гидропероксидом -- H₂O₂) с последующим воздействием на него антиоксидантов исследуемы хпроб. Полученный раствор имеет достаточно стабильный зелено-голубой цвет, оптическая плотность которого измеряется в области длин волн 620–730 нм. Антиоксиданты, содержащиеся в тестируемой пробе, подавляют развитие окраски пропорционально их концентрации в образце;

в) модифицированный метод определения антиоксидантной активности биологических жидкостей, состоящий в применении уже «готового», стабильного радикала.

Отличается от базового одноэтапностью оценки степени подавления антиоксидантами процесса формирования стабильного радикала АБТС. Принцип работы состоит в том, что при взаимодействии антиоксидантов с АБТС наблюдается уменьшение оптической плотности катион-радикала в диапазоне длин волн 600–800 нм пропорционально концентрации и активности антиоксиданта.

Об активности ПОЛ судили по содержанию его первичных и вторичных продуктов — диенконъюгатов, малонового диальдегида (далее — МДА). Для количественной характеристики процессов ПОЛ использовали показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длине волны 233 нм, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. Расчет проводили в единицах оптической плотности на 1 мл плазмы. В сыворотке крови определяли содержание МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования осуществлены:

- оценка аналитических и клинико-лабораторных характеристик разработанных и произведенных на базе УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси» базового и модифицированного вариантов наборов реагентов для определения ОАА биологических жидкостей,

- оценка аналитических и лабораторно-диагностических свойств разрабатываемых наборов реагентов ОАА в сравнении с другими методами определения ОАА сыворотки крови — на основе регистрации фотосенсибилизированной хемиллюминесценции ACL и ACW компонентов сыворотки крови.

Установлено, что реализуемые с использованием разработанных наборов реагентов способы определения ОАА имеют рабочие характеристики, соответствующие регламентированным, удовлетворяют надлежащим требованиям, предъявляемым к критериям оценки аналитической и диагностической надежности методов [6].

В исследуемых группах пациентов с онкологической патологией (рак легкого, желудочно-кишечного тракта) показатели ОАА ниже аналогичных значений ОАА сыворотки крови группы сравнения (1,056±0,156 ммоль/л).

Средние значения общей АОА в исследуемой группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией также оказались ниже границы референсного интервала (1,056±0,156 ммоль/л).

Заключение. В результате совместной творческой деятельности специалистов в области химии и лабораторной медицины, осуществленной в рамках заданий Государственных программ, курируемых НАН Беларуси, созданы уникальные, открывающие новые перспективы в решении задач практического здравоохранения тест-системы, использование которых предоставляет широкие возможности в решении задач практического здравоохранения.

В ходе выполнения работ создана не имеющая аналогов тест-система, включающая в себя в качестве основного один-единственный реактив — на базе стабильных радикалов (АБТС++), способный изменять выраженность своей окраски при добавлении к нему минимального количества испытуемой жидкости, содержащей антиоксиданты — как биологической, так и иной природы: экстракта растений либо лекарственных препаратов.

Производство зарегистрированных Министерством здравоохранения Республики Беларусь наборов реагентов «Оксистат» освоено на базе Хозрасчетного опытного предприятия Института биооргани-

ческой химии Национальной академии наук Беларуси. Эти наборы реагентов уже нашли широкое применение в научно-практических исследованиях по оценке антиоксидантного статуса организма, в т. ч. у детей (допускается возможность исследования капиллярной крови) и пациентов, страдающих ОПН и другими формами патологии.

В ходе исследования отмечено, что ослабление антиокислительной защиты организма происходит на фоне увеличения активности ФЛА2, влияющей на фосфолипидный состав мембран.

В связи с этим создана новая, не имеющая в мире аналогов тест-система — «ФЛА2-ФОА», предназначенная для определения активности панкреатической ФЛА2. В ее основе лежит защищенная двумя патентами на изобретение технология, базирующаяся на регистрации изменений в спектрах поглощения, вызванных процессом связывания с гемоглобином отщепленного от молекулы фосфолипида остатка жирной кислоты.

В ходе экспериментального и клинического исследований установлено, что в отличие от других маркеров панкреатита разработанный лабораторный тест позволяет выявлять деструктивные формы панкреатита, требующие неотложного хирургического лечения.

Диагностическая надежность этого оригинального метода подтверждена результатами экспериментального исследования по моделированию острого панкреатита у крыс, выполненного в рамках задания программы «Конвергенция» — «Лабораторная верификация патохимических изменений в поджелудочной железе при экспериментальном панкреатите» (2015 г.).

Результаты экспериментального исследования подтвердили данные клинического наблюдения о том, что тест определения активности панкреатической ФЛА2 является идеальным маркером деструктивной формы панкреатита.

Литература

1. Липопротеин-ассоциированная и секреторная фосфолипазы А2: особенности метаболического влияния и клиническая значимость исследования / В. С. Камышников [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2017. — № 2. — С. 44–54.

2. Набор реагентов «ФЛА2-ФОА» для определения активности панкреатической фосфолипазы А2 в крови человека методом фотометрического анализа / Н. М. Литвинко [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2016. — № 5 (1). — С. 121.

3. Клинико-лабораторная оценка антиоксидантного статуса организма / П. А. Киселев [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2014. — № 3. — С. 12.

4. Лабораторно-диагностические исследования, обосновывающие адекватность выбора экспериментальной модели формирования острого некротического панкреатита у экспериментальных животных / В. С. Камышников [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2016. — № 5 (1). — С. 94–95.

5. Морфологическая и лабораторная верификация патохимических изменений в поджелудочной железе при экспериментальном остром некротизирующем панкреатите // Научные исследования в медицине : от теории к практике : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. БелМАПО ; под ред. М. А. Герасименко [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2016. — С. 207–208.

6. Аналитическая характеристика экспериментального образца тест-системы для оценки общей антиокислительной активности сыворотки крови, базирующейся на применении стабильных радикалов / Н. Н. Кохнович [и др.] // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : тез. междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 2013 г. — Гомель, 2013. — С. 33–34.

DEVELOPED AND IMPLEMENTED INTO MEDICAL PRACTICE OF INNOVATIVE TECHNOLOGY, CLINICAL LABORATORY INVESTIGATIONS METABOLIC DISORDERS, CONTRIBUTING TO THE FORMATION OF MEMBRANE PATHOLOGY

Kamyshnikov V. S.¹, Litvinko N. M.², Vorobey A. V.¹, Yurana T. M.¹, Skorostetskaya L. A.²

¹State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

In the course of performing research and development work funded purpose the research created two unique, unparalleled test system adapted to an ordinary photometric equipment of clinical diagnostic laboratories of medical institutions. Their use significantly expands the possibilities of clinical application of technology research total antioxidant and leading to phospholipase activity, which is especially important for the detection of individual membrane pathology.

Keywords: membrane pathology, phospholipase, total antioxidant activity, acute necrotizing pancreatitis, the pancreas.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА НЕЗРЕЛЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗНЫМ ГРУППАМ ЗДОРОВЬЯ

Терехова Т. Н., Мельникова М. И., Шаковец Н. В., Кленовская М. И., Чернявская Н. Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В работе представлены новые данные о заболеваемости кариесом незрелых постоянных зубов у детей и подростков ключевых групп эпидемиологического стоматологического обследования, относящихся к разным группам здоровья. Установлена более низкая интенсивность кариеса постоянных зубов у 6- и 12-летних детей, относящихся к 1-й группе здоровья. Среди 15-летних подростков наибольшее значение индекса КПУ₃ зарегистрировано у мальчиков и девочек, имеющих 3-ю группу здоровья.

Ключевые слова: дети, кариес, постоянные зубы, группа здоровья, распространенность и интенсивность кариеса зубов.

Введение. Кариес зубов является распространенным стоматологическим заболеванием у детей [3, 4]. Проблема своевременной диагностики, профилактики и адекватного лечения данной патологии занимает одно из ведущих мест в терапевтической стоматологии.

Наиболее часто кариес развивается в первых постоянных молярах [7]. По данным Э. М. Кузьминой (2009), распространенность кариеса постоянных зубов у детей 6 лет составляет в среднем в разных регионах России 13 %, к 12 годам она резко возрастает до 73 %, а к 15 годам — до 82 % [4].

В Республике Беларусь 80,02±0,68 % детей в возрасте 6 лет, 69,42±0,78 % в возрасте 12 лет и 80,63±0,67 % в возрасте 15 лет имеют зубы, пораженные кариесом. Каждый ребенок в возрасте 6 лет имеет по 4,42±0,02, в возрасте 12 лет — по 2,2±0,03, а в возрасте 15 лет — по 3,38±0,03 кариозных зуба. Причем у 6-летних детей зарегистрировано по 0,07±0,002 постоянных зубов (первых постоянных моляров), пораженных кариесом [5].

Рядом исследований показано повышение распространенности и интенсивности ряда стоматологических заболеваний у детей и подростков с различной соматической патологией. Изучение изменений в организме, которые развиваются при соматических заболеваниях, свидетельствует, что наиболее ранние поражения определяются в органах и тканях полости рта, что обусловлено наличием тесных эмбриональных и функциональных связей с нервной, кроветворной и эндокринной системами [2].

Однако комплексного изучения стоматологического статуса детей, относящихся к различным группам здоровья, не проводилось.

Цель работы — оценка распространенности и интенсивности кариеса незрелых постоянных зубов у детей и подростков, относящихся к разным группам здоровья.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое обследование 697 детей в возрасте 6 (222 человека), 12 (235 детей) и 15 (240 человек) лет, проживающих в Республике Беларусь. Осмотр полости рта проводили в условиях стоматологического кабинета с помощью набора стоматологического инструментария с заполнением модифицированной карты ВОЗ [6].

Дети каждой возрастной группы были разделены по полу и группе здоровья, к которой относился ребенок (таблица 1).

Таблица 1. — Распределение детей по группам здоровья

Возраст, годы	Мальчики			Девочки				
	всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа	всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа
6	108	35	66	7	114	36	68	10
12	120	37	66	17	115	25	64	26
15	120	23	62	35	120	22	61	37
Итого	348	95	194	59	349	83	193	73

Для индивидуальной оценки здоровья детей и подростков использовали группировку детей по состоянию здоровья, разработанную С. М. Громбах и др. В основу положено состояние здоровья организма, оцениваемое по отсутствию или наличию функциональных нарушений, морфологических отклонений, хронических заболеваний и степени их тяжести [1]. Комплексную оценку состояния здоровья каждого ребенка на основании заключений специалистов и результатов обследования производил врач-педиатр, возглавляющий работу медицинской бригады для профилактического осмотра.

Были изучены стоматологические показатели распространенности и интенсивности кариеса постоянных зубов (КПУ₃) во всех обследованных группах детского населения [6].

Полученные результаты обрабатывали при помощи методов вариационной статистики, принятыми в медицине, с использованием статистических пакетов MS Excel, Statistica 6.1.

Результаты и их обсуждение. Анализ состояния здоровья детского населения ключевых групп эпидемиологического обследования показал, что большинство детей 6; 12 и 15 лет имели функциональные и морфологические отклонения, сниженную сопротивляемость к острым и хроническим заболеваниям, часто (4 раза в год и более) или длительно (более 25 дней по одному заболеванию) болели, поэтому чаще относились ко 2-й группе здоровья (60,36; 55,32 и 51,25 % среди детей 6, 12 и 15 лет соответственно).

С возрастом доля детей, относящихся к 1-й группе здоровья, снижалась — 31,98 % в группе 6-летних, 22,98 % — 12-летних и 18,75 % в группе подростков 15 лет.

Хронические заболевания в стадии клинической ремиссии, с редкими обострениями, сохраненными или компенсированными функциональными возможностями, при отсутствии осложнений основного заболевания имели 7,66 % детей 6-летнего возраста, 21,7 % — 12-летних и 30 % — 15-летних и были отнесены специалистом к 3-й группе здоровья.

В ходе стоматологического обследования установлено, что у 6-летних детей в полости рта в среднем было 4,44 прорезавшихся постоянных зуба, у детей 12 лет — 25,38 и 15 лет — 27,82.

Распространенность кариеса постоянных зубов увеличивалась от 5,41 % у детей 6-летнего возраста до 89,58 % в 15-летнем возрасте без статистически значимых различий у представителей по полу и принадлежности к группам здоровья (таблица 2).

Таблица 2. — Распространенность кариеса постоянных зубов

Возраст, годы	Среднее значение	Распространенность кариеса постоянных зубов, %							
		мальчики				девочки			
		среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа
6	5,41	5,56	0	9,09	0	5,26	2,78	5,88	10,00
12	87,66	75,83	64,86	81,82	76,47	85,22	88,00	85,94	73,08
15	89,58	89,17	86,96	88,71	91,43	90	95,45	85,25	94,59

Как показано в таблице 3, среднее значение индекса КПУ₃ у мальчиков 6 лет составило 0,05, у девочек такого же возраста этот показатель был почти в 3 раза выше — 0,13.

Анализ структуры индекса КПУ₃ у 6-летних детей показал, что у мальчиков преобладали нелеченные кариозные зубы (компонент «К» составил 0,04), а у девочек — пломбированные зубы (компонент «П» составил 0,10). Удаленных постоянных зубов зарегистрировано не было.

Таблица 3. — Показатели поражаемости кариесом постоянных зубов у детей в возрасте 6 лет в зависимости от группы здоровья

Показатель	Мальчики				Девочки			
	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КПУ ₃	0,05	0	0,15	0	0,13	0,03	0,15	0,20
«К»	0,04	0	0,12	0	0,03	0,03	0,04	0
«П»	0,01	0	0,03	0	0,10	0	0,11	0,20
«У»	0	0	0	0	0	0	0	0

Нами изучена поражаемость кариесом постоянных зубов у детей всех возрастных групп в зависимости от группы здоровья.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди 6-летних детей кариозные незрелые постоянные зубы у мальчиков были выявлены только во 2-й группе здоровья, где, как видно из таблицы 3, среднее значение индекса КПУ₃ составило у 0,15, компонент «К» — 0,12, а компонент «П» — 0,03. Кариозные зубы были зарегистрированы также среди девочек, имеющих 1 и 2-ю группы здоровья, причем наибольшее значение индекса КПУ₃ отмечено у девочек со 2-й группой здоровья (КПУ₃ = 0,15), а наименьшее (КПУ₃ = 0,03) — с 1-й группой. Структурный анализ индекса КПУ₃ показал, что у 6-летних девочек 1-й группы здоровья 100 % составили кариозные зубы, а имеющих 3-ю — пломбированные. У девочек 2-й группы здоровья преобладал компонент «П» — 73 %.

Однако статистически значимых отличий в интенсивности кариеса постоянных зубов у 6-летних представителей обоего пола не установлено ($p>0,05$). При анализе интенсивности кариеса у 6-летних детей, относящихся к разным группам здоровья, без учета пола установлена более низкая интенсивность кариеса у детей, относящихся к 1-й группе здоровья ($p_{1-2} = 0,05$; $p_{1-3}<0,000$).

Изучение состояния твердых тканей постоянных зубов у 120 мальчиков и 115 девочек 12-летнего возраста показал, что каждый мальчик на момент обследования имел в полости рта по 24,94, а каждая девочка — по 25,82 постоянных зубов. Среднее значение индекса КПУ₃ у мальчиков составило 2,26, а у девочек — 2,42. У 12-летних школьников обоих полов в структуре индекса КПУ₃ преобладали пломбированные зубы, а также зарегистрировано по 0,03 и 0,04 у мальчиков и девочек соответственно удаленных по поводу осложненного кариеса постоянных зубов (таблица 4).

Таблица 4. — Показатели поражаемости кариесом постоянных зубов у детей в возрасте 12 лет в зависимости от пола и принадлежности к группе здоровья

Показатель	Мальчики				Девочки			
	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КПУ ₃	2,26	1,49	2,70	2,59	2,42	2,08	2,93	2,24
«К»	0,35	0,16	0,42	0,47	0,55	0,36	0,73	0,54
«П»	1,88	1,30	2,23	2,12	1,83	1,72	2,11	0,08
«У»	0,03	0,03	0,05	0	0,04	0	0,09	1,26

Анализ поражаемости постоянных зубов кариесом у 12-летних школьников в зависимости от группы здоровья показал, что наибольшее среднее значение индекса КПУ₃ зарегистрировано у мальчиков и девочек 2-й группы здоровья (2,70 и 2,93 соответственно), а наименьшее — имеющих 1-ю группу (1,49 и 2,08 соответственно). В структуре индекса КПУ₃ у всех детей независимо от пола и принадлежности к группе здоровья преобладали пломбированные зубы. Значение компонента «У» было выше у девочек, составив 0,08 с 3-й группой здоровья и 0,09 со 2-й. У мальчиков среднее значение компонента «У» было ниже, составив 0,03 в 1-й группе здоровья и 0,05 — во 2-й. У мальчиков с 3-й и у девочек с 1-й группой здоровья удаленных зубов по поводу осложненного кариеса зарегистрировано не было ($p>0,05$). При анализе интенсивности кариеса у 12-летних детей, относящихся к разным группам здоровья, без учета пола установлена более низкая интенсивность кариеса у детей, относящихся к 1-й группе здоровья ($p_{1-2}<0,000$; $p_{1-3} = 0,07$).

В результате исследования изучено и оценено состояние твердых тканей зубов у 120 девочек и 120 мальчиков 15-летнего возраста. Установлено, что каждый из обследованных подростков мужского пола имел по 27,83, а женского пола по 27,8 постоянных зубов в полости рта. Как показано в таблице 5, среднее значение индекса КПУ₃ составило среди мальчиков 4,02, у девочек того же возраста этот показатель был ниже — 3,87 (таблица 5).

Анализ структуры индекса КПУ₃ у 15-летних подростков показал, что у лиц обоих полов преобладали пломбированные зубы (среднее значение компонента «П» у мальчиков составило 2,84, у девочек — 3,17). Удаленные постоянные зубы зарегистрированы у подростков обоих полов, однако среднее значение компонента «У» у мальчиков было в 3 раза выше, чем у девочек (0,03 и 0,01 соответственно).

Таблица 5. — Показатели поражаемости кариесом постоянных зубов у детей в возрасте 15 лет в зависимости от пола и группы здоровья

Показатель	Мальчики				Девочки			
	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа	среднее значение	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КПУ ₃	4,05	3,65	3,57	4,77	3,87	4,23	2,92	4,46
«К»	1,15	1,04	1,1	1,31	0,69	0,68	0,56	0,84
«П»	2,84	2,61	2,45	3,46	3,17	3,55	2,34	3,62
«У»	0,03	0	0,02	0,06	0,01	0	0,02	0

Анализ поражаемости кариесом постоянных зубов у подростков в возрасте 15 лет в зависимости от группы здоровья показал, что наименьшее значение индекса КПУ₃ зарегистрировано у мальчиков и девочек, имеющих 2-ю группу здоровья (3,57 и 2,92 соответственно), а наибольшее — 3-ю (4,77 и 4,46 соответственно; $p_{1-2} = 0,07$; $p_{1-3} = 0,42$; $p_{2-3} = 0,002$).

В структуре индекса КПУ₃ у всех подростков независимо от пола и принадлежности к группе здоровья преобладали пломбированные зубы. Наибольшее значение компонента «У» зарегистрировано у мальчиков 3-й группы здоровья — 0,06. У подростков обоих полов, имеющих 2-ю группу здоровья, среднее значение компонента «У» составило 0,02. У мальчиков и девочек 1-й и у девочек 3-й группы здоровья удаленных зубов по поводу осложненного кариеса зарегистрировано не было.

Заключение. В результате исследования установлено, что распространенность кариеса постоянных зубов у детей 12- и 15-летнего возраста высокая: 87,7 и 89,6 % соответственно, а у 6-летних, когда только началось прорезывание постоянных зубов, низкая — 5,4 %. Более низкая распространенность кариеса постоянных зубов зарегистрирована нами у 12-летних мальчиков (64,9 %) и девочек (85,9 %) 2-й группы здоровья, а более высокая — у 6-летних девочек (10 %) и 15-летних мальчиков (91,4 %), относящихся к 3-й группе здоровья.

Среднее значение индекса КПУ₃ составило среди мальчиков 6-летнего возраста 0,05, у девочек этот показатель был почти в 3 раза выше — 0,13. Среднее значение индекса КПУ₃ у мальчиков 12 лет составило 2,26, а у девочек — 2,42. При анализе интенсивности кариеса у 6- и 12-летних детей, относящихся к разным группам здоровья, без учета пола установлена более низкая интенсивность кариеса у детей 1-й группы здоровья ($p_{1-2} = 0,05$; $p_{1-3} < 0,000$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 15-летних подростков наименьшее значение индекса КПУ₃ зарегистрировано у мальчиков и девочек, имеющих 2-ю группу здоровья (3,57 и 2,92 соответственно), а наибольшее — 3-ю (4,77 и 4,46 соответственно).

Литература

1. Денисов, Б. П. Оценка состояния здоровья населения России // Междунар. журн. мед. практики. — 2005. — № 3. — С. 31–36.
2. Дроботько, Л. Н. Изменения в полости рта при общесоматических заболеваниях // Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 103–125.
3. Кузьмина, Э. М. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического, обследования населения: учеб. пособие. — М., 2007. — 31 с.
4. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / под ред. Э. М. Кузьминой. — М., 2009. — 236 с.
5. Мельникова, Е. И. Эпидемиология стоматологических болезней среди детского населения Республики Беларусь и определение научно обоснованных нормативов по организации стоматологической помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2002. — С. 20.
6. Стоматологические обследования. Основные методы. — 4-е изд. / ВОЗ. — Женева, 1997. — 76 с.
7. Singh, S. An evaluation of nanocomposites as pit and fissure sealants in child patients / S. Singh, R. K. Pandey // J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. — 2011. — Vol. 29, iss. 4. — P. 294–299.

PREVALENCE AND CARIES EXPERIENCE IN IMMATURE PERMANENT TEETH IN CHILDREN AND ADOLESCENCE WITH DIFFERENT HEALTH LEVEL

*Terekhova T. N., Melnikova E. I., Shakavets N. V., Klenovskaya M. I., Chernyavskaya N. D.
Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus*

The paper presents new data on the incidence of caries of immature permanent teeth in children and adolescents of key groups of epidemiological dental examination, depending on their health group. A lower intensity of caries of permanent teeth was established in 6-year-olds and 12-year-old children belonging to the 1st group of health. Among the 15-year-olds, the largest value of the DMFT index was registered in boys and girls with a third group of health.

Keywords: children, caries, permanent teeth, health group, prevalence and intensity of dental caries.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКОВ И СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Герасименко Д. С.¹, Митьковская Н. П.¹, Демидова С. И.², Ладыгина Н. А.²

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Среди пациентов с острым калькулезным холециститом (далее — ОКХ) самым распространенным фактором риска было наличие артериальной гипертензии (далее — АГ), дислипидемии

и ожирения, а самым редким — наличие сахарного диабета 2-го типа и стабильной стенокардии напряжения. За время стационарного лечения происходило достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления (далее — САД и ДАД). Наличие симптомов хронической сердечной недостаточности (далее — ХСН) не было связано с нарушением систоло-диастолической функции миокарда. Вероятно, это было обусловлено либо ишемией миокарда, либо сопутствующим ожирением и недостаточным контролем АД.

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, Эхо-КГ.

Введение. Современная хирургическая практика все больше сталкивается с понятием коморбидности и не может игнорировать данное обстоятельство ввиду необходимости обеспечения наилучшего результата лечения. В связи с сохраняющимся первенством сердечно-сосудистой патологии в структуре летальности во всем мире учет коморбидности, в первую очередь, направлен на профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам. Оценка полного комплекса кардиоваскулярных факторов риска зачастую ограничивается временными факторами вследствие кратковременного контакта с пациентом при экстренных или срочных хирургических вмешательствах, поэтому возникает необходимость в создании диагностического скринингового инструмента для дифференцированной оценки кардиоваскулярного риска и последующей его коррекцией у пациентов перед внесердечным хирургическим вмешательством. Актуальность и значимость данной проблемы подтверждают существующие клинические рекомендации, созданные российским ВНОК [1] и американскими АСС/АНА [3] медицинскими обществами, в которых сделана попытка обобщения накопленных знаний по оценке и снижению кардиоваскулярного риска при внесердечных хирургических вмешательствах. Тем не менее остаются неизученными вопросы, связанные с оценкой кардиоваскулярного риска при конкретных хирургических вмешательствах, а также конкретные медикаментозные подходы его снижения.

Цель работы — оценка распространенности основных кардиоваскулярных факторов риска в группах пациентов с ОКХ, а также анализ показателей центральной гемодинамики и структурно-функциональных показателей сердца.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с умеренным, высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений согласно рекомендациям European Society of Cardiology (n = 142) [4]. В исследовании пациенты с высоким и очень высоким риском объединены в группу пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Основную группу составляли пациенты с острой патологией гепатобилиарной системы (острый холецистит), имеющие умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых применялась кардиопротективная терапия (группа ОКТ). Первая группа сравнения сформирована из пациентов, имеющих умеренный или высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий (группа ОП) после выполнения экстренной холецистэктомии. Вторая группа сравнения сформирована из пациентов, имеющих умеренный или высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий (группа КТ), у которых применялась кардиопротективная терапия, но не выполнялась холецистэктомия. В дополнение к основной терапии с целью профилактики дисфункции миокарда левого желудочка, а также манифестации коронарных осложнений пациентам основной группы назначались аспирин, аторвастатин.

Результаты и их обсуждение. Анализ традиционных кардиоваскулярных факторов риска включал в себя изучение распространенности в исследуемых группах АД, стабильной стенокардии, курения, абдоминального ожирения, сахарного диабета 2-го типа, семейного анамнеза развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний, оценку высокого сердечно-сосудистого риска (ESC, 2012), снижения скорости клубочковой фильтрации почек, дислипдемии. Полученные данные представлены в таблице 1.

Как видно из полученных данных, достоверные различия были выявлены по распространенности стабильной стенокардии напряжения, которая анамнестически встречалась чаще у пациентов группы сравнения 2. Распространенность остальных факторов риска в исследуемых группах достоверно не различалась. Характерной особенностью обследуемого контингента являлась практически 95 % распространенность АД. В результате анализа распространенности факторов риска можно «обрисовать» типичный образ пациента с ОКХ, включенного в исследование, как пациента с АД, страдающего ожирением и дислипидемией.

Структура распространенности ожирения среди изучаемых лиц представлена на рисунке 1.

Таблица 1. — Частота встречаемости основных факторов риска

Частота встречаемости признака, %	ОКТ, n = 63	ОП, n = 59	КТ, n = 20
Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений согласно ESC (2012)	66,66	54,23	75,00
Ожирение	61,90	58,49	67,82
Наличие стабильной стенокардии в анамнезе (ФК 1, 2)	7,94	1,69	27,77*
Курение	12,69	3,38	11,11
Отягощенный семейный анамнез	11,11	15,25	11,11
Сахарный диабет, тип 2	7,93	8,47	5,55
ХБП С3,С4	25,33	22,03	45,00
Дислипидемия	47,62	44,07	35,00
АГ	97,96	88,14	94,44

* — достоверность различия показателей между основной группой и группой КТ (p<0,05).

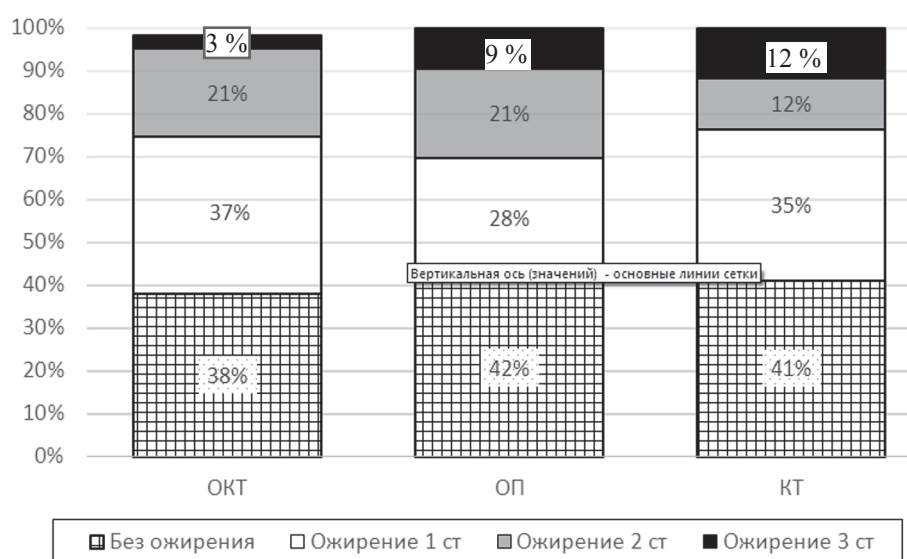


Рисунок 1. — Распространенность ожирения среди пациентов

Как видно из представленной диаграммы у большинства пациентов, участвовавших в исследовании, было выявлено ожирение разной степени выраженности. При анализе частоты встречаемости различных степеней ожирения, не было найдено достоверных различий в группах.

Показатели центральной гемодинамики пациентов при поступлении в стационар и динамическом наблюдении представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Показатели центральной гемодинамики

Значение, Ме (25-й; 75-й процентиля)	Точки наблюдения	Группа ОКТ, n = 63	Группа ОП, n = 59	Группа КТ, n = 20
ЧСС (в мин)	1-е сут	78 (72; 80)	67 (61,5; 78)	80 (72; 86,25)
	3-е сут	72,5 (68; 79,5)	74,5 (68; 78,75)	70 (66; 76)
	6-е сут	72 (65,75; 76,5)	72 (65; 76)	70 (64; 72,25)
САД, мм рт. ст.	1-е сут	140 (130; 160)	140 (130; 160)	155 (140; 168,8)
	3-е сут	130 (121,2; 140)	140 (120; 145)	132,5 (121,2; 147,5)
	6-е сут	130 (120; 140)	130 (120; 140)	132,5 (123,8; 140)
ДАД, мм рт. ст.	1-е сут	90 (80; 100)	85 (80; 90)	90 (80; 100)
	3-е сут	80 (80; 90)	80 (75,75; 90)	80 (80; 87,5)
	6-е сут	80 (80; 85)	80 (76,25; 89)	80 (80; 82,5)

Медианы основных показателей центральной гемодинамики не различались в группах пациентов. Частота встречаемости АГ в соответствии со степенью тяжести представлена на рисунке 2.

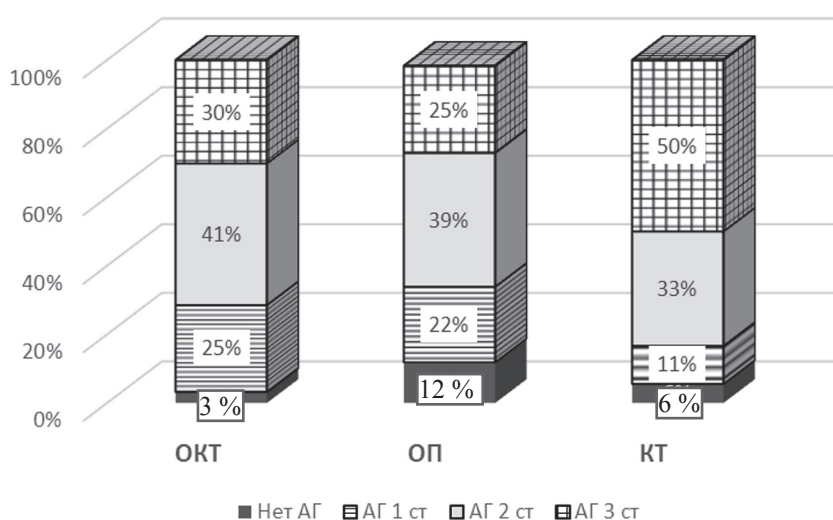


Рисунок 2. — Распространенность различной степени АГ

Распространенность различных вариантов степени тяжести АГ не различалась в группах пациентов. Можно отметить тенденцию к преобладанию преимущественно более тяжелых форм АГ (2 и 3 степеней) среди исследуемых пациентов. За время наблюдения наблюдалась тенденция к снижению показателей артериального давления во всех группах на фоне терапии.

Степень выраженности клинических проявлений ХСН оценивалась по критериям функциональных классов Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (НУНА). Для этого мы опирались на анамнестические данные предыдущих этапов стационарного лечения, а также на такие симптомы, как одышка, усталость, сердцебиение при выполнении обычных физических нагрузок. Полученные результаты распространенности ХСН по степени тяжести представлены на рисунке 3.

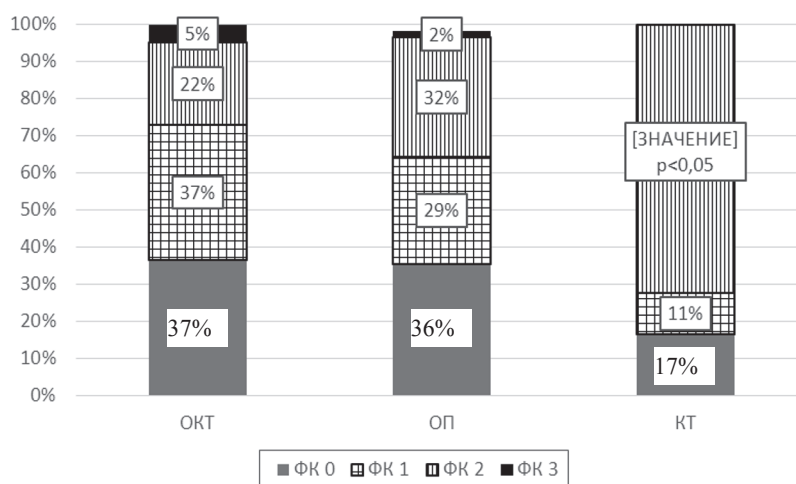


Рисунок 3. — Распространенность тяжести ХСН среди пациентов

Оценка степени тяжести ХСН продемонстрировало преобладание пациентов в группах с симптомами ХСН над пациентами без анамнестических данных и клинических признаков ХСН. Удельный вес каждого из ФК ХСН в группах пациентов был сопоставим, только в случае пациентов, у которых в последствие не выполнялась холецистэктомия, была зарегистрирована большая распространенность 2 ФК ХСН по сравнению с пациентами из основной группы.

Для изучения структурных и гемодинамических характеристик сердца в течение первых трех суток пребывания в стационаре выполнялось эхокардиографическое исследование. Далее был проведен сравнительный анализ показателей Эхо-КГ между пациентами из разных групп. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Сравнение структурно-функциональных показателей сердца у пациентов при первом и повторном исследованиях

Показатель	Значение, Ме (25-й; 75-й процентиля)		
	ОКТ, n = 63	ОП, n = 59	КТ, n = 20
ЛП (ПЗР)	35,50 (32,25–36,00)	34,50 (32,75–38,00)	36,00 (33,75–39,50)
Индекс ЛП	23,50 (19,00–26,00)	24,00 (20,00–28,00)	30,50 (20,00–34,00)
МК Е/А	0,78 (0,71–1,08)	0,78 (0,71–1,02)	0,76 (0,59–0,91)
МК Е/Е'	6,75 (5,57–7,59)	6,37 (5,04–7,78)	7,27 (5,83–7,83)
МК ВИР	108,00 (98,50–119,50)	108,00 (96,00–119,20)	106,50 (89,75–118,20)
ЛЖ КДР	49,00 (46,25–51,75)	49,00 (46,00–52,00)	51,00 (48,50–54,25)
ЛЖ КСР	30,00 (27,00–31,75)	30,00 (28,00–31,00)	31,50 (30,50–35,50)
ЛЖ М-режим КДО	114,00 (100,50–128,80)	115,00 (101,00–132,00)	123,50 (111,20–146,20)
ЛЖ М-режим КСО	36,50 (27,25–42,25)	36,00 (30,00–40,00)	42,50 (37,00–53,00)
ЛЖ М-режим УО	80,50 (67,00–91,00)	79,00 (69,75–91,25)	79,50 (72,00–96,25)
ЛЖ М-режим ФВ, %	68,50 (66,00–71,75)	68,50 (64,00–72,25)	65,00 (59,25–71,25)

Результаты сравнительного анализа демонстрируют отсутствие статистически значимых различий исследуемых показателей в группах пациентов при первичном Эхо-КГ. Показатели систолической и диастолической функции миокарда находились в пределах нормы, наблюдалось лишь изменение в соотношении скоростей трансмитрального потока, которое было ниже нормативных показателей.

Заключение. Среди пациентов, принявших участие в исследовании, самыми распространенными факторами риска были АГ, дислипидемия и ожирение. Самым редким — сахарный диабет 2 типа и стабильная стенокардия напряжения. За время стационарного лечения происходило достоверное снижение САД и ДАД. Наличие симптомов ХСН не было связано с нарушением систоло-диастолической функции миокарда. Вероятно, это было обусловлено либо ишемией миокарда, либо сопутствующими ожирением и недостаточным контролем АГ.

Литература

1. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации ВНОК / Ю. В. Щукин [и др.]. — М., 2011. — 28 с.
2. Шиллер, Нелсон Б. Клиническая эхокардиография / Б. Нелсон Шиллер, М. А. Осипов. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
3. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary / L. A. Fleisher [et al.] // Circulation. — 2014. — Vol. 130, № 24. — P. 2215–2245.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot [et al.] // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003.
5. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index / E. Boersma [et al.] // Am. J. Med. — 2005. — Vol. 118. — P. 1134–1141.
6. Bauer, S. M. New developments in the pre-operative evaluation and peri-operative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery / S. M. Bauer, N. S. Cayne, F. J. Veith // J. Vasc. Surg. — 2010. — Vol. 51. — P. 242–251.

PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THE STATE OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULUS CHOLECYSTITIS

Gerasimionak D. S.¹, Mitkovskaya N. P.¹, Demidova S. I.², Ladigina N. A.²

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Healthcare Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The most common risk factor was the presence of hypertension, dyslipidemia and obesity among patients with acute calculous cholecystitis. The most rare — the presence of type 2 diabetes and stable angina pectoris. During the hospitalization, there was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure. The presence of symptoms of CHF was not associated with a systoli-diastolic myocardium disturbances. This was probably due to either myocardial ischemia, or concomitant obesity and inadequate control of hypertension.

Keywords: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, ECHO CG.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ НЕСОВЕРШЕННОМ ДЕНТИНОГЕНЕЗЕ II ТИПА (СИНДРОМЕ КАПДЕПОНА–СТЕНТОНА): РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Терехова Т. Н., Козловская Л. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. У детей с несовершенным дентиногенезом II типа происходят значительные изменения в твердых тканях зубов, которые на рентгенограмме проявляются уменьшением размера полости зуба в горизонтальном и вертикальном направлениях. Изменения в строении зубов у детей с несовершенным дентиногенезом II типа следует учитывать при планировании и коррекции комплекса лечебно-профилактических мероприятий при диспансерном наблюдении.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, несовершенный дентиногенез II типа, синдром Капдепона–Стентона, рентгенологическая картина.

Введение. Несовершенный дентиногенез II типа (синдром Капдепона–Стентона) относится к сравнительно редким заболеваниям и является одной из форм наследственных аномалий формирования дентина, встречающихся в детской стоматологической практике. Он сопровождается изменением цвета и формы зубов, а также быстрым стиранием твердых тканей, что приводит к снижению жевательной эффективности и эстетическим нарушениям [1, 4, 8]. Кроме этого, на рентгенограммах у взрослых выявляют прогрессирующую облитерацию полости зуба и корневых каналов, которые иногда даже не визуализируются. В области верхушек корней нередко могут быть очаги разрежения костной ткани с четкими или нечеткими контурами при отсутствии кариозного процесса в зубе. По мнению ряда авторов, облитерация полости зуба и просветов корневых каналов начинается еще в процессе формирования зуба, а не с момента истирания коронок [2, 6, 7]. Однако сведений об изменении размеров полостей зубов у детей дошкольного возраста с несовершенным дентиногенезом II типа по данным рентгенологического исследования в динамике мы не обнаружили.

Цель работы — изучение размеров полости зубов у детей дошкольного возраста с несовершенным дентиногенезом II типа по данным рентгенологического исследования в динамике.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования были двое трехлетних детей-близнецов с несовершенным дентиногенезом II типа. Динамическое наблюдение осуществляли в течение 2 лет [3]. Детям проведено рентгенологическое исследование на панорамном зонографе «Ортофос» (производитель «Sirona») с интервалом 1 раз в год, а всего 3 раза за все время наблюдения. На ортопантомограммах здоровых зубов полость зуба определяется в виде очага просветления с четкими контурами на фоне коронки зуба, корневые каналы — в виде линейных очагов просветления с четкими замыкающими контурами. Для выявления рентгенологических изменений в зубах детей с несовершенным дентиногенезом II типа в динамике на ортопантомограммах измеряли высоту и ширину полости зуба, определяли степень формирования корней зубов и ширину просвета корневых каналов.

Для определения размера полости зуба в вертикальном направлении проводили линию, соединяющую наиболее выступающие точки крыши полости зуба, затем — линию, параллельную первой, через самую высокую точку дна полости зуба. Расстояние между обеими линиями в миллиметрах являлось высотой полости зуба. Мезио-дистальный размер (ширина) полости зуба в миллиметрах измеряли между наиболее отдаленными точками внутренних стенок полости зуба. Полученные результаты делили на 1,25 (поправка на увеличение изображения) [5].

Результаты и их обсуждение. Рентгенологическое обследование детей в трехлетнем возрасте позволило выявить начальные признаки уменьшения площади полости зуба и сужения просвета корневых каналов в резцах и первых молярах, а вторые моляры не имели вышеуказанных признаков вследствие того, что прорезались последними и находились в стадии незаконченного формирования корней (стадия «раструба»).

При оценке ортопантомограмм детей через 1 год установлено, что наряду с дальнейшим уменьшением площади полости зуба и сужения просвета корневых каналов в резцах и первых временных молярах наблюдалось уменьшение размеров полости зубов в горизонтальном и вертикальном направлениях и утолщение стенок полости зуба в клыках и вторых временных молярах. Корни вторых моляров продолжили свое формирование и находились в стадии «параллельных стенок», а полость зуба в вертикальном направлении и в области устьев каналов уменьшилась. Например, за первый год наблюдения горизонтальные размеры полостей зубов уменьшились у Тимура П. на 37,8 %: в зубе 8.4 (первый временный моляр нижней челюсти) с 6,4 до 3,2 мм (50 %), зуба 8.5 (второй временный моляр нижней челюсти) — с 7,2 до 5,6 мм (22,22 %), зуба 7.5 — с 6,4 до 5,6 мм (37,5 %), зуба 6.5 — с 4,8 до 3,2 мм (33,3 %). Более значительное (60 %) уменьшение величины полости зуба наблюдали в вертикальном направлении в молярах верхней и нижней челюстей: высота полости зуба 8.4 уменьшилась с 3,2 до 1,27 мм, зуба 8.5 — с 4 мм до 1,6 мм, зуба 7.5 — с 4 мм до 1,6 мм, зуба 6.5 — с 4 до 1,6 мм.

За второй год наблюдения горизонтальные размеры полости зуба 8.4 у Тимура П. уменьшились с 3,2 до 0 мм (100 %), зуба 8.5 — с 5,6 до 4 мм (28,57 %), зуба 7.5 — с 5,6 до 3,2 мм (42,85 %), зуба 6.5 — с 3,2 до 2,4 мм (25 %). Редукция ширины полостей зубов в течение второго года наблюдения составила 49,1 %. Вертикальные размеры полостей зубов зубов 8.5, 7.5, 6.5. остались на прежнем уровне, а в зубе 8.4 уменьшились с 1,27 до 0 мм. Редукция высоты полостей зубов в течение второго года наблюдения составила 25 %.

Анализ ортопантограмм Тимура П. позволил установить за два года дальнейшее уменьшение полостей временных зубов как в вертикальном, так и в горизонтальном направлениях. Так, за двухлетний период наблюдения горизонтальные размеры полости зуба 8.4 уменьшились с 6,4 до 0 мм (100 %), зуба 8.5 — с 7,2 до 4 мм (44,4 %), зуба 7.5 — с 6,4 до 3,2 мм (50 %), зуба 6.5 — с 4,8 до 2,4 мм (50 %). Редукция ширины полостей зубов за два года наблюдения составила 61,1 %. Вертикальные размеры полости зуба 8.4 уменьшилась с 3,2 до 0 мм (100 %), зуба 8.5 — с 4 до 1,6 мм (60 %), зуба 7.5 — с 4 до 1,6 мм (60 %), зуба 6.5 — с 4 до 1,6 мм (60 %). Полости временных зубов в вертикальном направлении практически не изменились по сравнению с первым годом наблюдения, за исключением зуба 8.4, в котором полость зуба не визуализировалась. Редукция высоты полостей зубов за два года наблюдения составила 70 %.

Анализ ортопантограмм Тимура П. позволил констатировать уменьшение площадей полостей временных зубов в течение двух лет на 84,5 % (77,8–100 %) Так, за двухлетний период наблюдения площадь полости зуба 8.4 уменьшились с 20,48 до 0 мм² (100 %), зуба 8.5 — с 28,8 до 6,4 мм² (77,8 %), зуба 7.5 — с 25,6 до 5,12 мм² (80 %), зуба 6.5 — с 19,2 до 3,84 мм² (80 %).

У Мирона П. уменьшение полости зуба временных зубов шло не так интенсивно, как у его брата. Так, за два года наблюдения горизонтальные размеры полости зуба 8.4 уменьшились с 5,6 до 4 мм (28,6 %), зуба 8.5 — с 7,2 до 4 мм (44,4 %), зуба 7.5 — с 6,4 до 4 мм (37,5 %), зуба 6.5 — с 4 до 2,4 мм (40 %). Вертикальные размеры полости зуба 8.4 уменьшились с 2,4 до 1,6 мм (33,3 %), зуба 8.5 — с 3,2 до 1,6 мм (50 %), зуба 7.5 — с 2,4 до 1,6 мм (60 %), зуба 6.5 — с 4 до 1,6 мм (60 %). Редукция ширины и высоты полостей зубов за два года наблюдения составила 37,5 и 44,1 % соответственно.

Анализ ортопантограмм Мирона П. позволил констатировать уменьшение площадей полостей временных зубов в течение двух лет на 64,7 % (52,48–76 %) Так, за двухлетний период наблюдения площадь полости зуба 8.4 уменьшились с 13,44 до 6,4 мм² (52,4 %), зуба 8.5 — с 23,04 до 6,4 мм² (72,2 %), зуба 7.5 — с 15,36 до 6,4 мм² (58,3 %), зуба 6.5 — с 16 до 3,84 мм² (76 %).

Мы обратили внимание, что просветы корневых каналов вторых временных моляров значительно сузились за период наблюдения, а каналы первых временных моляров практически не визуализируются.

Наиболее значимые изменения рентгенологической картины у наблюдаемых детей выявлены в первых и вторых временных молярах.

Заключение. Таким образом, изучение ортопантограмм в течение двух лет показало, что у детей с несовершенным дентиногенезом II типа происходят значительные рентгенологические изменения в виде уменьшения полости зуба в горизонтальном и вертикальном направлениях, облитерации полости зуба и просветов корневых каналов в процессе формирования временных зубов. Следовательно, дети с несовершенным дентиногенезом II типа нуждаются в диспансерном наблюдении с целью повышения резистентности и предупреждения истирания твердых тканей зубов.

Литература

1. Беляков, Ю. А. Наследственные болезни и синдромы в стоматологической практике: рук.для врачей / Ю. А. Беляков; под ред. Н. П. Бочкова. — 2-е изд., доп. и перераб. — М. : Медицина, 2008. — 237 с.
2. Грошиков, М. И. Некариозные поражения тканей зубов / М. И. Грошиков. — М. : Медицина, 1985. — 176 с.
3. Козловская, Л. В. Клинические проявления несовершенного дентиногенеза II типа (синдрома Капдепона–Стентона) в стоматологической практике / Л. В. Козловская, Ю. С. Челочева, М. В. Шудейко // Стоматол. журн. — 2017. — № 1. — С. 37–41.
4. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов : учеб. пособие / под ред. О. О. Янушевича. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 400 с.
5. Рабухина, Н. А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. — 452 с.
6. Еловигов, В. А. Синдром Стейнтон–Капдепона и несовершенный дентиногенез как редкие наследственные дисплазии в челюстно-лицевой области, их специфические симптомы и проявления / В. А. Еловигов, А. Б. Виноградов, Н. Х. Горст // МНО Inter-Medical. — 2014. — № 3. — С. 58–62.
7. A Novel Splicing Mutation Alters DSPP Transcription and Leads to Dentinogenesis Imperfecta Type II / J. Zhang [et al.] // PLoS ONE. — 2011. — № 6. — P. 72–75.
8. Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II / J.-W. Kim [et al.] // Hum. Gen. — 2005. — Vol. 116. — P. 186–191.

RADIOLOGICAL STATUS IN DENTINOGENESIS IMPERFECTA TYPE II (CAPDEPONT–STANTON SYNDROME): RESULTS OF A TWO-YEAR OBSERVATION OF DYNAMIC CHANGES IN PRESCHOOLERS

Terekhova T. N., Kozlovskaya L. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Children with the dentinogenesis imperfect type II have significant changes in radiological status. They are manifested in the form of a decrease in the volume of the cavity of the teeth in the horizontal and vertical directions. Children with dentinogenesis imperfect type II need constant medical check-up and correction of treatment tactics.

Keywords: preschoolers, dentinogenesis imperfecta type II, Capdepont–Stanton syndrome, radiological status.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДБОРА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

*Махров М. В.¹, Докукина Т. В.¹, Голубева Т. С.¹, Гилеп А. А.², Гайдукевич И. В.²,
Роменский А. В.¹, Королевич П. П.¹, Шеремет Е. А.¹*

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В исследовании использовали персонифицированный подход к терапии шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств с учетом индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств. Частота встречаемости полиморфизмов генов изоферментов цитохромов CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 в популяции 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и 110 здоровых лиц существенно не различалась. Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, чаще встречался в группе пациентов (32,1 %), чем в группе здоровых лиц (14,2 %), критерий Фишера $\varphi^*_{эмп.} = 2,896$ ($p < 0,01$). По результатам фармакогенетического тестирования для каждого обследованного пациента готовилось заключение с индивидуальными рекомендациями по коррекции медикаментозной терапии.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, шизофрения, фармакогенетическое тестирование.

Введение. Одной из актуальных проблем современной психиатрии остается проблема фармакорезистентности, которая обусловлена в т. ч. особенностями биотрансформации лекарственных средств. Отсутствие эффекта от лечения антипсихотическими лекарственными средствами наблюдается у 30–40 % пациентов [1, 2]. Имеет место позднее выявление проблемы недостаточного терапевтического ответа (спустя 4–12 недель с начала терапии). Серьезные побочные эффекты при назначении антипсихотических лекарственных средств регистрируются у 55–70 % пациентов (экстарпирамидные симптомы, нейроэндокринные побочные эффекты и т. п.) [3]. Эффективность лечения шизофрении типичными антипсихотическими лекарственными средствами недостаточна и, например, при использовании галоперидола составляет всего около 70 %. Кроме того, у 20–30 % пациентов при длительном лечении возникает такое тяжелое осложнение, как поздняя дискинезия [4]. Новые атипичные антипсихотики, например, клозапин, реже вызывают позднюю дискинезию, но приводят к увеличению массы тела, усиливают сонливость, слюноотделение и повышают риск развития агранулоцитоза [5].

В литературе и медицинской практике большинство врачей и фармакологов оперируют дозой вещества, приводимой, как правило, к единице массы или поверхности тела. Однако такой подход не учитывает генетически обусловленную зависимость метаболизма и биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных веществ, которая существенно различается между индивидуумами [6].

Лечение психических заболеваний зависит в основном от состояния и полиморфизма таких важных систем организма, как комплекс ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (далее — ФМДК), дофаминергическая и серотонинергическая системы [7–10]. Оценка полиморфизма системы ФМДК проводится в основном на ферментах фазы I биотрансформации и связана с изучением активности отдельных изоформ цитохрома P-450 (CYP), причем наиболее важными являются ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Ферменты фазы II метаболических превращений могут также существенно влиять на общий «метаболический портрет» организма [11]. Перенос лекарственных средств в системе гематоэнцефалического барьера обеспечивает транспортный белок гликопротеин-P, кодируе-

мый геном MDR1 [12]. Изменение его транспортной активности влияет на внутримозговую концентрацию препаратов, тем самым воздействует на лекарственный ответ [13]. Сниженная активность гликопротеина Р приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и ЦНС, что означает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [14, 15].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, приводят к синтезу ферментов с измененной активностью. В результате скорость метаболизма лекарственных средств повышается или снижается. В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств среди населения выделяют следующие группы: активные метаболизаторы (активность ферментов не изменена — большинство населения), «медленные» метаболизаторы, которым следует назначать лекарственные средства в меньшей дозе, «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, для которых назначаемая доза лекарственного средства должна быть выше среднетерапевтической.

Частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях. Все носители медленных аллелей являются группами риска развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. При быстром типе метаболизма желаемый терапевтический эффект не достигается вследствие низкой действующей концентрации лекарственного средства [16].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и, следовательно, сокращения частоты и длительности пребывания в стационаре является внедрение индивидуализированного подхода при выборе фармакотерапии с использованием результатов фармакогенетического тестирования [17].

Цель работы — обоснование необходимости внедрения в клиническую практику метода персонализации терапии фармакорезистентных форм шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств с учетом индивидуальных особенностей метаболизма антипсихотиков.

Материалы и методы. В исследование включены 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами (рубрика F2 согласно МКБ-10) и 110 здоровых лиц, которые не страдали какими-либо психическими или поведенческими расстройствами. Критерии включения в исследовательскую группу: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие тяжелых соматических заболеваний, белорусы или русские по национальности, не родственники друг другу, информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемый материал: пробы буккального эпителия, слюна. Методики: выделение нуклеиновых кислот, экстракция метаболитов, ПЦР-анализ, выделение рекомбинантных белков, реконструирование ферментной активности, масспектрометрический анализ.

Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P-450 и полиморфизм C3435T гена MDR1 определяли в лаборатории Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Исследовали частоту встречаемости полиморфизмов генов изоферментов цитохромов CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 и полиморфизма C3435T гена MDR1 в популяции пациентов и здоровых лиц.

Включенных в исследование пациентов диагностировали дважды (первоначально и через 1 мес. после коррекции психотропной терапии):

- клиническое обследование (осмотр, сбор анамнестических сведений, анализ опыта лечения, тщательное клинико-лабораторное, инструментальное обследование (при необходимости — ЭЭГ, МРТ), консультации узких специалистов);

- психиатрическое интервью, психологическое исследование (когнитивные функции, личность, мышление, психометрические шкалы SANS, SAPS, дефекта функционирования в разных социальных сферах, UCU).

По результатам фармакогенетического тестирования для каждого обследованного пациента готовилось заключение с индивидуальными рекомендациями по коррекции медикаментозной терапии с учетом выявленных особенностей метаболизма психоактивных лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. Среди аллельных вариантов CYP2C9, связанных с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, вариант CYP2C9*2 (генотип ТТ или СТ) был обнаружен у 16 человек (21,7 %), вариант CYP2C9*3 (генотип АС) — у 6 человек (7,7 %), вариантов с генотипом СС обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP2C19 вариант CYP2C19*2 (генотип АА или GА), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 17 человек (21,8 %), вариант CYP2C19*17 (генотип СТ или ТТ), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 11 обследованных (50,0 %). Среди аллельных вариантов CYP2D6 вариант CYP2D6*4 (генотип GА), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 5 человек (25,0 %), вариантов с генотипом АА обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP1A2 вариант CYP1A2*1F (генотип АА), связанный

с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 7 человек (31,8 %). Генотип СС полиморфизма С3435Т гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина (генотип СС), был обнаружен у 25 человек (32,1 %). Результаты фармакогенетического тестирования 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Результаты генотипирования пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами

Полиморфизм	rs номер	Всего образцов	Частота встречаемости генотипов					
			CC		CT		TT	
			n	%	n	%	n	%
CYP2C9*2 (C430T)	rs1799853	74	CC		CT		TT	
			58	78,4	15	20,3	1	1,4
CYP2C9*3 (A1075C)	rs1057910	78	AA		AC		CC	
			72	92,3	6	7,7	–	–
CYP2C19*2 (681G>A)	rs4244285	78	GG		GA		AA	
			61	78,2	15	19,2	2	2,6
CYP2C19*17 (-806C>T)	rs4986893	22	CC		CT		TT	
			11	50,0	8	36,4	3	13,6
CYP2D6*4 (1846G>A)	rs3892097	20	GG		GA		AA	
			15	75,0	5	25,0	–	–
CYP1A2*1F (-163C>A)	rs762551	22	CC		CA		AA	
			2	9,1	13	59,1	7	31,8
MDR1 (C3435T)	rs1045642	78	CC		CT		TT	
			25	32,1	36	46,2	17	21,8

Было также проведено генотипирование образцов биоматериала, полученных от 110 здоровых лиц. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Результаты генотипирования группы здоровых лиц

Полиморфизм	rs номер	Всего образцов	Частота встречаемости генотипов					
			CC		CT		TT	
			n	%	n	%	n	%
CYP2C9*2	rs1799853	106	CC		CT		TT	
			87	82,1	19	17,9	–	–
CYP2C9*3	rs1057910	110	AA		AC		CC	
			94	85,5	16	14,5	–	–
CYP2C19*2	rs4244285	104	GG		GA		AA	
			77	74,0	23	22,1	4	3,8
CYP2C19*17	rs4986893	81	CC		CT		TT	
			44	54,3	34	42,0	3	3,7
CYP2D6*4	rs3892097	63	GG		GA		AA	
			45	71,4	16	25,4	2	3,2
CYP1A2*1F	rs762551	81	CC		CA		AA	
			14	17,3	39	48,1	28	34,6
MDR1 C3435T	rs1045642	106	CC		CT		TT	
			15	14,2	57	53,8	34	32,1

Как следует из таблицы 2, среди аллельных вариантов CYP2C9, связанных с фенотипом медленно-го лекарственного метаболизма, вариант CYP2C9*2 (генотип CT) был обнаружен у 19 человек (17,9 %), вариантов с генотипом TT обнаружено не было, вариант CYP2C9*3 (генотип AC) имелся у 16 человек (14,5 %), вариантов с генотипом CC обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP2C19 вариант CYP2C19*2 (генотип AA или GA), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма,

был обнаружен у 27 человек (25,9 %), вариант CYP2C19*17 (генотип СТ или ТТ), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 37 человек (45,7 %). Среди аллельных вариантов CYP2D6 вариант CYP2D6*4 (генотип GA или AA), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 18 человек (28,6 %). Среди аллельных вариантов CYP1A2 вариант CYP1A2*1F (генотип AA), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 28 человек (34,6 %). Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, был обнаружен у 15 человек (14,2 %).

При сравнении частоты встречаемости генотипов в группе пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и группе здоровых лиц с использованием критерия Фишера не наблюдалось различий между группами в частоте встречаемости полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2D6*4, CYP1A2*1F. Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, чаще встречался в группе пациентов (32,1 %), чем в группе здоровых лиц (14,2 %), критерий Фишера $\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,896$ ($p < 0,01$). Данные различия можно объяснить большей потребностью в госпитализации пациентов с генотипом CC ввиду ассоциации данного генотипа с фармакорезистентностью.

Всем пациентам после получения информированного согласия проводилось фармакогенетическое тестирование. По результатам исследования на наличие полиморфизма C3435T гена MDR1 пациентам с генотипом CC рекомендовали корректировать дозу лекарственного средства в сторону увеличения или использовать немедикаментозные методы терапии [18]. При выявлении медленных аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2D6*4 рекомендовали выбирать лекарственное средство, не являющееся субстратом соответствующего изофермента, или корректировать дозу лекарственного средства-субстрата в сторону уменьшения из-за возрастания риска возникновения побочных эффектов. При выявлении быстрых аллельных вариантов CYP1A2*1F или CYP2C19*17 рекомендовали выбрать лекарственное средство, не являющееся субстратом соответствующего изофермента, или корректировать дозу лекарственного средства-субстрата в сторону увеличения из-за снижения эффективности терапии.

Разработан алгоритм интерпретации фармакогенетических данных. Создано программное обеспечение, позволяющее автоматически формировать заключение на основании фармакогенетического анализа о целесообразности применения и рекомендуемых дозировках для более чем 50 действующих веществ психотропных лекарственных средств (антипсихотики, антидепрессанты, транквилизаторы, нормотимики).

Через 1 мес. после коррекции терапии по данным фармакогенетического анализа более чем у 85 % пациентов наблюдалось значительное клиническое улучшение, что статистически подтверждалось данными психолого-психиатрических исследований. У 82 % пациентов с наличием побочных реакций на фоне психофармакотерапии при первоначальном обследовании они не выявлялись или значительно уменьшились при обследовании через 1 месяц. Клинический, экономический и социальный эффект внедряемого метода является значительным.

Заключение. Применение метода персонализации терапии психотропными лекарственными средствами с использованием алгоритма интерпретации персональных генетических данных о наличии аллельных вариантов генов ферментов метаболизма лекарственных средств позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма антипсихотиков в зависимости от активности вовлекаемых в его метаболизм ферментных систем и транспортеров и индивидуализировать медикаментозную терапию в психиатрической практике.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки результатов использования данного подхода, применение которого, по всей видимости, позволяет в ряде случаев преодолеть фармакорезистентность, снизить частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций. Это будет способствовать значительному снижению затрат здравоохранения на неэффективное лечение, экономических потерь в связи с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией населения.

Литература

1. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations // *J. Clin. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 59, suppl. 12. — P. 23–27.
2. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects / B. Mackenzie [et al.] // *Therapy*. — 2010. — Vol. 7. — P. 191–198.
3. Real-world data in atypical antipsychotic medication side effects / E. Cascade [et al.] // *Psychiatry (Edgmont)*. — 2010. — Vol 7, № 7. — P. 9–12.
4. Kane, J. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979 / J. Kane, J. Smith // *Arch. Gen. Psychiat.* — 1982. — Vol. 39. — P. 473–481.
5. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine / M. Masellis [et al.] // *Biol. Psychiat.* — 2000. — Vol. 47. — P. 252–266.

6. Суханов, В. А. Фармакогенетические проблемы лечения психических заболеваний / В. А. Суханов, Л. А. Пирузян // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2004. — № 8. — С. 83–86.
7. Alda, M. Genetic factors and treatment of mood disorders / M. Alda // *Bipolar. Dis.* — 2001. — Vol. 3. — P. 318–324.
8. Psychiatric Pharmacogenetics / M. Masellis [et al.] // In : *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies* / eds. : J. Licinio, M. Wong, eds.). — Weinheim, 2002. P. 369–416.
9. Pickar, D. Pharmacogenomics of psychiatric disorders / D. Pickar, K. Rubinow // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 22, № 2. — P. 75–83.
10. Serretti, A. Pharmacogenetics in affective disorders / A. Serretti, R. Lilli, E. Smeraldi // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 438. — P. 117–128.
11. Медико-биологические аспекты метаболического портретирования / Л. А. Пирузян [и др.] // *ДАН.* — 2001. — Т. 377, № 1. — С. 129–131.
12. Nnadi, C. U. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics / C. U. Nnadi, A. K. Malhotra // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2007. — Vol. 9, № 4. — P. 313–318.
13. Brandl, E. J. Pharmacogenetics of Antipsychotics / E. J. Brandl, J. L. Kennedy, D. J. Muller // *Can. J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 59, № 2. — P. 76–88.
14. Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic Abcb1a P-glycoprotein-deficient mice than FVB1 (wild-type) animals / J. S. Wang [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 551–557.
15. Kurose, K. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans : implications in the clinical trials for novel drug development / K. Kurose, E. Sugiyama, Y. Saito // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 9–54.
16. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств : от теории к практике / В. Г. Кукек [и др.] // *Биомедицина.* — 2007. — № 6. — P. 29–47.
17. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике / В. Г. Кукек [и др.] // *Биомедицина.* — 2007. — № 6. — С. 29–47.
18. Метод определения полиморфизма гена MDR1 у пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, для индивидуализации лечения антипсихотическими лекарственными средствами : инструкция по применению / Т. В. Докукина [и др.] ; ГУ «РНПЦ психического здоровья» ; ГНУ «Институт биоорганической химии». — Минск, 2015. — 9 с.
19. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами : приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 1 декабря 2010 г. № 1387 — Минск, 2010.

MODERN OPPORTUNITIES FOR THE SELECTION OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH DISORDERS OF THE SCHIZOPHRENIC SPECTRUM

*Makhrov M. V.¹, Dokukina T. V.¹, Golubeva T. S.¹, Gilep A. A.², Haidukevich I. V.²,
Romensky A. V.¹, Korolevich P. P.¹, Sheremet E. A.¹*

¹State Institution “Republican Research and Practice Center for Mental Health”, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The study used a personalized approach to the treatment of Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, taking into account the individual characteristics of the metabolism of drugs. The frequency of polymorphisms of cytochrome CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 and polymorphism C3435T MDR1 gene in a population of 78 patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorders and 110 healthy individuals was not significantly different. CC genotype of C3435T polymorphism of MDR1 gene associated with increased expression of p-glycoprotein, was more common in the group of patients (32.1 %) than in the healthy group (14.2 %), Fisher's exact test $\varphi^*_{emp.} = 2.896$ ($p < 0,01$). As a result of pharmacogenetic testing each patient received a conclusion with individual recommendations for the correction of drug therapy.

Keywords: genetic polymorphism, schizophrenia, pharmacogenetic testing.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

*Тукало М. И., Докукина Т. В., Будько Т. О., Минзер М. Ф.,
Королевич П. П., Захаревич О. Ю., Шеремет Е. А., Махров М. В.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Трудности лечения депрессивных расстройств, связанные как с экономическими затратами, так и с наличием фармакорезистентных форм, обуславливают поиск и применение альтернативных методов терапии данной патологии. Наибольший интерес в этом отношении вызывает транскрани-

альная магнитная стимуляция (далее — ТМС) — метод неинвазивного воздействия высокоинтенсивным переменным магнитным полем на структуры головного мозга. Представлены результаты комплексного лечения депрессивных расстройств с применением ТМС. Показано достоверное снижение выраженности депрессивных симптомов и улучшение когнитивных функций после курса ТМС у пациентов с депрессией (F32, F33) по отношению к пациентам группы сравнения, получавшими традиционное медикаментозное лечение.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, транскраниальная магнитная стимуляция, нейропластичность.

Введение. Во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности психических заболеваний. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, за 2016 г. в мире депрессивными расстройствами страдало более 615 млн человек. Заболевание входит в тройку наиболее распространенных в мире. Несмотря на возможности фармакотерапии, у 20–40 % лиц отмечаются резистентные формы, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость данной патологии [1].

Согласно современным представлениям депрессивные расстройства имеют мультифакторную этиологию: в их развитии участвуют как внешние (психосоциальные), так и внутренние (нейробиологические, генетические) факторы с последующими повреждениями микроструктуры специфических участков мозга [2]. Установлено снижение процессов нейропластичности, активности и объема гиппокампа, базальных ганглиев, миндалина и левой префронтальной коры при длительном течении депрессивного состояния [3–5].

Недостаточная эффективность медикаментозного лечения депрессивных расстройств обуславливает повышенный интерес к применению неинвазивных нейромодулирующих методов в терапии данной патологии.

Транскраниальная магнитная стимуляция — современный перспективный метод лечения заболеваний нервной системы, заключающийся в стимуляции нейронов головного мозга переменным высокоинтенсивным магнитным полем [6–8]. Неоспоримым преимуществом данного метода является безболезненность, простота в выполнении, снижение риска осложнений, связанных с применением фармакотерапии. При этом пациент находится в сознании и может приступать к работе после окончания процедуры.

Установлено, что ТМС активизирует процессы нейропластичности, что проявляется в стимуляции синтеза нейротрофических факторов, реорганизации функциональных систем (в т. ч. — лимбической), изменении соотношения пре- и постсинаптических рецепторных систем: допамин/моноамин, серотонинергических, ацетилхолиновых и др. Важным является наличие модулирующего влияния ТМС на экспрессию генов, кодирующих нейротрофические факторы, что лежит в основе долговременных нейропластических эффектов данного метода [8, 9].

По данным современных методов нейровизуализации показано, что после курса ТМС увеличивается объем миндалина, гиппокампа и связанных с ним медиальных височных областей коры головного мозга — структур, которые составляют «ядро» депрессивных расстройств [8]. Также ТМС оказывает нейрометаболическое и модулирующее влияние на иммунную и вегетативную системы, церебральную гемодинамику [10].

Современные магнитные стимуляторы генерируют высокоинтенсивное (свыше 1,2–2 Тл) импульсное магнитное поле с короткой длительностью импульса (около 200 мкс). Индукторы (койлы), используемые для ТМС, имеют разную форму (кольцевые, типа «восьмерка» — плоские и угловые, Н-образные и др.) и размер, что определяет глубину проникновения импульсного магнитного поля и плотность наведенного индуцированного тока в различных тканях головного мозга [6–10].

Ритмическая ТМС (далее — рТМС) — вид стимуляции, при которой генерируется сразу серия импульсов (трейн) частотой от 1 до 100 Гц. Установлено, что низкочастотная рТМС (≤ 1 Гц) вызывает долговременное торможение, а высокочастотная рТМС (> 1 Гц) — возбуждение в коре головного мозга за счет долгосрочной модуляции синаптической активности. Продолжительность сохранения достигнутого клинического эффекта пропорциональна также общему числу стимулов и продолжительности курса сессий и сохраняется, по крайней мере, в течение 1 мес. после окончания лечения [7–9].

Согласно анализу литературных данных при лечении депрессивных расстройств зоной воздействия рТМС является, как правило, область левой дорсолатеральной префронтальной коры (Европейской группой экспертов установлен уровень доказательности А), т. к. установлено, что данная область является интегративным центром когнитивных функций и эмоциональной сферы человека. Реже используется низкочастотная рТМС (< 1 Гц) правой дорсолатеральной префронтальной коры (уровень доказательности В), требующая большей продолжительности процедуры и курса лечения [9, 10]. При тяжелых депрессивных эпизодах после окончания основного курса рТМС проводится поддерживающий курс рТМС: один раз в две недели, еженедельно или дважды в неделю. Частота сеансов и сроки поддерживающей рТМС у каждого пациента индивидуальны (12–20 недель) [11].

В настоящее время эффективность и безопасность метода ТМС при лечении различных типов депрессивных расстройств отражены в многочисленных научных публикациях. При этом в ряде исследований показано положительное влияние ТМС на когнитивную сферу [12–14]. Продолжается разработка новых и изучение существующих протоколов применения ТМС при депрессии с увеличением частоты и интенсивности подаваемых импульсов за сессию, кратности процедур (дважды в день) и длительности курса лечения. Однако в настоящее время механизмы, лежащие в основе терапевтической эффективности ТМС при депрессии, изучены недостаточно [15].

Во всем мире наблюдается возрастание интереса к применению ТМС при лечении психических и неврологических заболеваний. Данный метод является безопасной стратегией, характеризующийся хорошей приверженностью пациентов к лечению. Активно изучаются нейрофизиологические механизмы действия и предикторы клинической эффективности ТМС при депрессивных расстройствах. Продолжается поиск новых модификаций и комбинированного использования этого метода (с транскраниальной электростимуляцией, электросудорожной терапией) с целью преодоления фармакорезистентности и потенцирования полученных эффектов.

Цель работы — оценка эффективности ТМС в комплексной терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств и ее влияние на когнитивные функции.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов (19 мужчин и 40 женщин) с фармакорезистентными формами депрессивных расстройств (F32, F33), проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья» в 2015–2017 гг. Возраст пациентов составил от 23 до 75 лет, средний возраст — $46,1 \pm 13,2$ года, длительность болезни — от 3 до 39 лет. В основной группе (33 человека) проводилась комплексная медикаментозная терапия с применением ТМС; в группе сравнения (26 человек) — только стандартное медикаментозное лечение в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами [16].

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и количеству госпитализаций, а также по всем основным патопсихологическим и нейрофизиологическим показателям.

В исследование включены пациенты с депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени (F 32) и униполярной рекуррентной депрессией (F 33) и неэффективностью как минимум двух последовательных курсов лечения антидепрессантами разных фармакологических групп в течение 4–6 недель. Верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика) проводилась в соответствии с унифицированными стандартными методами клинического, патопсихологического и параклинического исследований с установлением диагноза по МКБ-10. Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие внутрочерепных ферромагнитных имплантов, инсулиновых помп, кардиостимулятора; хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии обострения, требующих активной терапии; деменция, внутрочерепные опухоли и другие объемные образования с выраженным повышением внутрочерепного давления.

Основными методами исследования были клиничко-лабораторные и патопсихологические. Для объективной оценки выраженности депрессивной симптоматики и ее динамики использовались шкала депрессии Гамильтона (Hamilton M., 1960) (HAM-D21, 21 пункт) и Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS, по A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983). Исследование динамики состояния когнитивных функций (внимания, памяти) осуществлялось с помощью методик «Таблицы Шульце» и «Запоминание 10 слов» А. Р. Лурия.

Для ТМС использовался магнитный стимулятор «НейроМС» (Нейрософт, РФ). Воздействие осуществлялось индуктором типа «восьмерка» на левую дорсолатеральную префронтальную кору (10 Гц — высокочастотный режим, длительность трейна 5 с, межтрейновый интервал 25 с, длительность процедуры 15 мин). Перед процедурой и через каждые 5 сеансов определяли индивидуальный порог моторного ответа (минимальная интенсивность магнитного поля, необходимая, чтобы добиться моторного вызванного потенциала в мышце, отводящий большой палец кисти), в соответствии с которым устанавливалась интенсивность импульсного магнитного поля. Длительность курса ТМС — 15 ежедневных сеансов с перерывом на выходные [17].

Клиничко-инструментальная диагностика в исследовательских группах проводилась до начала лечения, после окончания курса и через 3 мес. после лечения.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Statistica 10.0 с использованием параметрических (парного t-критерия Стьюдента, непарного t-критерия Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни, t-критерия Вилкоксона, H-критерия Краскела–Уоллиса). Выбор метода осуществлялся после предварительного анализа полученной выборки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В последнем случае

данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентиль]. Качественные данные представлены в виде абсолютной и относительной частот. Для сравнения групп по качественным признакам использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался $<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, прошли курс лечения полностью. Серьезных побочных реакций и осложнений не зарегистрировано. В результате лечения отмечено улучшение клинического состояния у 90,9 % (30/33) пациентов основной группы (с применением ТМС) и у 73,1 % (18/26) — группы сравнения ($p<0,05$); среди них число лиц, достигших ремиссии (<7 баллов по шкале Гамильтона) при применении ТМС составило 48,5 % (16/33), в группе сравнения — 30 % (6/26) ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,045$). В таблице 1 отражена динамика депрессивных симптомов (в баллах) после окончания курса лечения у пациентов обеих групп.

Таблица 1. — Динамика выраженности депрессивных симптомов после курса лечения

Шкала, баллы	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения Me [LQ; UQ], баллы	после лечения Me [LQ; UQ], баллы	до лечения Me [LQ; UQ], баллы	после лечения Me [LQ; UQ], баллы
HADS тревога	12 [10; 14]	4* [3; 5]	12 [10; 15]	5* [4; 6]
HADS депрессия	15 [13; 17]	5* [4; 7]	15 [13; 17]	7* [4; 9]
HDRS	22 [19; 25]	7* [5; 8]	21 [18; 23]	9* [7; 10]
<p>* — достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения ($p<0,05$).</p> <p>Примечания: 1 — HADS — госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии. 2 — HDRS — шкала Гамильтона. 3 — Me — медиана. 4 — LQ — 25-й перцентиль. 5 — UQ — 75-й перцентиль.</p>				

Как следует из представленных данных, в основной группе после курса ТМС отмечено статистически значимое уменьшение тяжести депрессивных симптомов и тревоги по шкале HDRS на 68 %, в группе сравнения — на 57,1 % ($p<0,05$).

Следует отметить, что положительная динамика состояния у включенных в исследование пациентов отмечалась уже к 4–7-му сеансу ТМС. Улучшение состояния проявлялось в улучшении настроения и качества ночного сна, а также нормализации эмоциональной сферы.

В таблице 2 представлены результаты динамики отдельных клинических симптомов депрессии после окончания курса лечения.

Таблица 2. — Динамика распределения клинических симптомов депрессии после курса лечения

Симптомы	Основная группа, n = 33		Группа сравнения, n = 26	
	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)
Снижение настроения	30 (90,9)	16 (48,5)	23 (88,5)	15 (57,7)
Снижение интересов и способности испытывать удовольствие	28 (84,8)	15 (45,5)	21 (80,8)	17 (65,4)
Снижение энергичности и повышенная утомляемость	22 (69,6)	17 (51,5)	20 (76,9)	14 (53,8)
Снижение концентрации внимания	28 (84,7)	16 (48,5)	18 (69,2)	12 (46,2)
Нарушение аппетита	19 (57,6)	14 (42,4)	18 (69,2)	11 (42,3)
Нарушения сна	25 (75,8)	7 (21,2)	19 (73,1)	8 (30,8)
Снижение самооценки и уверенности в себе	17 (51,5)	10 (30,3)	14 (53,8)	8 (30,8)
Суицидальные мысли, намерения, попытки	8 (24,2)	1 (3,0)	7 (26,9)	2 (7,7)

Полученные данные демонстрируют почти двукратное уменьшение доли лиц с жалобами на снижение настроения, способности испытывать удовольствие и концентрации внимания, самооценки и уверенности в себе после курса ТМС. Важным является почти полное исчезновение суицидальных мыслей и намерений после курса лечения. В группе сравнения наблюдалась менее значимая тенденция к снижению доли пациентов, у которых сохранялись клинические симптомы депрессии.

Был проведен анализ динамики показателей произвольного внимания по данным теста «Таблицам Шульте» у пациентов исследуемых групп до и после курса лечения (таблица 3).

Таблица 3. — Динамика показателей произвольного внимания у пациентов исследуемых групп после курса лечения

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Эффективность работы, с	59,43±14,57	50,64±13,30	<0,001	57,05±12,25	52,5±11,46	<0,001
Коэффициент вработываемости	0,97 ±0,12	0,97±0,09	0,885	1,00 ±0,14	0,99±0,14	0,911
Коэффициент психической устойчивости	1,10 ±0,13	0,99 ±0,11	<0,001	1,04 ±0,14	1,01±0,14	0,359
Степень истощаемости, с	19,33±9,71	17,21±6,39	0,237	19,18±10,66	18,79±11,02	0,896

После курса лечения время, затрачиваемое на поиск чисел теста «Таблицы Шульте», достоверно уменьшилось в обеих группах: в основной на 14,8 % ($t = 5,15$; $p < 0,001$), в группе сравнения — на 8 % ($t = 3,88$; $p < 0,001$), что указывало на повышение внимания в исследуемых группах. В основной группе отмечено значимое улучшение психической устойчивости испытуемых к выполнению заданий ($t = 4,22$; $p < 0,001$). Показатели коэффициента вработываемости соответствовали нормативным данным и значимой динамики не претерпели. Степень истощаемости (разница между максимальным и минимальным временем, затраченным на одну из таблиц) в обеих группах после курса лечения значимо не отличались от первоначальных данных ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сохранении у пациентов значимого снижения устойчивости к интеллектуальным нагрузкам.

Таким образом, эффективность курса ТМС выражалась в повышении работоспособности, концентрации и устойчивости произвольного внимания у пациентов основной группы в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную фармакотерапию.

Исходно у большинства пациентов исследуемых групп установлено легкое снижение показателей памяти без значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$).

Динамический анализ памяти по методике «Запоминание 10 слов», А. Р. Лурия после лечения у пациентов основной группы продемонстрировал значимый рост всех исследуемых показателей: объем кратковременной механической памяти с 5 [4; 6] до 6 [5; 7] слов ($p < 0,05$), информационная нагружаемость с 9 [7; 10] до 10 [8; 10] слов ($p < 0,05$), удержание информации — с 6 [5; 8] до 8 [6; 9] слов ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения при повторном исследовании показатели памяти значимо не отличались от исходных ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе достоверной взаимосвязи между динамикой выраженности депрессивной симптоматики по данным патофизиологической диагностики и изменением когнитивных функций ни по одному из использованных когнитивных тестов выявлено не было. Эти данные указывают на несвязанное влияние ТМС на когнитивные функции и эмоциональную сферу.

В результате лечения отмечено улучшение и нейрофизиологических параметров: снизился порог вызванного моторного ответа, определяемый при ТМС, в основной группе на 15 % (с 47 до 40 %, $p < 0,001$), в группе сравнения — на 7 % (с 44 до 41 %, $p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать об активирующем влиянии ТМС на процессы нейропластичности в интегративных системах головного мозга. После курса ТМС статистически значимого изменения латентности вызванного моторного ответа, характеризующего проводимость по пирамидным путям, выявлено не было ($p > 0,05$).

Продолжительность пребывания в стационаре пациентов, прошедших курс ТМС, составила $36 \pm 12,4$ койко-дня, что статистически значимо меньше, чем у пациентов группы сравнения — $50,1 \pm 13,7$ койко-дня ($p < 0,001$).

При катamnестическом наблюдении через 3 мес. после окончания курса ТМС достигнутое улучшение сохранялось у 69,7 % (23/33) пациентов (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,62; $p < 0,001$), в группе сравнения — у 46,2 % (12/26) (χ^2 МакНемара = 0,08; $p > 0,05$). В ряде случаев наблюдалась тенденция к улучшению показателей по шкалам оценки депрессии, что указывало на наличие последствий у ТМС в связи с активации нейрофизиологических механизмов адаптации и стабилизации функционального состояния головного мозга при депрессивных расстройствах.

Заключение. Включение ТМС в комплексную терапию пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами способствует достижению стойкого клинического улучшения и сокращению сроков госпитализации. ТМС оказывает положительное влияние на ряд когнитивных функций у пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами, что проявляется в улучшении кратковременной памяти, концентрации и устойчивости произвольного внимания.

Литература

1. Scaling up treatment for depression and anxiety: good for health, and good for economies [Electronic resource] // World Health Organization. — 2016. — Mode of access : http://www.who.int/mental_health/advocacy/wb_gifs/en/. — Date of access : 05.06.2017.
2. Drevets, W. C. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders : implications for neurocircuitry models of depression / W. C. Drevets, J. L. Price M. L. Furey // Brain Struct. Funct. — 2008. — Vol. 213. — P. 93–118.
3. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies / S. Rigucci [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 165–180.
4. Padberg, F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression / F. Padberg, M. S. George // Exp. Neurol. — 2009. — Vol. 219, № 1. — P. 2–13.
5. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы / А. В. Червяков [и др.] // Рус. мед. журн. — 2014. — № 22. — С. 1567–1572.
6. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J. P. Lefaucheur [et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2014. — Vol. 125, № 11. — P. 2150–2206.
7. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial / J. P. O'Reardon [et al.] // Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62, № 11. — P. 1208–1216.
8. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS : add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression / S. J. Chen [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2013. — Vol. 9. — P. 397–401.
9. Janicak, P. G. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression / P. G. Janicak, M. E. Dokucu // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2015. — Vol. 11. — P. 1549–1560.
10. Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression / C. Rapinesi [et al.] // Front. Neurol. — 2015. — Vol. 6. — P. 1–5.
11. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder : an open label trial / A. McGrill [et al.] // J. Affect. Disord. — 2015. — Vol. 173. — P. 216–220.
12. Neuromodulation of Attentional Control in Major Depression: A Pilot Deep TMS Study [Electronic resource] / J. Naim-Feil [et al.] // Neural. Plast. — 2016. — Mode of access : <http://www.hindawi.com/secure.sci-hub.io/journals/np/2016/5760141/>. — Date of access : 06.11.2016.
13. Пуговкина, О. Д. Когнитивное функционирование и его динамика у больных терапевтически резистентными депрессиями при электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции / О.Д. Пуговкина // Соц. и клин. психиатрия. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 29–34.
14. Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing / C. Galletly [et al.] // J. ECT. — 2016. — Vol. 32, № 3. — P. 169–173.
15. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression : a systematic review / W. K. Silverstein [et al.] // Depress. Anxiety. — 2015. — Vol. 32. — P. 871–891.
16. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами : утв. приказом М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2010 № 1387 / М-во здравоохранения Республики Беларусь. — Минск : «Профессиональные издания», 2011. — 417 с.
17. Метод лечения расстройств настроения с использованием транскраниальной магнитной стимуляции : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.09.2016 / М. Ф Минзер [и др.]. — Минск, 2016. — 10 с.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PHARMACORESISTENT DEPRESSIVE DISORDERS: TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

*Tukala M. I., Dokukina T. V., Bud'ko T. O., Minzer M. F.,
Korolevich P. P., Zaharevich O. Yu., Sheremet E. A., Makhrov M. V.*

State Institution "Republican Research and Practice Center of Mental Health", Minsk, Republic of Belarus

The article is dedicated to analysis of the use of non-drug methods for treatment-resistant depressive disorders. The results of transcranial magnetic stimulation in the complex treatment of depressive disorders are presented. A significant decrease in the severity of depressive symptoms and improvement of cognitive functions after the course of TMS is shown.

Keywords: depressive disorder, transcranial magnetic stimulation, neuroplasticity.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНИ

Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Применение лучевой терапии в классическом режиме фракционирования дозы излучения у пациентов местно-распространенным раком гортани во всем мире долгое время оставалось неудовлетворительным. Наиболее резистентными к лучевой терапии являлись метастатические лимфатические узлы. Улучшить результаты консервативного лечения пациентов с раком гортани стало возможным при одновременном проведении химио- и лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения. В данном рандомизированном клиническом исследовании оценивался ответ опухоли при использовании 3D конформной лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом по сравнению с конформной лучевой терапией и лучевой терапией с модуляцией эффективности в режиме классического фракционирования дозы излучения.

Ключевые слова: местно-распространенный рак гортани, химиолучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

Введение. Рак гортани — наиболее частая локализация рака области головы и шеи у мужчин. В Республике Беларусь в 2015 г. было зарегистрировано 676 новых случаев, из них I и II стадии установлены в 49,3 % случаев, III стадия — в 34,3 %, IV стадия — в 14,9 % и у 1,5% пациентов стадия была не установлена [1]. В динамике наблюдается увеличение случаев выявления рака гортани в IV стадии. Так, в 2010 г. на I и II стадии приходилось 49,8 %, на III стадию — 39,0 %, а на IV стадию — 9,4 % случаев от вновь выявленных злокачественных новообразований гортани.

Анализ динамики заболеваемости раком гортани в Беларуси за последние 25 лет позволил выделить три периода с разными темпами заболеваемости [2]. С 1990 по 1998 гг. период характеризовался ростом заболеваемости, следующий период (1998–2003) — снижением показателей заболеваемости и современный период (2003–2014) — ростом интенсивных показателей заболеваемости и стабилизацией стандартизованных показателей. Так, грубые интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. мужского населения в периоды 1990–1994 и 2010–2014 гг. составили 11,9 и 13,5 случая соответственно, а стандартизованные показатели за те же периоды — 10,3 и 9,6 на 100 тыс. населения соответствующего пола. Из-за редкой встречаемости рака гортани у женщин показатели заболеваемости на 100 тыс. всего населения немного ниже, и в 2015 г. грубый интенсивный и стандартизованный показатели заболеваемости составили соответственно 7,1 и 4,4 случая рака гортани на 100 тыс. всего населения РБ [1].

За эти годы произошло изменение возрастной структуры заболевших пациентов раком гортани. В 1990-х гг. наиболее высокие уровни заболеваемости наблюдались среди лиц в возрасте 55–59 лет, в то время как в последнем периоде (2010–2014 гг.) рак гортани чаще регистрировали в возрасте 60–64 лет. Прирост вновь зарегистрированных случаев заболеваний раком гортани за 25 лет составил 12,6 %. В последнее время прирост заболеваемости произошел в возрастной группе старше 60 лет (60–74 года), в то время как в группе 45–49 лет отмечено снижение заболеваемости [2]. Мужчины трудоспособного возраста в 2014 г. составили 48,9 %, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблемы.

В последнее время отмечается тенденция к снижению смертности от рака гортани: в 2006 г. — 3,8 случая на 100 тыс населения, в 2010 г. — 3,1 и в 2015 г. — 2,9 (грубый интенсивный показатель). Несмотря на это, наблюдается низкая пятилетняя скорректированная выживаемость при III и IV стадиях — 35,6 и 14,8 % соответственно [1].

Высокая заболеваемость и смертность, выявление рака гортани у половины пациентов в трудоспособном возрасте и в 50 % случаев в III и IV стадиях опухолевого процесса, неудовлетворительные результаты лечения обуславливают актуальность данной проблемы и свидетельствуют в пользу целесообразности разработки новых более эффективных методов лечения.

Традиционным методом органосохраняющего лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани во многих странах остается химиолучевая терапия. С целью повышения эффективности консервативного лечения у пациентов с нерезектабельным раком гортани были разработаны различные режимы нетрадиционного фракционирования дозы излучения и схемы химиотерапии. Сочетание цисплатина и 5-фторурацила признано во всем мире при данной патологии в качестве стандартной схемы химиотерапии. Последние десятилетия лучшие результаты отмечены при одновременном использовании лучевой и химиотерапии [3–6]. Приоритетным направлением является разработка радиобиологически обоснованных нетрадиционных режимов фракционирования радиотерапии, таких как ускоренное фракционирование (сокращение общего времени лечения для преодоления опухолевой репопуляции),

гиперфракционирование (подведение к опухоли нескольких фракций в день меньшей разовой дозой, чем при классическом режиме фракционирования) и сопутствующий буст (подведение дополнительной дозы локально на опухоль) [5–7].

В нашем исследовании был разработан метод лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом с одновременной химиотерапией цисплатином. Дистанционная конформная лучевая терапия проводилась в два этапа без перерыва в течение 5 недель. На первом этапе (3 недели) использовался режим гиперфракционирования с подведением разовой очаговой дозы (далее — РОД) 1,2 Грей дважды в день на опухоль и зоны субклинического распространения (регионарные лимфатические узлы). На втором этапе (2 недели) применялся режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Грей в первую дневную фракцию на вышеописанную зону и РОД 1,6 Грей локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы во вторую фракцию. На фоне лучевой терапии внутривенно вводился цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1 и 22-й дни облучения.

Цель работы — повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком гортани III и IVA, В стадий путем применения разработанного режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. Набор пациентов осуществлялся в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» в 2009–2013 гг. Материалом для исследования послужили данные 180 пациентов с местнораспространенным раком гортани III стадии (T3 N0 M0, T1-3 N1 M0); IV А стадии (T1 N2 M0, T2-3 N2 M0, T4a N0-2 M0) и IV В стадии (T4b любая N M0, любая T N3 M0). Все пациенты, включенные в исследование, были мужчинами в возрасте от 31 до 70 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически и соответствовал по гистологической классификации ВОЗ плоскоклеточному раку.

После рандомизации в группу лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения (группа НРФ) вошли 75 пациентов. В группу сравнения лучевой терапии с классическим режимом фракционирования (группа КРФ) включены 75 пациентов. После ввода в эксплуатацию линейного ускорителя с методикой лучевой терапии с модуляцией интенсивности (группа ИМЛТ) в 2012–2013 гг. параллельно набирались пациенты с местно-распространенным раком гортани в группу с использованием ИМЛТ в режиме классического фракционирования. Группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, категориям Т и N, степени дифференцировки опухоли, локализации рака в зависимости от поражения отдела гортани.

Результаты и их обсуждение. Непосредственная эффективность специального лечения была оценена по шкале RECIST. Ответ на лечение первичного очага и пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов был изучен в динамике по данным МРТ или КТ с контрастированием, которые выполнялись перед началом лечения и через 1,5 мес. после окончания химиолучевой терапии. Для оценки ответа опухоли в анализ включены все пациенты, кроме 4 пациентов группы сравнения с незавершенным курсом лучевой терапии (СОД 40–50 Гр) из-за развития некупируемых тяжелых мукозитов и 1 пациента группы НРФ, который умер через 1 мес. после окончания лечения.

Лучший результат был достигнут в группе пациентов, которым лучевая терапия проводилась в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом (группа НРФ), где у подавляющего большинства пациентов (93,2 %) была достигнута полная резорбция первичной опухоли. В то же время в группе лучевой терапии с модуляцией эффективности и группе сравнения не было статистически значимых различий в ответах опухоли на лечение (рисунок 1, таблица 1).

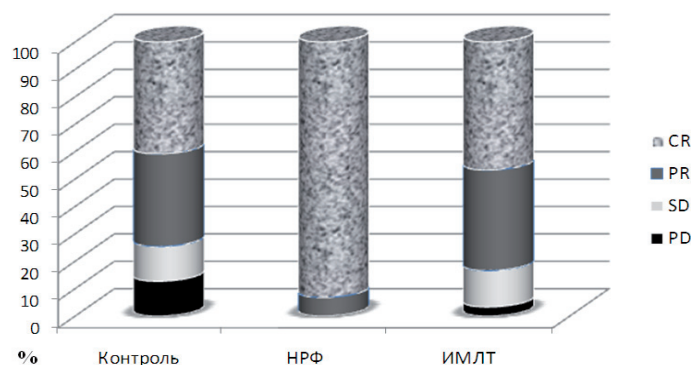


Рисунок 1. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию в 3 группах пациентов с раком гортани

Таблица 1. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию у пациентов с раком гортани

Ответ опухоли	Группа сравнения, n = 71 (100 %)	Группа НРФ, n = 74 (100 %)	Группа ИМЛТ, n = 30 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	29 (40,8)	69 (93,2)	14 (46,7)	<0,001
Частичный ответ (PR)	24 (33,8)	5 (6,8)	11 (36,7)	
Стабилизация (SD)	9 (12,7)	–	4 (13,3)	
Прогрессирование (PD)	9 (12,7)	–	1 (3,3)	

При более глубоком анализе выявлено, что в группе НРФ отсутствуют различия в ответе опухоли при разных стадиях процесса — полный ответ наблюдался в 93,5 % случаев при III стадии и в 91,7 % — при IV стадии. Совершенно другой результат получили в группе сравнения, где существовала значимая разница ответов опухоли на лечение в зависимости от стадии (таблица 2).

Таблица 2. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани III и IV стадий

Ответ опухоли	III стадия n = 121 (%)			IV стадия n = 24 (%)		
	группа сравнения, n = 59 (100 %)	группа НРФ, n = 62 (100 %)	p	группа сравнения, n = 12 (100 %)	группа НРФ, n = 12 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	28 (47,5)	58 (93,5)	<0,001	1 (8,3)	11 (91,7)	<0,001
Частичный ответ (PR)	19 (32,2)	4 (6,5)		5 (41,7)	1 (8,3)	
Стабилизация (SD)	5 (8,5)	0		4 (33,3)	0	
Прогрессирование (PD)	7 (11,8)	0		2 (16,7)	0	

Так, у пациентов с III стадией частота полных ответов отмечена в 47,5 % случаев, а стабилизация и прогрессирование — в 8,5 и 11,8 % соответственно. У пациентов с IV стадией полная резорбция опухоли выявлена только в 8,3 % (1 пациент), а стабилизация и прогрессирование — в 33,3 и 16,7 % соответственно. Из-за небольшого количества наблюдений группа ИМЛТ не включена в данный анализ.

Аналогичная картина наблюдается при изучении ответа опухоли на специальное лечение в зависимости от распространенности первичного очага. Несмотря на неравное количество пациентов в подгруппах (преобладание T3 над T4), выявляется зависимость ответа опухоли при разных категориях «T» от применения метода лечения (таблица 3).

Таблица 3. — Непосредственный ответ первичной опухоли на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани T3 и T4

Ответ опухоли	T3 n = 126 (%)			T4 n = 12(%)		
	группа сравнения, n = 65 (100 %)	группа НРФ, n = 61 (100 %)	p	группа сравнения, n = 4 (100 %)	группа НРФ, n = 8 (100 %)	p
Полный ответ (CR)	28 (43,1)	57 (93,4)	<0,001	–	7 (87,5)	0,008
Частичный ответ (PR)	22 (33,9)	4 (6,6)		1 (25)	1 (12,5)	
Стабилизация (SD)	6 (9,2)	–		3 (75)	–	
Прогрессирование (PD)	9 (13,8)	–		–	–	

В контрольной группе исключены 2 пациента и в группе НРФ 5 пациентов с категорией T2.

При использовании нетрадиционного режима фракционирования первичный очаг любых размеров хорошо реагирует на лечение и нет существенной разницы между T3 (частота полных ответов — 93,4 %) и T4 (частота полных ответов — 87,5 %).

Лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы излучения дает плохие результаты, особенно при большой распространенности первичного очага (T4) — частичный ответ зафиксирован только у 1 пациента (25 %) и у 3 пациентов (75 %) установлена стабилизация процесса.

Общеизвестным является тот факт, что метастатические лимфатические узлы плохо реагируют на консервативное противоопухолевое лечение, поэтому важно было оценить их изменения после применения разработанного метода лучевой терапии с использованием нового нетрадиционного режима фракционирования дозы в сравнении со стандартным радиотерапевтическим подходом. Пациенты группы ИМЛТ были исключены из анализа из-за небольшого количества (7) случаев с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Анализ подверглись 22 пациента группы НРФ (исключая пациента, умершего через 1 мес. после лечения) и 25 пациентов группы сравнения (исключая 2 пациентов с незавершенным курсом лучевой терапии).

Из таблицы 4 видно, что в группе НРФ преобладали случаи с полным ответом пораженных лимфатических узлов, в то время как в группе сравнения результаты оказались намного хуже, даже по сравнению с показателями ответа первичной опухоли в этой же группе.

Таблица 4. — Непосредственный ответ метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани

Ответ МТС л/у	Группа сравнения, n = 25 (%)	Группа НРФ, n = 22(%)	p
Полный ответ (CR)	4 (16)	18 (81,8)	<0,001
Частичный ответ (PR)	9 (36)	4 (18,2)	
Стабилизация (SD)	8 (32)	—	
Прогрессирование (PD)	4 (16)	—	

Наглядно это отражено на рисунке 2, где более 80 % пациентов группы с применением разработанного нами режима фракционирования дозы излучения имели полную резорбцию метастатических лимфатических узлов и 18 % — частичный ответ.

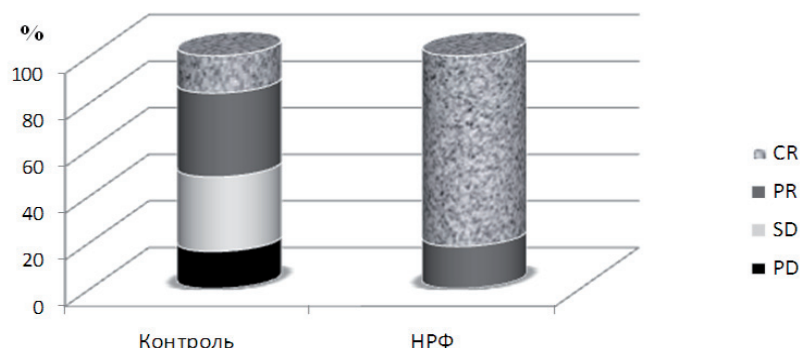


Рисунок 2. — Непосредственный ответ метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию пациентов с раком гортани 2 групп исследования

В группе сравнения по одной трети пациентов достигли частичного ответа и стабилизации опухолевого процесса в лимфатических узлах, и только в 16 % случаев был зафиксирован полный ответ. Продолжение опухолевого роста в регионарных лимфатических узлах имело место у 16 % пациентов.

Заключение. Анализ непосредственных результатов химиолучевой терапии в различных вариантах распределения дозы излучения во времени и пространстве у пациентов с местно-распространенным раком гортани выявил значимо более высокий эффект в группе с конформной лучевой терапией в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом по сравнению с конвенциональной лучевой терапией независимо от технической методики подведения дозы излучения.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний : белорусский канцер-регистр / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г.Суконко. — Минск : РНПЦ ОМР, 2015. — 383 с.
2. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г.Суконко. — Минск : ГУ РНМБ, 2016. — 415 с.
3. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy / P. Hugueninx [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 4665–4673.
4. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer / A. A. Forastiere [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2091–2098.
5. Katori, H. Comparison of hyperfractionation and conventional fractionation radiotherapy with concurrent docetaxel, cisplatin and 5-fl uorouracil (TPF) chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) / H. Katori, M. Tsukuda, K. Watai // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2007. — Vol. 60, № 3. — P. 399–406.
6. D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer / D. J. Adelstein [et al.] // J. Clin Oncol. — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 92–98.
7. Long-term results of RTOG 91-11 : A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 845–852.

COMPARATIVE ANALYSIS OF TUMOR RESPONSE TO DIFFERENT CHEMORADIOTHERAPY OPTIONS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I.

State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

In this research assessed the tumor response in patients with locally advanced laryngeal cancer when using 3D conformal chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost compared with conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in conventional radiotherapy. The best results have been received for patients with chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

Keywords: locally advanced laryngeal cancer, chemoradiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТЕПЕНИ СОХРАНЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА ПРИ ПРЕПАРИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫМИ БОРАМИ

Бутвиловский А. В.¹, Володкевич Д. Л.¹, Володкевич А. Л.¹, Галиакберов Э. Р.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «Борисовская ЦРБ Стоматологическая поликлиника», г. Борисов, Республика Беларусь

Реферат. Целью исследования было сравнение степени удаления твердых тканей зуба различными борами при минимально инвазивных вмешательствах.

На три равные группы были разбиты 18 экстрагированных зубов. Проведен сравнительный анализ степени сохранения твердых тканей зубов при препарировании их различными борами при фиссурном кариесе (кариес эмали, к 02.0) по 3-м критериям: площадь дефекта окклюзионной поверхности после препарирования, масса удаленных при препарировании твердых тканей и линейные параметры анатомических образований окклюзионной поверхности. Достоверно установлено, что фиссуротомы сохраняют больше здоровых тканей зуба, чем традиционно используемые на стоматологическом приеме шаровидные боры.

Ключевые слова: кариес, фиссуротом, бор, минимально инвазивные вмешательства.

Введение. Естественная эмаль и естественный дентин все еще имеют преимущества перед самыми лучшими из существующих стоматологических материалов. Следовательно, предпочтительными следует считать минимально инвазивные стоматологические вмешательства, позволяющие сохранить большую часть здоровых естественных тканей зуба. Это утверждение является основой субкультуры, называемой «Консервативная стоматология» [1, 2].

Суть минимально инвазивных стоматологических вмешательств при фиссурном кариесе (кариес эмали, к 02.0) состоит в максимально возможном сохранении здоровых тканей зуба и иссечении только пораженной эмали. В то же время для подобных манипуляций нужны оборудование и материалы для минимально инвазивных вмешательств [3].

Цель работы — сравнение степени удаления твердых тканей зуба различными борами при минимально инвазивных вмешательствах.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 18 экстрагированных премолярах верхней и нижней челюстей с фиссурами, пораженными кариесом эмали (по критериям ICDAS II). Зубы хранились в 10 %-м формалине нейтральном.

Выборка была разбита на три равные группы: препарирование 1-й группы осуществлялось среднезернистыми фиссуротомами НП ООО «Система» с диаметром рабочей части 009; 2-я группа была препарирована шаровидными среднезернистыми борами с диаметром рабочей части 012; 3-я группа — также шаровидными среднезернистыми борами с диаметром рабочей части 016.

Измерение линейных параметров анатомических элементов окклюзионной поверхности зубов (вестибуло-орального размера устьев мезиально и дистально, а также центральной ямки) проводилось с помощью силиконового оттискного материала аддитивного типа отверждения очень низкой вязкости по предложенной нами методике (предложение признано рационализаторским и принято УО БГМУ к использованию под наименованием «Способ измерения линейных размеров анатомических элементов окклюзионной поверхности зубов»).

Измерение площади отпрепарированной области проводилось с помощью программы «JMicroVision» по фотографиям окклюзионной поверхности зубов.

Измерение массы удаленных тканей проводилось с помощью высокоточных электронных весов (0,0001 г) на кафедре биорганической химии УО БГМУ.

Результаты исследования обработаны методами описательной статистики с помощью программы Statistica 10, достоверность различий определена по критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Статистически значимых различий в значениях линейных размеров устьев фиссур и ямок между 3 группами до препарирования не выявлено (критерий Краскела–Уоллиса, $p > 0,05$). Медианные значения линейных размеров устьев фиссур и ямок после препарирования представлены в таблице.

Таблица — Медианные значения вестибуло-оральных размеров устьев фиссур и ямок после препарирования, мм

Группа зубов	Показатель	Устье фиссуры, мезиально	Центральная ямка	Устье фиссуры, дистально
1 (фиссуротом 009)	медиана	0,45	0,10	0,40
	1 квартиль	0,20	0,00	0,30
	3 квартиль	0,60	0,20	0,40
2 (шаровидный бор 012)	медиана	1,10	0,90	1,10
	1 квартиль	0,90	0,70	0,90
	3 квартиль	1,20	1,00	1,10
3 (шаровидный бор 016)	медиана	1,40	1,50	1,20
	1 квартиль	1,20	0,00	1,10
	3 квартиль	1,60	1,60	1,40

Установлено, что площадь отпрепарированной области, наблюдаемая перпендикулярно длинной оси зуба, отличалась для группы зубов, отпрепарированных фиссуротомами, в меньшую сторону (критерий Краскела–Уоллиса: $H(2, N = 18) = 10,24561$, $p = 0,0060$, $p < 0,05$).

В то же время непараметрический анализ площади препарирования шаровидными борами 012 и 016 определил, что различия незначимы (критерий Манна–Уитни, $p > 0,05$).

Медианные значения площади, мм²:

- фиссуротомы 009 — 2,328 (2,005; 3,767);
- шаровидные 012 — 6,369 (5,851; 7,350);
- шаровидные 016 — 6,754 (5,486; 7,995).

Различия в массе удаленных тканей также статистически значимы (критерий Краскела–Уоллиса: $H(2, N = 18) = 9,029240$, $p = 0,0109$, $p < 0,05$). Анализ же выборок, препарированных шаровидными борами, так же, как и в случае с площадью, определил, что различия незначимы (критерий Манна–Уитни, $p > 0,05$).

Медианные значения массы удаленных тканей, г:

- фиссуротомы 009 — 0,0081 (0,0056; 0,0098);
- шаровидные 012 — 0,0144 (0,0126; 0,0274);
- шаровидные 016 — 0,0183 (0,0130; 0,0265).

Заключение. В результате исследования установлено, что препарирование фиссурного кариеса шаровидными борами с диаметром рабочей части как 012, так и 016 в большей степени линейно расширяют анатомические образования окклюзионной поверхности зуба ($p < 0,05$). Сравнительный анализ площади удаляемых тканей определил, что при препарировании фиссурного кариеса фиссуротомами площадь иссекаемого участка меньше, чем при использовании шаровидных боров ($p < 0,05$). Масса удаляемых тканей при препарировании фиссуротомами достоверно меньше, чем в других группах сравнения ($p < 0,05$).

Литература

1. Терехова, Т. Н. Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний / Т. Н. Терехова, Е. И. Мельникова // Сб. тр. II Рос. регион. конгр. Междунар. асоц. детской стоматологии IAPD, Москва, 29–30 сент. – 1 окт. 2014 г. / под общей ред. Л. П. Кисельниковой, Л. Н. Дроботько. — М.: Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т им. А. И. Евдокимова, 2014. — С. 159–160.
2. Терехова, Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие. — Минск : Беларусь, 2004. — 256 с.
3. Klingberg, G. Dental anxiety and behaviour management problems in paediatric dentistry : A review of background factors and diagnostics / G. Klingberg // Eur. Arch. Paediatr. Dent. — 2007. — Vol. 8, № 4. — P. 11–15.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DEGREE OF CONSERVATION OF SOLID TISSUE OF TOOTH DURING PREPARATION BY VARIOUS BURS

Butvilovsky A. V.¹, Valadkevich D. L.¹, Valadkevich A. L.¹, Galiakberov E. R.²

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Institution of Health “Municipal Dentist Polyclinic”, Borisov, Republic of Belarus

A comparative analysis of the degree of preservation of hard tooth tissues during preparation with various burs in fissure caries was carried out according to the 3 criteria: area, mass and linear parameters of the anatomical formations of the occlusal surface. It is well established that fissurotomes retain more healthy tooth tissues than, as is traditionally used at dental reception, globular burs.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА И ОСТРОГО ФРОНТИТА ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЫ

Перминов А. Б., Сакович А. Р.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В данной статье идет речь о результатах применения визуальной аналоговой шкалы (далее — ВАШ) для сравнительной оценки степени изменения качества жизни по визуальной аналоговой шкале и выраженности отдельных симптомов у пациентов с острым гнойным верхнечелюстным синуситом и острым гнойным фронтитом. Влияние на качество жизни (ВАШ > 5) в обеих группах сравнения было равнозначным. Изучение взаимосвязи между оценкой общего состояния и отдельными симптомами выявило умеренную корреляцию в группе пациентов с острым двусторонним верхнечелюстным синуситом. В группе пациентов с острым фронтитом корреляционные связи более выражены между отдельными симптомами и общим состоянием. Наиболее выражена корреляция между общим состоянием с болью ($r = 0,67$) и ринореей ($r = 0,46$). Выявлена слабая корреляция ($r = 0,32$) между снижением обоняния и возрастом. Для остальных симптомов значимая корреляция с возрастом отсутствовала ($r < 0,3$).

Ключевые слова: острый гнойный синусит, верхнечелюстной синусит, фронтит, качество жизни, визуальная аналоговая шкала.

Введение. Острый риносинусит (далее — ОРС) — часто встречающаяся патология как на амбулаторном, так и на стационарном этапах [1, 2]. В последние годы прослеживается тенденция к уменьшению объема применения методов рентгенодиагностики у пациентов с ОРС. Помимо этого имеет место тенденция и к упрощению методов исследования [1–6].

Одна из важных задач — унифицированная оценка степени тяжести состояния пациента. Наиболее доступный и легко воспроизводимый метод оценки — использование ВАШ, т. е. самостоятельная оценка пациентом с применением стандартизированной методики и «инструмента» измерения. ВАШ представляет собой различные варианты 10-сантиметровой линейки, на которой пациент после краткого инструктажа в любом ее месте от 0 до 10 включительно выбирает «оценку» (отмечает место) своего самочувствия или субъективной выраженности конкретного симптома. За «0» см принимается состояние «не беспокоит совсем», а за 10 см — «беспокоит настолько сильно, насколько можно себе предста-

вить». Данный метод входит в различные международные рекомендации, при этом от степени тяжести ОРС зависит тактика лечения пациента [1, 2]. Показатели ВАШ оказываются схожими в различных странах [3–5], что подтверждает универсальность метода. Помимо ВАШ для постановки диагноза ОРС чаще всего в международных согласительных документах рекомендуется учитывать жалобы и анамнез, а также данные объективного осмотра [1, 2]. Причина этого «упрощения» заключается, вероятно, в слабой корреляции данных дополнительных исследований с клинической картиной и оценкой пациентом своего состояния. Последнее может быть связано с существующим в последние годы уменьшением проявлений общего интоксикационного синдрома в клинической картине острого риносинусита (у многих пациентов не отмечается даже субфебрильной температуры). Менее информативным в последние годы становится общий анализ крови в отношении таких показателей, отражающих активность воспаления и интоксикации, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и ускорение СОЭ [6]. Лишь при тяжелом течении ОРС с риском или при наличии осложнений, слабым эффектом от лекарственной терапии рекомендуются дополнительные методы исследования (лучевые, лабораторные и др.).

Традиционно фронтит расценивается как более тяжелое состояние по сравнению с верхнечелюстным синуситом. В научной литературе нет данных о связи состояния пациентов, выраженности симптомов в зависимости от локализации воспаления в определенных околоносовых пазухах. В связи с этим представляет интерес сравнение общего состояния пациентов, отдельных симптомов по ВАШ у пациентов с острым гнойным верхнечелюстным синуситом и пациентов с острым гнойным фронтитом.

Цель работы — оценка с использованием визуальной аналоговой шкалы степени тяжести общего состояния и отдельных симптомов у пациентов с острым гнойным верхнечелюстным синуситом и острым гнойным фронтитом; определение корреляции тяжести отдельных симптомов со степенью тяжести общего состояния по визуальной аналоговой шкале.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 89 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет, направленные для лечения в ЛОР-стационар. Критерии включения в исследование: впервые возникший ОГС, отсутствие антибактериальной терапии до начала исследования, отсутствие сопутствующих заболеваний, вызывающих интоксикацию. Диагноз устанавливался на основе клинической картины и данных рентгенологического исследования. Гнойный характер воспаления в околоносовых пазухах во всех случаях подтвержден пункцией пазух.

Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 включены 65 пациентов (73,0 %) с острым гнойным верхнечелюстным синуситом. В группу 2 включены 24 пациента (27,0 %) с острым гнойным фронтитом. Ранжирование проводилось до начала лечения, оценка степени тяжести — согласно рекомендациям EPOS 2012 [1]: легкая степень — ВАШ от 0 до 3 см; средняя степень — ВАШ от 3,1 до 7 см; тяжелая степень — ВАШ от 7,1 до 10 см. Следует отметить, что при оценке по ВАШ более 5 принято считать, что заболевание отрицательно влияет на качество жизни пациента [1]. Оценивали общее состояние и отдельные симптомы (боль, назальная обструкция, ринорея, снижение обоняния). Исследовали корреляцию между возрастом пациентов, показателями общего состояния по ВАШ и отдельными симптомами внутри групп. Помимо этого проводили сравнение между группами.

Результаты и их обсуждение. Пациенты с ОРС в 86,5 % (77 из 89 пациентов; 77/89) случаев оценили свое состояние по ВАШ как среднетяжелое и тяжелое. В группе 1 таких пациентов было 89,2 % (58/65), что превышало показатель во 2-й группе — 79,2 % (19/24). При оценке взаимосвязей возраста с качеством жизни (как с общим состоянием, так и с отдельными симптомами при ВАШ>5) только у пациентов группы 2 и только в отношении симптома снижения обоняния была выявлена слабая корреляция ($r = 0,32$) с возрастом. Все остальные симптомы значимой корреляции с возрастом не имели ($r < 0,3$).

Результаты оценки степени тяжести ОРС в группе 1 приведены в таблице 1.

Таблица 1. — Частота выявления симптомов у пациентов с острым верхнечелюстным синуситом в зависимости от степени тяжести (по данным ВАШ)

Степень тяжести	Симптомы у пациентов с острым верхнечелюстным синуситом, %				Общее состояние, %
	боль	заложенность носа	ринорея	снижение обоняния	
Легкая	50,8	24,7	20	43,1	10,8
Средняя	20	41,5	30,8	26,1	49,2
Тяжелая	29,2	33,8	49,2	30,8	40,0

Из таблицы 1 следует, что 40,0 % пациентов с острым верхнечелюстным синуситом оценили свое состояние как тяжелое, 49,2 % — средней степени тяжести и 10,8 % — легкое. Преобладающими по сте-

пени тяжести симптомами у пациентов группы 1 были ринорея (49,2 %) и заложенность носа (33,8 %). Вместе с тем половина пациентов этой группы (50,8 %) оценила боль как легкий симптом. Взаимосвязи между оценкой общего состояния и отдельными симптомами имели умеренную корреляцию: с заложенностью носа ($r = 0,47$), снижением обоняния ($r = 0,45$), болью ($r = 0,4$) и ринореей ($r = 0,36$).

Влияние симптомов на качество жизни пациентов группы 1 представлено в таблице 2.

Таблица 2. — Частота выявления симптомов (при ВАШ более 5) у пациентов с острым верхнечелюстным синуситом

Значение ВАШ	Симптомы при остром верхнечелюстном синусите, %				Общее состояние, %
	боль	заложенность носа	ринорея	снижение обоняния	
ВАШ >5	40,0	52,3	60,0	41,5	64,6

Как видно из таблицы 2, среди отдельных симптомов более чем в половине случаев отрицательно влияли на качество жизни выделения из носа (60,0 %) и его заложенность (52,3 %). Общее состояние по ВАШ больше 5 см (т. е. отрицательно влияющее на качество жизни) отметили 64,6 % пациентов группы 1.

Результаты оценки степени тяжести ОРС в группе 2 приведены в таблице 3.

Таблица 3. — Частота выявления симптомов у пациентов с острым фронтитом в зависимости от степени тяжести (по данным ВАШ)

Степень тяжести	Симптомы при остром фронтите, %				Общее состояние, %
	боль	заложенность носа	ринорея	снижение обоняния	
Легкая	13,0	50,0	62,5	66,7	20,8
Средняя	29,2	29,2	20,8	12,5	37,5
Тяжелая	58,0	20,8	16,7	20,8	41,7

Как следует из таблицы 3, у пациентов с острым фронтитом по степени тяжести значительно преобладала головная боль (58,0 %). Общее состояние было оценено как тяжелое в 41,7 %, средней степени тяжести — в 37,5 %, легкое — в 20,8 %.

При изучении корреляционных взаимосвязей между оценкой общего состояния и отдельными симптомами была выявлена сильная корреляция общего состояния с болью ($r = 0,69$); умеренная корреляция с ринореей ($r = 0,46$) и снижением обоняния ($r = 0,41$); с заложенностью носа корреляция отсутствовала ($r = 0,08$).

Общее состояние и оценка отдельных симптомов больше 5 см по ВАШ (т. е. отрицательно влияющее на качество жизни) представлены в таблице 4.

Таблица 4. — Частота выявления симптомов (при ВАШ более 5) у пациентов с острым фронтитом

Значение ВАШ	Симптомы острого фронтита, %				Общее состояние, %
	боль	заложенность носа	ринорея	снижение обоняния	
ВАШ > 5	70,8	25,0	29,2	33,3	66,7

Как следует из таблицы 4, среди отдельных симптомов у пациентов с фронтитом только боль очень часто (70,8 %) отрицательно влияла на качество жизни, значительно опережая второй по частоте выявления симптом — снижение обоняния (33,3 %). Отрицательное влияние на качество жизни общего состояния отметили 66,7 % пациентов группы 2.

При сравнении групп между собой по влиянию на качество жизни общего состояния и отдельных симптомов получены следующие данные.

Так, удельный вес пациентов, оценивающий свое состояние как отрицательно влияющее на качество жизни (ВАШ >5), было сопоставимым в группе 1 (64,6 %) и 2 (66,7%), различия недостоверны ($p = 0,94$), отношение шансов (далее — ОШ) составило 1,1.

Различия между группами по симптому «ринорея» (ВАШ >5) были значительными. Так, ОШ выявления в группе 1 этого симптома (60,0 %) было в 3,6 раза более вероятно, чем в группе 2 (29,2 %) (ОШ = 3,64; ДИ 95 % (1,3–10,0); различия достоверны, $p = 0,02$).

Затруднение дыхания через нос (ВАШ >5) достоверно чаще ($p = 0,04$) отрицательно влияло на качество жизни в группе с острым верхнечелюстным синуситом, чем в группе с фронтитом — 52,3 и 25,0 % соответственно (ОШ = 3,3; ДИ 95 % (1,16–9,35)).

Болевой синдром (ВАШ >5) был более выражен в группе 2 (70,8 %) по сравнению с группой 1 (40,0 %), различия достоверны ($p = 0,019$), ОШ = 3,64; ДИ 95 % (1,3–10,0).

Нарушение обоняния, влияющее на качество жизни (ВАШ >5), в 41,5 % наблюдалось в группе 1 и в 33,3 % — в группе 2 (различия недостоверны, $p = 0,29$).

Корреляционные взаимосвязи между оценкой общего состояния и отдельными симптомами были различны у пациентов двух исследованных групп. В группе 1, в частности, выявлена умеренная корреляция тяжести общего состояния с выраженностью назальной обструкции ($r = 0,47$), снижением обоняния ($r = 0,45$), болью ($r = 0,4$), и ринореей ($r = 0,36$).

В группе 2 отсутствует корреляция тяжести общего состояния с назальной обструкцией ($r = 0,08$), но выявлена сильная корреляция с болью ($r = 0,69$). Последнее положение представляется вполне логичным, т. к. именно головная боль является наиболее тяжело переносимым симптомом фронтита, что заставляет пациента определять свое состояние в целом как более тяжелое. И, наконец, в группе 2, как и в группе 1, установлена умеренная корреляция общего состояния с ринореей ($r = 0,46$) и снижением обоняния ($r = 0,38$).

Таким образом, корреляционные связи между оценкой общего состояния и отдельными симптомами имеют различия между группами сравнения. Возможно, это отражает анатомические особенности различных околоносовых пазух, вовлеченных в патологический процесс, либо отражает специализацию различных групп околоносовых пазух по выполняемой функции.

Заключение. Пациенты с острым риносинуситом в 86,5 % случаев оценили свое состояние по ВАШ как среднетяжелое и тяжелое, чаще это были пациенты с острым гнойным верхнечелюстным синуситом (89,2 %) против 79,2 % при остром гнойном фронтите. Отрицательное влияние на качество жизни (ВАШ >5) в обеих группах сравнения достоверно не отличалось (соответственно, 64,6 и 66,7 %; $p = 0,94$).

В группе пациентов с острым верхнечелюстным синуситом выявлена умеренная корреляция общего состояния с отдельными симптомами (коэффициент корреляции r от 0,36 до 0,47).

В группе пациентов с острым фронтитом установлена сильная корреляционная связь между общим состоянием и болью ($r = 0,69$); умеренные корреляционные связи между общим состоянием и выраженностью ринореи ($r = 0,46$) и снижением обоняния ($r = 0,38$); в отличие от группы 1, отсутствует корреляция тяжести общего состояния с назальной обструкцией ($r = 0,08$).

Не выявлено значимой корреляции между симптомами заболевания и возрастом пациентов. Единственным симптомом, имеющим слабую корреляцию ($r = 0,32$) с возрастом, оказалось нарушение обоняния в группе пациентов с острым фронтитом.

Литература

1. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W. J. Fokkens [et al.] // *Rhinology*. — 2012. — Vol. 50. — P. 1–12.
2. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A. W. Chow [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 54. — P. e72–e112.
3. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 101. — P. 17–24.
4. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis : a GALEN study / J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. — 2009. — Vol. 64. — P. 1516–1523.
5. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis : a GA(2)LEN study / J. Bousquet [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2010. — Vol. 153, № 4. — P. 395–402.
6. Сакович, А. Р. Интегральная оценка интоксикации у пациентов с острым гнойным синуситом / А. Р. Сакович, А. Б. Перминов // *Воен. медицина*. — 2016. — № 1. — С. 138–140.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF ACUTE MAXILLARY SINUSITIS AND ACUTE FRONTITIS ACCORDING TO THE VISUAL ANALOG SCALE

Perminov A. B., Sakovich A. R.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

This article is about the results of applying a visual analogue scale for a comparative assessment of the degree of change in the quality of life on a visual analogue scale and the severity of individual symptoms in patients with acute purulent maxillary sinusitis and patients with acute purulent frontitis. The effect on the quality of life in both groups of comparison was equivalent. A study of the correlation between the quality of life of patients and individual symptoms revealed a moderate correlation of the general condition with individual symptoms in the group of patients with acute bilateral maxillary sinusitis. In the group of patients with acute

frontitis correlation correlations are more pronounced between individual symptoms and general condition. The most pronounced correlation between the general condition with pain ($r = 0.67$) and rhinorrhea ($r = 0.46$). A weak correlation ($r = 0.32$) of a significant decrease in smell (VAS more than 5) with age has been revealed. For the remaining symptoms, there was no correlation with age ($r < 0.3$).

Keywords: acute purulent sinusitis, maxillary sinusitis, frontitis, quality of life, visual analogue scale.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С МИКРО- И МАКРОКАРЦИНОМАМИ

Панасюк Г. Д.¹, Луцик М. Л.²

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

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

Реферат. Проведен анализ клинико-лабораторных и сонографических показателей у детей Гомельской области на момент аварии на ЧАЭС, проходивших скрининговое исследование. Показано, что в 1991–1996 гг. у детей с макро- и микрокарциномами щитовидной железы обнаружены различия в возрасте на момент аварии, продолжительности периода от аварии до оперативного лечения и в сонографических характеристиках объемных образований.

Ключевые слова: дети, рак щитовидной железы, авария на ЧАЭС.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 30 лет заболеваемость раком щитовидной железы (далее — РЩЖ) удвоилась и составляет 0,4–3,5 % в общей структуре всех регистрируемых злокачественных новообразований. В настоящее время РЩЖ — это самая распространенная опухоль эндокринной системы. Рост заболеваемости РЩЖ особенно четко прослеживается в индустриально развитых странах и продолжает возрастать примерно на 4 % в год и достигает 6–10 случаев на 100 тыс. населения [1, 3]. Рост заболеваемости тироидной карциномой особенно выражен в индустриально развитых странах, преимущественно у женщин в возрасте до 40 лет. При этом 70–80 % заболевших приходится на молодой возраст. Среди пациентов с тироидной карциномой от 2,2 до 20 % составляют пациенты детского и юношеского возраста. Вместе с тем на возраст до 15 лет приходится 5,3 %, а на возраст до 25 лет — до 14 % случаев заболевания [1].

Самым значительным медицинским последствием Чернобыльской аварии на сегодняшний день признается рост количества случаев радиоиндуцированного РЩЖ среди детей и подростков до 2005 г. Реальный уровень заболеваемости в постчернобыльский период в Беларуси превысил первоначально прогнозируемый более чем в 100 раз. В целом по республике зарегистрировано более 6 тыс. случаев радиационно индуцированного РЩЖ у детей и подростков. По данным научных исследований, вероятность наличия рака в пальпируемом узлом образовании щитовидной железы варьирует от 0,45 до 13 %. Таким образом, из 100 пациентов с пальпируемым узловым образованием потенциально злокачественными являются 4–6 независимо от количества новообразований — как при одиночном, так и при многоузловом поражении щитовидной железы [2].

Если учитывать микрокарциномы, обнаруживаемые при аутопсии (по данным Н. Bisi и соавт. [5], на 145 тыс. вскрытий с 1931 по 1989 гг. неоплазии щитовидной железы обнаружены в 8,4 % случаев, причем из них 68,2 % оказались злокачественными), то рак щитовидной железы определяется у 1–2 человек из 10 [6] с одинаковой частотой возрастного распределения у мужчин и женщин, но редко встречается у детей [1]. Гистологические исследования выявили наличие микрокарцином более чем в 35 % случаев при проведении серийных срезов щитовидной железы при аутопсийном исследовании [4, 5]. Исходя из этого, некоторые авторы высказали предположение, что папиллярная микрокарцинома возникает у молодых людей, но большая часть опухолей регрессирует или не развивается в клинически диагностируемый рак. В последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости микрокарциномами во многих Европейских странах (от 5,3 % в Швейцарии до 55,6 % во Франции) и в США (в 1975 г. — 4,9 случая, а в 2006 г. — 11,0 случаев на 100 тыс. человек) [6, 7].

Около 5 % людей в популяции имеют узлы более 1 см в диаметре, узлы меньшего размера встречаются чаще [5, 8].

Цель работы — анализ анамнестических данных, клинико-лабораторных и сонографических показателей у детей с микро- и макрокарциномами щитовидной железы, проходивших скрининговое исследование и проживавших в Гомельской области на момент аварии на ЧАЭС в возрасте младше 10 лет.

Материалы и методы. Исследование являлось когортным, проводилось на базе Гомельского диспансера радиационной медицины, реорганизованного в 2002 г. в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Дизайн исследования. 1-й этап: массовый скрининг детей Гомельской области (1991–1996 гг.) с целью выявления тиреоидной патологии и формирования базы данных (17552 субъекта). 2-й этап: ежегодный осмотр детей, прошедших скрининговое обследование, с целью верификации клинических диагнозов и формирования уточненной базы данных с РЩЖ среди лиц с тиреоидной патологией.

Оценка тиреоидного статуса проводилась иммуноферментным методом: «Amerlit» («Amersham», Великобритания), наличие аутоантител — по результатам реакции пассивной гемагглютинации визуально наборами «Fujiревio for Ab-Tg, Ab-Mc» (Япония). Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили с использованием аппарата высокого разрешения («ALOKASSD-520», «АЛОКА-630», Япония). При пальпаторной оценке размеров щитовидной железы использовали классификацию ВОЗ (1986, 1994), при сонографической — зоб диагностировали, если объем щитовидной железы превышал возрастные нормы для белорусской популяции.

Тонкоигольную аспирационную биопсию узловых образований с размером от 5 мм проводили под ультразвуковым контролем с помощью адаптера со сменной металлической канюлей, зафиксированной на линейном датчике.

Для оценки поглощенной дозы ^{131}I щитовидной железы в Республике Беларусь принято использовать радиоэкологическую модель, которая описывает цепочку перехода активности ^{131}I с момента выпадения на грунт, через траву, листовую зелень, молоко, молочные продукты и вдыхаемый воздух в ЩЖ человека, адаптированная к радиационной ситуации в Беларуси во время Чернобыльской аварии. Методика расчета регламентирована инструкцией по применению «Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь» (2008, [9]). Данный нормативный документ предназначен для оценки среднegrupповых доз облучения радионуклидами йода щитовидной железы населения на основе радиоэкологических характеристик населенного пункта в период проживания людей на момент аварии на Чернобыльской АЭС.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Возможности ранней диагностики РЩЖ значительно возросли после внедрения в практику ультразвуковых методов исследования, что позволяет выявлять непальпируемые узловые новообразования мельчайших размеров [10].

Пациенты с карциномой щитовидной железы были разделены на 2 группы, исходя из размера первично выявленной опухоли: до 1 см, микрокарциномы, и образования более 1 см. При сравнении линейных размеров объемных образований в обеих группах обнаружено, что медиана опухолевого узла при микрокарциномах (I) составила 0,8 см (0,6; 0,8), во второй группе (II) — 1,5 см (1,2; 1,6), что было статистически значимо ($p = 0,001$). Соотношение количества пациентов с разным диаметром опухоли составило 1:1,4.

Сравнительная характеристика ряда оцениваемых показателей, включая реконструированные дозы ^{131}I , поглощенного щитовидной железой, представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Клинико-anamнестические, сонографические, лабораторные характеристики, реконструированные дозы поглощенного щитовидной железой ^{131}I , размер опухолевых узлов, у детей с тиреоидным раком, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Размер узла, см		p
	I (<1) (n = 38)	II (>1) (n = 52)	
Доза ^{131}I , Гр	0,53 (0,16; 1,36)	0,16 (0,14; 0,75)	0,013
Возраст на момент операции, годы	14,42 (12,83; 17,42)	13,44 (11,95; 15,80)	0,030
Возраст на момент аварии, годы	2,41 (1,14; 4,03)	1,99 (1,26; 3,48)	0,964
Латентный период, годы	12,05 (9,85; 15,98)	10,87 (8,99; 12,97)	0,022
Объем ЩЖ, см ³	8,55 (7,00; 10,70) n = 34	11,90 (8,94; 13,85) n = 48	0,003
Размер узла, см	0,80 (0,60; 0,80) n = 38	1,48 (1,20; 1,60) n = 52	0,001
свТ ₄ , пмоль/л	15,2 (13,00; 18,50) n = 31	17,0 (14,00; 18,30) n = 35	0,123
ТТГ, мМЕ/л	1,44 (0,88; 1,71) n = 31	1,37 (0,62; 2,16) n = 35	0,893

Как видно из таблицы 1, у детей с микрокарциномами щитовидной железы (группа I) реконструированная доза ^{131}I , поглощенная щитовидной железой, достигала 0,5 Гр (0,2; 1,4), $p = 0,013$, возраст на момент операции — 14,4 года (12,8; 17,4), $p = 0,03$. В данной группе детей латентный период

(14,4 года; 12,8; 17,4) был значимо выше ($p = 0,022$), а объем щитовидной железы ($8,6 \text{ см}^3$ (7,0; 10,7)) ниже ($p = 0,003$), чем у группы пациентов с размером опухоли более 10 мм (группа II). Показатели концентрации тиротропного гормона и свободного тироксина статистически значимо не различались.

Упомянутые выше показатели были также оценены в зависимости от пола пациентов, результаты представлены в таблице 2.

У мальчиков в обеих группах как с микро- (0,9 Гр (0,5; 2,0), $p = 0,018$), так и макрокарциномами (0,5 Гр (0,2; 0,7), $p = 0,021$), реконструированная поглощенная доза ^{131}I была выше по сравнению с девочками.

В группе II в щитовидной железе у мальчиков поглощенная доза ^{131}I (0,5 Гр (0,2; 0,7)) была значимо выше ($p < 0,05$), а объем щитовидной железы ($9,0 \text{ см}^3$ (7,1; 12,5)) и размер узлового образования (1,2 см (1,1; 1,5)) ниже ($p < 0,05$ соответственно), чем у девочек данной группы.

Следует отметить, что у мальчиков с микрокарциномами латентный период (13,8 года (11,2; 16,2)) и медиана реконструированной поглощенной дозы ^{131}I (0,9 Гр (0,5; 2,0)) были значимо выше ($p = 0,014$, $p = 0,018$ соответственно), а объем щитовидной железы ($7,1 \text{ см}^3$ (6,0; 9,0)) и возраст на момент аварии (2,3 года (1,3; 3,7)) были ниже ($p = 0,018$, $p = 0,031$ соответственно), чем у девочек этой группы.

Несмотря на более высокую реконструированную поглощенную дозу ^{131}I щитовидной железой, у мальчиков в группе микрокарцином по сравнению с пациентами того же пола во II группе статистически значимое различие не отмечалось ($p = 0,060$).

При сравнении лабораторных показателей тироидного статуса между группами детей с разными размерами опухолевых узлов статистически значимой разницы отмечено не было.

Таблица 2. — Клинико-anamнестические, сонографические, лабораторные показатели, реконструированные дозы ^{131}I , поглощенные щитовидной железой, размер опухолевых узлов, у мальчиков и девочек с тироидным раком

Показатели	Размер узла, мм				P_{I-III}	P_{II-IV}	P_{I-II}	P_{III-IV}
	<10		>10					
	мальчики n = 18 (I)	девочки n = 20 (II)	мальчики n = 15 (III)	девочки n = 37 (IV)				
Доза ^{131}I , Гр	0,87 (0,52; 2,04)	0,18 (0,16; 0,79)	0,49 (0,16; 0,68)	0,16 (0,14; 0,77)	0,060	0,117	0,018	0,021
Возраст на момент аварии, годы	2,26 (1,25; 3,74)	2,96 (0,81; 4,49)	2,35 (1,87; 3,67)	1,69 (1,19; 3,16)	0,148	0,362	0,031	0,096
Возраст на момент операции, годы	16,50 (14,11; 20,45)	13,86 (12,45; 16,18)	14,83 (12,26; 17,25)	13,31 (11,43; 15,26)	0,492	0,738	1,000	0,122
Латентный период, годы	13,75 (11,23; 16,19)	10,12 (9,33; 12,77)	10,97 (8,92; 14,25)	10,81 (9,03; 11,83)	0,033	0,610	0,014	0,467
Объем ЩЖ, см^3	7,10 (6,00; 9,00) n = 15	9,39 (8,30; 12,46) n = 19	9,00 (7,10; 12,50) n = 13	12,20 (9,60; 15,6) n = 35	0,181	0,017	0,018	0,023
Размер узла, см	0,70 (0,60; 0,8) n = 18	0,80 (0,70; 0,90) n = 20	1,20 (1,10; 1,50) n = 15	1,50 (1,25; 1,80) n = 37	0,000	0,000	0,114	0,035
свТ ₄ , пмоль/л	15,70 (13,0; 18,60) n = 13	14,75 (13,2; 16,90) n = 18	16,80 (13,9; 17,50) n = 10	17,00 (14,80; 18,30) n = 25	0,901	0,092	0,575	0,476
ТТГ, мМЕ/л	1,48 (1,23; 1,92) n = 13	1,41 (0,73; 1,68) n = 18	1,80 (0,58; 2,28) n = 10	1,18 (0,86; 2,10) n = 25	0,756	0,815	0,401	0,798

Заключение. Для верифицированных случаев тироидных микрокарцином были характерны более высокие реконструированные поглощенные дозы ^{131}I (Me 0,53 Гр (0,2; 1,4), $p = 0,013$), сарший возраст на момент операции (Me 14,4 года (12,8; 17,4), $p = 0,033$), более длительный латентный период (Me 12,1 года (9,9; 16,0), $p = 0,022$) и меньший объем щитовидной железы $8,6 \text{ см}^3$ (7,0; 10,7), $p = 0,003$). Эти показатели при значимо большей расчетной поглощенной дозе требуют дальнейшего уточнения и оценки индивидуальных причин радиорезистентности.

Литература

1. Валдина, Е. А. Узловой нетоксический зоб. Эпидемиология злокачественных опухолей щитовидной железы. Узловой зоб и рак щитовидной железы. Радиоиндуцированные опухоли щитовидной железы / Е. А. Валдина // Заболевания щитовидной железы : руководство / Е. А. Валдина. — 3-е изд. — СПб. : Питер, 2006. — Гл. 3 ; 9–11. — С. 43–48 ; 139–167.
2. Vlček, P. Tumours thyroid gland / P. Vlček // Postgradualni medicina. — 2007. — № 9. — P. 190–194.
3. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives / L. Hegedus [et al.] // J. Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 102–132.
4. Цыб, А. Ф. Ультрасонография и прицельная биопсия в диагностике рака щитовидной железы. Анатомия, клеточная физиология и молекулярная патология щитовидной железы. Эхосемиотика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб // Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб [и др.]. — М. : Медицина, 1997. — Гл. 1 ; 6. — С. 16–27 ; 195–283.
5. Neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions in autopsy material: historical review of six decades in San Paulo, Brazil / H. Bisi [et al.] // J. Tumori. — 1998. — Vol. 84, № 4. — P. 499–503.
6. Cibas, E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // J. Clin. Pathol. — 2009. — Vol. 132. — P. 658–665.
7. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries / J. Lukasa [et al.] // J. Biomed. Papers Med. Fac. — 2013. — Vol. 157, № 3. — P. 266–275.
8. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations / H. Gharib [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 2010. — Vol. 33, № 5. — P. 287–291.
9. Определение поглощенных доз облучения щитовидной железы жителей населенных пунктов Республики Беларусь : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 03.10.2008, рег. № 048-0508.
10. Лушников, Е. Ф. Клиническая диагностика микрокарциномы / Е. Ф. Лушников // Микрокарцинома щитовидной железы / Е. Ф. Лушников. — М. : Медицина, 2003. — Гл. 4. — С. 169–172.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIAGNOSTIC INDICATORS IN CHILDREN WITH MICRO- AND MACROADENOMA

Panasyuk G. D.¹, Lushchyk M. L.²

¹State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus

²State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus

The analysis of clinical, laboratory and sonographic parameters in children of Gomel region at the time of the Chernobyl accident, held a screening study. It is shown that in the period 1991–1996, in children with macro and microcarcinoma thyroid discovered differences in age at the time of the accident, the duration of the period from the accident to surgery and in the sonographic characteristics of the space-occupying lesions.

Keywords: children, thyroid cancer, accident at the Chernobyl nuclear power plant.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ КАРИЕСА ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ

Терехова Т. Н., Чернявская Н. Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены особенности стоматологического статуса детей с различным риском возникновения кариеса. Проведена оценка интенсивности кариеса временных и постоянных зубов, анализ полученных данных. Изучена структура индексов кпуз, КПУз и установлено, что у детей с высоким риском развития кариеса его интенсивность во временных и постоянных зубах выше, чем у детей со средним и низким риском.

Ключевые слова: интенсивность кариеса зубов, риск развития кариеса, стоматологический статус детей.

Введение. Высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов особенно среди детского населения остается актуальной проблемой стоматологии.

Распространенность кариеса зубов у 6-летних детей достигает 90 %, при средней интенсивности кариеса по индексу кпуз — 4,98 и по индексу КПУз — 0,31 [1].

При составлении плана профилактических и лечебных мероприятий для детей необходимо учитывать риск развития кариеса в течение определенного периода. Наиболее значимым прогностическим фактором развития кариеса постоянных зубов является уровень интенсивности кариеса временных зубов [2].

Цель работы — оценка стоматологического статуса детей младшего школьного возраста с различным риском развития кариеса постоянных зубов.

Материалы и методы. Для достижения цели нами изучена интенсивность кариеса зубов у 170 детей в возрасте от 6 до 7 лет. Все дети в зависимости от риска возникновения кариеса постоянных зубов, согласно рекомендациям Bratthall D., были разделены на три группы [3]. В первую группу (высокий риск развития кариеса) вошли 64 ребенка, у которых определялась наивысшая интенсивность кариеса зубов. Ко второй группе (средний риск развития кариеса) отнесли 82 ребенка, у которых интенсивность кариеса временных зубов не превышала среднего значения по индексу кпуз для группы. Третья группа детей (низкий уровень риска возникновения кариеса) состояла из 24 детей, у которых интенсивность кариеса временных зубов по индексу кпуз равна 0. Интенсивность кариеса зубов определяли по индексу мкпуз, КПУЗ+кпуз, КПУЗ, кпуп, КПУП+кпуп, КПУП согласно критериям ВОЗ (1997). Определена структура индексов кпуз, КПУз. У детей исследуемых групп был определен уровень интенсивности кариеса временных зубов с использованием индекса УИК (П. А. Леус, 1990). Осмотр полости рта проводился в условиях стоматологического кабинета при искусственном освещении с помощью набора стоматологического инструментария (стоматологическое зеркало, зонд). Данные обследования регистрировались в модифицированной карте ВОЗ. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и MS Excel.

Результаты и их обсуждение. На момент обследования в полости рта детей в возрасте от 6 до 7 лет в среднем было 22,69 зуба, в т. ч. 8,60 постоянных.

В результате исследования установлено, что в группе детей, имеющих высокий риск возникновения кариеса постоянных зубов, интенсивность кариеса зубов по индексу кпуз+КПУз составила 9,38 (2,05) (кпуз = 8,58 (1,70) и КПУз = 0,78 (1,27)). Средний показатель интенсивности кариеса поверхностей по индексу кпуп+КПУп в данной группе детей составил 18,22 (7,19) (кпуп = 17,42 (6,86), КПУп = 0,80 (1,31)).

В группе детей со средним риском возникновения кариеса показатели интенсивности кариеса были достоверно ниже, чем у детей с высоким риском развития кариеса. Так, во второй группе индекс кпуз+КПУз составил 4,33 (1,91) (кпуз = 4,01 (1,70), КПУз = 0,32 (0,81)), индекс кпуп+КПУп — 7,23 (4,28) (кпуп = 6,91 (4,13), КПУп=0,32 (0,81)), $p_{1-2} < 0,001$.

В группе детей с высоким риском возникновения кариеса УИК был равен 1,28 (0,29), что соответствует очень высокой активности кариеса временных зубов. У детей со средним риском развития кариеса данный показатель был в 2,2 раза меньше и составил 0,60 (0,26), что соответствует средней активности кариеса временных зубов. У всех детей с низким риском развития кариеса зубов УИК = 0 (таблица 1).

Таблица 1. — Уровень интенсивности кариеса зубов у детей с различным риском возникновения кариеса, M(SD)

Группа	Число детей	УИК	Активность кариеса
1	64	1,28 (0,29)	Высокая
2	82	0,60 (0,26)	Средняя
3	24	0	Низкая

Анализ исследуемых показателей свидетельствует о том, что дети с высоким риском развития кариеса имели КПУ как временных, так и постоянных зубов статистически значимо выше, чем дети в группе со средним риском возникновения кариеса, которые, в свою очередь, имели более высокие значения КПУ временных и постоянных зубов, чем дети в группе с низким риском развития кариеса ($p_{1-2} < 0,0001$; $p_{2-3} < 0,0001$).

Анализ структуры индекса интенсивности кариеса временных зубов у детей с различным риском развития кариеса показал, что в среднем у каждого ребенка с высоким риском возникновения кариеса в полости рта было по 3,48 кариозных, 4,38 пломбированных и 0,72 удаленных зуба, у детей со средним риском развития кариеса среднее число количество кариозных, пломбированных и удаленных временных зубов было достоверно ниже ($p < 0,05$) и составило 1,55; 2,29 и 0,17 соответственно.

В структуре индекса КПУ постоянных зубов в группе детей с высоким риском кариеса кариозных и пломбированных зубов в среднем было по 0,39, а удаленных постоянных зубов не было. Дети со средним риском кариеса имели в полости рта 0,17 зуба, пораженных кариесом, и 0,15 пломбированных зубов.

Таким образом, в структуре индекса кпузу детей как со средним, так и с высоким риском возникновения кариеса достоверно ($p < 0,0001$) преобладала доля пломбированных временных зубов (57,1 и 51,1 % соответственно) по сравнению с кариозными (доля «к» в данных группах составила 38,7 и 40,6 % соответственно). Доля удаленных временных зубов была статистически значимо выше у детей с высоким риском развития кариеса ($p < 0,05$) и составила 8,4 и 4,2 % соответственно. В структуре индекса КПУЗ ком-

понент «У» не представлен, а доля пломбированных и кариозных зубов статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) и составила 50,0 и 46,9 % (компонент «П») и 50,0 и 53,1 % (компонент «К») соответственно (таблица 2).

Таблица 2. — Структура индексов интенсивности кариеса зубов у детей, М% (95 % ДИ)

Уровень риска развития кариеса	Временный прикус				Постоянный прикус			КПУ
	к	п	у	кпу	К	П	У	
Низкий	0	0	0	0	100 (99,3–100,0)	0 (0–0,7)	0 (0–0,7)	100
Средний	38,7 (29,1–49,0)	57,1 (46,8–67,0)	4,2 (1,2–10,3)	100	53,1 (52,6–53,6)	46,9 (46,4–47,4)	0 (0–0,7)	100
Высокий	40,6 (40,1–41,1)	51,0 (49,6–50,6)	8,4 (8,0–9,0)	100	50,0 (49,5–50,5)	50,0 (49,5–50,5)	0 (0–0,7)	100

Заключение. Таким образом, интенсивность кариеса временных и постоянных зубов у детей зависела от уровня риска развития кариеса постоянных зубов и была достоверно выше у детей с высоким риском развития кариеса.

Литература

1. Терехова, Т. Н. Динамика стоматологического статуса детского населения Республики Беларусь / Т. Н. Терехова, Е. И. Мельникова // Современная стоматология. — 2016. — № 2. — С. 52–53.
2. Терехова, Т. Н. Структурный анализ индексов интенсивности кариеса зубов у 6-летних детей Республики Беларусь / Т. Н. Терехова, Е. И. Мельникова // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія», присв. 100-річчю з дня народж. проф. Ю. Й. Бернадського. — Київ, 2015. — С. 161–164.
3. Petersson, G. H. Caries risk assessment: a comparison between the computer program "Cariogram" dental hygienist and dentists / G. H. Petersson, D. Bratthall // Swed. Dent. J. — 2000. — Vol. 4, № 4. — P. 129–137.

DENTAL STATUS OF CHILDREN WITH DIFFERENT RISK OF CARIES DEVELOPMENT OF PERMANENT TEETH

Terekhova T. N., Chernyavskaya N. D.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

This article presents peculiarities of dental status of children with different risk of caries. The assessment of caries intensity of primary and permanent teeth was held, the obtained data was analyzed. The structure of dmft/DMFT index showed that the intensity of caries of primary and permanent teeth in children with high risk of caries development is more severe than in children with moderate and low risk of caries development.

Keywords: dmft/DMFT index, risk of caries development, dental status of children.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У HCV-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Зновец Т. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучено течение беременности у 144 беременных с верифицированным гепатитом С (группа 1) и 111 беременных без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (группа 2). Получены результаты о наличии связи осложнений гестационного периода с социально-поведенческими и медицинскими факторами, предшествующими настоящей беременности у женщин с гепатитом С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, беременность.

Введение. По оценке экспертов, более 185 млн человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С (далее — ВГС) и 704000 каждый год умирают в связи с заболеваниями, связанными с этой инфекцией [1]. Ежегодно в нашей стране выявляют более 4 тыс. новых случаев HCV-инфекции. Среди беременных распространенность гепатита С (далее — ГС) не отличается от таковой в популяции [2]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что материнская HCV-инфекция увеличивает риск гестационного сахарного диабета [3], внутрипеченочного холестаза [4], низкого для гестационного возраста веса

новорожденного [5], преждевременных родов [6], преждевременного излития околоплодных вод и долю кесарева сечения у беременных с ГС по сравнению с НСV-отрицательными женщинами [7], хотя некоторые исследования свидетельствуют о том, что НСV-инфекция не коррелирует с повышением частоты осложнений и неблагоприятных исходов беременности [8, 9]. Противоречивые данные научной литературы по проблеме влияния ГС на течение беременности послужили поводом для настоящего исследования.

Цель работы — изучение течения беременности у НСV-инфицированных женщин.

Материалы и методы. После получения письменного информированного согласия в исследование включены 255 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Минска. Основную группу (группа 1) составили беременные с верифицированным ГС (N = 144). Критерии включения в эту группу: верифицированный диагноз ГС. Группу сравнения (группа 2) составили беременные без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (N = 111).

Диагноз ГС выставлен на основании обнаружения в сыворотке крови антител к ВГС и РНК ВГС с использованием коммерческих наборов реагентов. Методом ИФА выявляли антитела к ВГС («ИФА-НСV-АТ», ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Республика Беларусь; «Monolisa НСV Ag-Ab ULTRA», «Bio-Rad», Франция). Методом Real-Time-PCR выявляли и измеряли количественно РНК ВГС («РеалБест РНК ВГС количественный», ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Статистическую обработку данных производили при помощи программы Statistica 10.0. Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) и ошибку доли (Sp) признака, для их сравнения использовали метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (далее — ТКФ), для зависимых переменных — критерий Кохрена (Q). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (далее — ОШ) и его 95 % доверительный интервал (далее — 95 % ДИ). Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (t), при ненормальном — медиана (Me) и интерквартильный размах (25 и 75-й процентиля), критерий Манна–Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Механизм инфицирования вирусом ГС не установлен в 71 (49,3±4,17 %) случае. Доказаны случаи инфицирования вирусом ГС при переливании компонентов крови у 15 (10,4±2,54 %) женщин, половым путем — в 26 (18,1±3,21 %) случаях, при парентеральном потреблении наркотических средств и их аналогов — у 32 (22,2±3,46 %) пациенток. Предполагаемая длительность заболевания у НСV-инфицированных женщин составила 9 (7; 13,5) лет.

На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 (25,0±3,61 %) пациенток группы 1, в группе 2 не выявлено ни одного случая наркотической зависимости (ТКФ; $p < 0,001$). Женщины с ГС были больше подвержены пристрастию к курению табака в сравнении с группой 2 — 79 (54,9±4,15 %) и 25 (22,5±3,96 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$). Длительность курения была больше среди НСV-инфицированных беременных и составила 11 (8; 14,5) лет, в группе 2 — 6 (2; 10) лет (U = 396,5; $p < 0,001$). Экстрагенитальная патология выявлена у 114 (79,2±3,38 %) и 91 (82±3,65 %) беременной соответственно группам. Из 144 беременных с ГС 20 (13,9±2,88 %) инфицированы ВИЧ, 3 (2,1±1,19 %) вирусом гепатита В, одна — ВИЧ и вирусом гепатита В. Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 (84,7±3,0 %) пациентки в группе 1 и 80 (72,1±4,26 %) в группе 2 ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$), в частности, невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (52,8±4,16 %) и 59 (53,2±4,74 %) женщин соответственно. Бесплодие предшествовало настоящей беременности в 23 (16±3,06 %) случаях в группе 1 и 12 (10,8±2,95 %) в группе 2 и имело длительность 10 (5; 16) и 8 (7; 11) лет соответственно. Пациентки с ГС чаще ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,03$) отмечали воспалительные заболевания половых органов в анамнезе в сравнении с пациентками группы 2 — 23 (16,0±3,06 %) против 8 (7,2±2,45%) случаев, в частности, хроническим сальпингоофоритом страдали 22 (15,3±3,0 %) пациентки в группе 1 и 8 (7,2±2,45 %) в группе 2 ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,04$). Заболевания, передаваемые половым путем, в анамнезе имели 70 (48,6±4,17 %) женщин в группе 1 и 43 (38,7±4,62 %) в группе 2. Среди беременных с ГС преобладали ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,04$) повторнородящие женщины в сравнении с группой 2 — 106 (73,6±3,67 %) против 68 (61,3±4,62 %).

На диспансерный учет по беременности своевременно взяты 123 (85,4±2,94 %) пациентки в группе 1 и все беременные в группе 2 ($p < 0,001$). На учете в женской консультации не состояли четыре беременные с ГС. Не выявлено достоверных различий в структуре осложнений гестационного периода у НСV-инфицированных женщин (таблица).

Таблица — Осложнения беременности у пациенток с HCV-инфекцией, n (P±Sp, %)

Патологическое состояние, осложняющее беременность		Группа 1 (N = 144)	Группа 2 (N = 111)
Угрожающий аборт		39 (27,1±3,7)	23 (20,7±3,85)
Угрожающие преждевременные роды		37/141 (26,2±3,7)	30/110 (27,3±4,25)
Истмико-цервикальная недостаточность		17 (11,8±2,69)	17 (15,3±3,42)
Вагинит	всего	101 (70,1±3,82)	70 (63,1±4,58)
	неспецифической этиологии	96 (66,7±3,93)	65 (58,6±4,68)
	кандидозный	17 (11,8±2,69)	11 (9,9±2,83)
	трихомонадный	2 (1,4±0,98)	1 (0,9±0,9)
Цервицит неспецифической этиологии		78 (54,2±4,15)	59 (53,2±4,74)
Инфекция мочевыводящих путей		14 (9,7±2,47)	20 (18±3,65)
Анемия		81 (56,3±4,13)	63 (56,8±4,7)
Многоводие		12 (8,3±2,3)	9 (8,1±2,59)
Олигогидрамнион		2 (1,4±0,98)	6 (5,4±2,15)
Плацентарное нарушение		40 (27,8±3,73)	37 (33,3±4,47)
Рвота беременных		5 (3,5±1,53)	7 (6,3±2,31)
Гестационная гипертензия и преэклампсия		8 (5,6±1,92)	12 (10,8±2,95)
Острая респираторная инфекция		91 (63,2±4,02)	71 (64±4,56)
Преждевременное излитие околоплодных вод		22 (15,3±3,0)	18 (16,2±3,5)

Угроза прерывания беременности в группе 1 диагностирована чаще у пациенток с гинекологическими заболеваниями (ОШ = 3,95; 95 % ДИ 1,59–9,77; $\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$) и вредными привычками в анамнезе (ОШ = 2,19; 95 % ДИ 1,4–3,42; $\chi^2 = 4,78$; $p = 0,03$) в сравнении с беременными без указанных факторов. Частота угрозы прерывания беременности составила соответственно группам 32 (22,2±3,46 %) и 19 (17,1±3,57 %) случаев в I триместре, 16 (11,1±2,62 %) и 15 (13,5±3,24 %) — во II триместре, 35 из 141 (24,8±3,64 %) и 24 из 110 (21,8±3,94 %) — в III триместре. Частота выявления данной патологии у HCV-инфицированных беременных снижалась во II триместре в сравнении с I триместром ($Q = 7,5$; $p = 0,02$) и увеличивалась в III триместре в сравнении со II триместром ($Q = 11,8$; $p = 0,002$).

Истмико-цервикальная недостаточность (далее — ИЦН) корригирована акушерским разгружающим пессарием у трех беременных в группе 1 и в одном случае — в группе 2. У остальных беременных коррекция ИЦН не выполнялась в связи с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, что требовало предварительной санации. Возникновению ИЦН у беременных с ГС способствовало курение в течение 11 лет и более (ТКФ; $p = 0,006$), в III триместре — воспалительные заболевания влагалища (ТКФ; $p = 0,03$) и неспецифический цервицит (ТКФ; $p = 0,002$).

Частота неспецифических вагинитов была выше ($t = 28,69$; $p < 0,001$) у беременных группы 1 в сравнении с группой 2 и составила 126,4±0,94 и 89,2±0,9 случая на 100 женщин соответственно. Неспецифические воспалительные заболевания влагалища в I триместре беременности перенесли в 2,1 раза больше ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$) пациенток группы 1 ($n = 44$; 30,6±3,84 %) в сравнении с группой 2 ($n = 19$; 17,1±3,57 %). Возникновению данной патологии в I триместре способствовали невоспалительные болезни половых органов у пациенток с ГС (ОШ = 2,3; 95 % ДИ 1,42–3,74; $\chi^2 = 5,37$; $p = 0,02$). В группе 1 выявлена прямая связь наличия неспецифических вагинитов во II триместре и предполагаемой длительности ГС до настоящей беременности ($r_s = 0,34$; $p = 0,02$); обратная связь — наличия неспецифических вагинитов в I триместре и длительности ВИЧ-инфекции ($r_s = -0,69$; $p = 0,03$), что обусловлено приемом антиретровирусных препаратов до беременности пациентками с большим стажем ВИЧ-инфекции. Неспецифические вагиниты были диагностированы в 2,1 раза чаще ($\chi^2 = 4,53$; $p = 0,03$) у повторнородящих пациенток с ГС в сравнении с первородящими.

Вероятность вульвовагинального кандидоза у беременных в группе 1 возрастала в 4 раза ($\chi^2 = 5,85$; $p = 0,02$) при парентеральном пути инфицирования ВГС, в I триместре возникновению данной патологии способствовали перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (ТКФ; $p = 0,03$).

Антибактериальную терапию неспецифического бактериального цервицита получало меньше ($\chi^2 = 20,88$; $p < 0,001$) беременных группы 1 в сравнении с группой 2 — 23 из 72 (31,9±5,49 %) случаев

против 37 из 50 (74±6,2 %) соответственно. Вероятность неспецифического цервицита в I триместре гестации возрастала в 13,3 раза у HCV-инфицированных пациенток с хроническим сальпингоофоритом (ТКФ; $p = 0,005$). Количество эпизодов цервицита во время беременности было ассоциировано с длительностью бесплодия у пациенток группы 1 ($r_s = 0,68$; $p = 0,01$).

Генитальная хламидийная инфекция диагностирована по два случая в группах 1 и 2, урогенитальная микоплазменная инфекция — у пяти и четырех беременных соответственно. Микоплазменная инфекция у пациенток группы 1 была связана с курением во время беременности (ТКФ; $p = 0,04$) и хроническим сальпингоофоритом в анамнезе (ТКФ; $p = 0,03$).

Инфекции мочевыводящих путей представлены пиелонефритом (у 11 (7,6±2,21 %) беременных в группе 1 и 12 (10,8±2,95 %) в группе 2) и бессимптомной бактериурией (в 3 и 8 (7,2±2,45 %) случаях соответственно). Рецидивирующее течение инфекций мочевыводящих путей наблюдалось у четырех беременных в каждой группе. Для восстановления оттока мочи произведено внутреннее стентирование мочеочника у пациентки с наркотической зависимостью в сроке 29 недель. Лечение всех беременных с инфекциями мочевыводящих путей проводилось с использованием антибактериальной терапии, за исключением трех пациенток с бессимптомной бактериурией (два случая в группе 1 и один — в группе 2), которым была назначена фитотерапия.

Анемия легкой степени диагностирована в 74 (91,4±3,12 %) и 62 (98,4±1,58 %) случаях среди беременных с данной патологией в группах 1 и 2 соответственно. Анемия тяжелой степени выявлена при постановке на учет по беременности в сроке 26 недель у HCV-инфицированной пациентки с наркотической зависимостью, стажем коинфекции ВИЧ 9 лет и не принимающей антиретровирусную терапию. Среди пациенток с анемией минимальный уровень гемоглобина на протяжении всей беременности составил 103 (96; 106) г/л в группе 1 и 104 (99; 107) г/л — в группе 2. Уровень гемоглобина при анемии был ассоциирован с предполагаемой длительностью ГС в группе 1 ($r_s = -0,54$; $p = 0,002$). Анемия во II триместре была связана с употреблением наркотиков в анамнезе у пациенток с ГС ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,03$).

Многоводие во всех случаях обусловлено инфекционным фактором, что получило подтверждение эффективной антибактериальной терапией или последующим гистологическим исследованием плаценты. Олигогидрамнион выявлен при доношенной беременности у двух пациенток в каждой группе, в остальных случаях — в сроке 33–34 недели.

Плацентарная недостаточность с хронической гипоксией плода, подтвержденная кардиотокографией, УЗИ и доплерометрией, диагностирована во всех случаях в III триместре, из них задержка роста плода выявлена в 13 (9,0±2,38 %) и 12 (10,8±2,95 %) случаях соответственно группам. Все беременные с плацентарной недостаточностью получали лечение в условиях стационара. Вероятность плацентарной недостаточности у HCV-инфицированных беременных повышалась в 4,3 раза при наличии экстрагенитальной патологии (ТКФ; $p = 0,02$) и в 4,8 раза — при длительности курения 6 лет и более ($\chi^2 = 6,32$; $p = 0,01$).

Гестационная гипертензия наблюдалась у 6 пациенток в группе 1 и в 7 случаях в группе 2. Преэклампсия умеренной степени диагностирована у двух и одной беременной в группах 1 и 2, преэклампсия тяжелой степени — в 4 случаях в группе 2. Гипертензивные расстройства при беременности были связаны с неустановленным путем инфицирования ВГС в группе 1 (ТКФ; $p = 0,01$).

Острая респираторная инфекция (далее — ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей преимущественно протекала без повышения температуры — в 57 из 91 (62,6±5,07 %) случая в группе 1 и 47 из 71 (66,2±5,61 %) в группе 2. Фебрильную температуру отмечали 8 беременных группы 1 и 5 — в группе 2, в остальных случаях подъем температуры не превышал субфебрильных цифр. Более одного эпизода ОРИ перенесли 25 (27,5±4,68 %) и 19 (26,8±5,26 %) пациенток соответственно группам. Вероятность ОРИ возрастала в 8,1 раза ($\chi^2 = 13,91$; $p < 0,001$) у курящих беременных с ГС. ОРИ способствовали возникновению инфекций мочевыводящих путей у беременных в группе 1 ($\chi^2 = 8,17$; $p = 0,004$).

Заключение. HCV-инфицированная беременная поздно становится на диспансерный учет ($p < 0,001$).

Осложнения гестационного периода связаны с социально-поведенческими и медицинскими факторами, предшествующими настоящей беременности у HCV-инфицированных женщин.

Курение ассоциировано с истмико-цервикальной недостаточностью ($p = 0,006$), плацентарной недостаточностью ($p = 0,01$) и эпизодами острой респираторной инфекции у беременных с ГС ($p < 0,001$), потребление внутривенных наркотиков — с анемией во время беременности ($p = 0,03$). Сопутствующая экстрагенитальная патология приводит к развитию плацентарной недостаточности ($p = 0,02$). Длительность HCV-инфекции и предстоящие повторные роды сопряжены с неспецифическим вагинитом ($p = 0,02$; $p = 0,03$), парентеральный путь инфицирования ВГС и перенесенные инфекции, передающиеся половым путем — с возникновением вульвовагинального кандидоза ($p = 0,02$; $p = 0,03$). Сопутствующие гинекологические заболевания у HCV-инфицированных беременных способствуют повышению ча-

стоты развития вагинита ($p = 0,02$), неспецифического цервицита ($p = 0,005$) и угрозы прерывания беременности ($p = 0,009$).

Литература

1. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. — Lancet. — 2015. — Vol. 385. — P. 117–171.
2. Prasad, M. R. Hepatitis C virus in pregnancy / M. R. Prasad, J. R. Honegger // Am. J. Perinatol. — 2013. — Vol. 30. — P. 149–159.
3. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / K. L. Reddick [et al.] // J. Viral Hepat. — 2011. — Vol. 18. — P. 394–398.
4. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection / D. M. Paternoster [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81. — P. 99–103.
5. Pregnancy complications associated with hepatitis C : data from a 2003–2005 Washington state birth cohort / S. A. Pergam [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 199, № 38. — e1–9.
6. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes / L. E. Connell [et al.] // Liver Int. — 2011. — Vol. 31, № 8. — P. 1163–1670.
7. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — P. 6714–6720.
8. Hupertz, V. F. Perinatal hepatitis C infection / V. F. Hupertz, R. Wyllie // Pediatr. Inf. Dis. J. — 2003. — Vol. 4, № 22. — С. 148–151.
9. Pregnancy in women infected with hepatitis C virus / D. M. Paternoster [et al.] // Acta Biomed. Ateneo Parmense. — 2000. — Vol. 71, № 1. — P. 553–557.

THE COURSE OF PREGNANCY IN HCV-INFECTED WOMEN

Znovets T. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belaruss

The purpose of the study was to study the course of pregnancy in HCV-infected women. Pregnancy was studied in 144 pregnant women with verified hepatitis C (group 1) and 111 pregnant women without laboratory markers of viral infections with a parenteral transmission mechanism (group 2). The results were obtained on the presence of a connection between the complications of the gestational period and the socio-behavioral and medical factors preceding the present pregnancy in women with hepatitis C.

Keywords: viral hepatitis C, pregnancy.

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Власова-Розанская Е. В.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», п. Городище, Республика Беларусь

Реферат. В настоящее время трансплантология развивается очень быстро. Лицам с терминальными стадиями заболеваний, в т. ч. почек, требуется пересадка органов. Эффективность лечения высока и требует своевременных реабилитационных мероприятий. Статья посвящена актуальным вопросам медицинской, в частности физической, реабилитации после трансплантации почки.

Ключевые слова: физическая реабилитация, трансплантация почки, комплекс упражнений.

Введение. Трансплантация почек является единственным методом в лечении тяжелых заболеваний этих органов в терминальной стадии, когда все возможности других методов исчерпаны. В настоящее время здравоохранение Республики Беларусь имеет достаточный опыт пересадки почки, печени, сердца, поджелудочной железы и тенденцию к увеличению количества операций по трансплантации этих органов [1].

Наиболее востребованной оказалась операция по пересадке почки при хронической почечной недостаточности (далее — ХПН). Частота ХПН колеблется в различных странах от 100 до 600 на 1 млн взрослого населения и увеличивается с возрастом. Если у детей к ХПН приводят преимущественно врожденные и наследственные нефропатии, то у взрослых — гломерулонефрит, хронический пиелонефрит. В пожилом и старческом возрасте среди причин ХПН наиболее важную роль играют сахарный диабет, подагра, артериальная гипертензия, обструктивные урологические и онкологические заболевания, лекарственные поражения почек. Так, среди пациентов с ХПН, находящихся на хроническом диализном лечении в США и Западной Европе, 20–25 % составляют лица с диабетической нефропатией. Сама опе-

рация трансплантации почки технически является доступной для квалифицированного сосудистого хирурга, однако широкому внедрению этого вида лечения препятствует ряд организационных медицинских и юридических проблем. К медицинским относятся проблемы иммунологического подбора донора, подготовки пациента к операции методом гемодиализа и проведение послеоперационной иммуносупрессивной терапии. Развитие медицинской науки позволило решить большую часть стоящих перед врачами проблем. В 1965 г. академик Б. В. Петровский произвел первую операцию трансплантации почки в СССР. Сегодня эта операция уже не является уникальной. Почти 1/4 миллиона людей с тяжелыми заболеваниями современная трансплантология подарила возможность продления жизни [2, 3].

Цель работы — разработка программ физической реабилитации пациентов после трансплантации почек.

Материалы и методы. Для решения поставленных в исследовании задач сформирована целевая выборка, состоящая из 61 пациента, перенесшего трансплантацию почек, в их числе городских жителей 57 (93,4 %), сельских 4 (6,6 %). Среди обследуемых лиц было 39 (63,9 %) мужчин и 22 (36,1 %) женщины. Средний возраст обследованного контингента составил $45,3 \pm 1,4$ года. Высшее образование имели 26 (42,6 %) человек, средне-специальное — 6 (9,8 %), среднее — 27 (44,2 %), незаконченное высшее — 2 (3,4 %).

Возрастно-половая структура пациентов, перенесших трансплантацию почек, представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Возрастно-половая структура пациентов, перенесших трансплантацию почек

Пол	Количество пациентов, абс., (%)	Возраст пациентов, абс. (%)								
		до 20 лет	20–24 года	25–30 лет	31–34 года	35–39 лет	40–44 года	45–49 лет	50–54 года	55–59 лет
Мужской	39 (63,9)	2 (3,3)	–	6 (9,8)	8 (13,1)	2 (3,3)	6 (9,8)	4 (6,6)	6 (9,8)	5 (8,2)
Женский	22 (36,1)	–	–	5 (8,2)	3 (4,9)	4 (6,6)	4 (6,6)	3 (4,9)	3 (4,9)	–
Всего	61 (100)	2 (3,3)	–	11 (18)	11 (18)	6 (9,8)	10 (16,2)	7 (12,7)	9 (14,7)	5 (8,2)

В структуре инвалидности можно отметить следующее. До трансплантации I группа инвалидности установлена 52,5 % пациентов, II — 47,6 %. После трансплантации I группа была присвоена 70,5 % пациентов, II — 29,5 %. Через 2 года наблюдения преобладает II группа (60,8 %), I группа — у 23 пациентов (39,2%) .

Среди сопутствующих заболеваний отмечались:

- артериальная гипертензия — 61 (100 %);
- ишемическая болезнь сердца — 11 (18 %);
- недостаточность кровообращения — 9 (14,8 %);
- синдром Жильбера — 1 (1,6 %);
- сахарный диабет, 2-го типа — 4 (6,5 %);
- рецидивирующая герпетическая инфекция — 1 (1,6 %);
- очаговый туберкулез — 1 (1,6 %).

Результаты и их обсуждение. Реабилитация после трансплантации почки включает несколько этапов. Лечебно-реабилитационный этап проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации и специализированном хирургическом отделении в раннем послеоперационном периоде реципиента.

Алгоритм физической реабилитации реципиента после трансплантации почки включает 2 периода: период А — 1–3 сут после операции и период Б — первые 3 мес. после операции.

Целью лечебной физкультуры (далее — ЛФК) в периоде А является: профилактика ранних послеоперационных осложнений. Задачи лечебной физкультуры: профилактика пневмонии, ателектаза легкого, атонии кишечника, тромбоэмболических осложнений, улучшение оттока жидкости через дренаж, нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы, адаптация реципиента к возрастающей физической нагрузке.

Двигательный режим — постельный в палате интенсивной терапии. Применяют дыхательную гимнастику, постуральный дренаж, раннюю активацию реципиента.

Целями ЛФК в периоде Б являются: профилактика ранних и поздних послеоперационных осложнений; улучшение функционального состояния. Задачи ЛФК: улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, профилактика спаечного процесса, формирование эластич-

ного рубца, восстановление правильной осанки, укрепление мышц плечевого пояса, туловища и конечностей, улучшение психоэмоционального статуса [2].

Двигательные режимы: в 1-ю неделю (с 4-го дня) после операции назначают полупостельный режим (таблица 2).

Таблица 2. — Комплекс упражнений в 1-ю неделю после операции

Исходное положение (и. п.)	Описание упражнения	Количество повторений	Темп	Методические указания
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	Диафрагмальное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	
Лежа на спине	На счет 1–2 сжимание пальцев рук в кулак, на счет 2–4 в и. п.	10–12 раз	Средний	Дыхание произвольное
Лежа на спине	На счет 1–2 сгибание стоп, на счет 3–4 в и. п.	10–12 раз	Средний	Вдох-выдох
Лежа на спине	На счет 1–4 круговые движения стопами внутрь, на счет 5–8 снаружи	По 8–10 раз в каждую сторону	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине	На счет 1–2 сжатие ягодиц, держать 10 с и в и. п.	4–5 раз по 10 с	Медленно	Дыхание не задерживать
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	Диафрагмальное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	На счет 1–2 сгибание ног, скользя по постели, на счет 3–6 в и. п.	По 4–5 раз каждой ногой	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	На счет 1–4 отведение прямых ног, скользя по постели, на счет 5–8 в и. п.	5–8 раз	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине	На счет 1–2 сгибание рук в локтевых суставах, на счет 3–4 в и. п.	6–8 раз	Средний	Дыхание произвольное
Лежа на спине	На счет 1–2 руки к плечам, на счет 3–4 локти развести, на счет 5–8 в и. п.	4–5 раз	Медленно	Вдох-выдох, следить за дыханием

С целью улучшения дренажной функции трахеобронхиального дерева и профилактики бронхолегочных осложнений с первых суток после операции показано назначение тепловлажных щелочных ингаляций ежедневно, 1–2 раза в день, курс — 8–10 процедур.

С целью профилактики инфекционных осложнений применяется фототерапия поляризованным светом на область послеоперационной раны в подвздошной области 1–2 раза в день во время перевязок.

Массаж проводится с 3-го дня после операции: спины и/или конечностей, ежедневно, курс — 10–15 процедур.

Со 2-й недели в зависимости от функционального состояния сердечно-сосудистой системы, удаления мочевого катетера и общего самочувствия пациента разрешается палатный режим, к которому добавляют упражнения, сидя на стуле, и дозированной ходьбу (таблица 3).

Таблица 3. — Комплекс упражнений в поздний послеоперационный период А (до снятия швов)

Исходное положение (и. п.)	Описание упражнения	Количество повторений	Темп	Методические указания
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	Диафрагмальное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	
Лежа на спине	На счет 1–2 руки вперед, на счет 3–6 в и. п.	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине	На счет 1–2 нога вперед до угла 45°, на счет 3–6 в и. п.	5–10 раз каждой ногой	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине	На счет 1–2 руки и правая нога вперед, на счет 3–6 и. п. Затем тоже самое левой ногой	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох, нога до угла 5°
Лежа на спине	На счет 1–2 сгибание ноги, отрывая от постели, на счет 3–6 в и. п. Затем другой ногой	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине, ноги согнуты, стопы стоят на постели	На счет 1–2 приподнять таз, на счет 3–10 удерживать, на счет 11–12 в и. п.	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох, сжимать ягодичы и втягивать задний проход, таз высоко не поднимать!
Лежа на спине, ноги согнуты, стопы стоят на постели	На счет 1–2 наклон ног влево, на счет 3–4 в и. п., затем в другую сторону	5–6 раз в каждую сторону.	Медленно	Вдох-выдох
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	Грудное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	Следить за движением грудной клетки, живот не двигается
Сидя на стуле	На счет 1–2 руки в стороны на счет 3–6 в и.п.	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох
Сидя на стуле	На счет 1–2 руки вперед на счет 3–6 в и.п.	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох
Сидя на стуле, руки перед грудью	На счет 1–4 руки вперед, на счет 5–8 сгибание рук	5–10 раз	Медленно	Вдох-выдох, выполнять движения пловца «брассом».
Сидя на стуле, руки в стороны	На счет 1–4 малые круги в плечевых суставах	По 5–10 раз в каждую сторону	Медленно	1–2 вдох, 3–4 выдох
Сидя на стуле, одна рука на груди, другая на животе	Полное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	Одновременно двигаются грудная клетка и живот
Лежа на спине	На счет 1–4 наклон головы вперед, на счет 5–8 в и. п.	5–8 раз	Медленно	Произвольное дыхание

Окончание таблицы 3

Исходное положение (и. п.)	Описание упражнения	Количество повторений	Темп	Методические указания
Лежа на спине	На счет 1–4 наклон головы вперед, на счет 5–8 в и. п.	5–8 раз	Медленно	Произвольное дыхание
Лежа на спине	На счет 1–4 поворот головы в сторону, на счет 5–8 в и. п., затем в другую сторону	По 5–8 раз в каждую сторону	Медленно	Произвольное дыхание
Лежа на спине, руки за головой	На счет 1–2 надавить затылком на руки, на счет 3–4 держать, на 5–8 расслабить	3–6 раз	Медленно	Произвольное дыхание
Лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе	Диафрагмальное дыхание	1–1,5 мин	Медленно	Произвольное дыхание

Далее после снятия швов (как правило, на 14–16-е сут после операции) и отсутствии ухудшения функционального состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в соответствии с самочувствием пациента назначается комплекс упражнений сроком до 5–6 недели после операции. Затем с 7–12-й недели (при отсутствии хирургических противопоказаний и стабильной функции сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем) пациента переводят на свободный режим.

Назначают дозированную ходьбу 30 мин ежедневно или 1 ч через день в среднем темпе.

Проводят физиотерапевтические процедуры 1-го этапа, дополнительно по показаниям используют следующие методы:

- транскраниальная импульсная электротерапия (электросонотерапия, транскраниальная электро-стимуляция, транскраниальная электроаналгезия и др.) — ежедневно, курс 8–10 процедур;
- лазерная или магнитолазерная гемотерапия — ежедневно, курс 8–10 процедур.

При сопутствующей патологии дополнительно по показаниям назначают следующие физиотерапевтические методы:

- *при периферической невропатии верхних и нижних конечностей, артропатии:*
- лекарственный электрофорез — ежедневно, курс 7–10 процедур локальная магнитотерапия (фо-томагнитотерапия) — 1 раз в день, ежедневно, курс 8–10 процедур;
- лазеротерапия (фототерапия) — ежедневно, курс 8–10 процедур;
- дарсонвализация или ультратонотерапия — ежедневно, курс 7–10 процедур;
- импульсная электротерапия (амплипульс-, диадинамотерапия, чрескожная электронейростиму-ляция) на пораженные суставы и/или нервы — ежедневно, курс 8–12 процедур;
- электронейромио- или магнитостимуляция паретичных мышц — ежедневно, курс 8–12 процедур;
- массаж пораженной конечности — ежедневно, курс 12–15 процедур;
- *при пневмонии:*
- лазерная гемотерапия ежедневно, курс 8–10 процедур;
- ингаляционная терапия ежедневно, 1–2 раза в день, курс 10–15 процедур;
- лазеротерапия (фото-, магнитотерапия) на грудную клетку, ежедневно, курс 10–12 процедур.

Этап ранней медицинской реабилитации пациентов после пересадки печени, почки проводится в отделении медицинской реабилитации многопрофильных реабилитационных центров в позднем послеоперационном периоде. Цель этапа: стабилизация состояния пациента, предупреждение специфических послеоперационных осложнений, улучшение психоэмоционального состояния, профилактика спаечного процесса, формирование эластичного послеоперационного рубца и максимальное восстановление функций соответствующих систем организма.

Занятия лечебной гимнастикой проводят вначале в щадящем режиме, затем щадяще-тренирующем. Продолжительность занятий 20–30 мин. Релаксация между упражнениями 5–7 с. Физическая нагрузка вначале небольшая, затем ее постепенно увеличивают от занятия к занятию за счет упражнений для больших групп мышц и нарастающей амплитуды движений, изменений исходных положений. В щадяще-тренирующем режиме в комплекс лечебной гимнастики включают упражнения с сопротивлением и отя-

гощением, корригирующие упражнения у гимнастической стенки и с гимнастическими предметами для восстановления правильной осанки. Назначают обычную ходьбу. С целью выработки мотивации у реципиента к продолжению программы реабилитации, оценки эффективности реабилитации проводят пробу с 6-минутной ходьбой. Перед ее началом и в конце теста оценивают частоту дыхания и пульс.

При отсутствии осложнений назначают дозированную ходьбу. Расстояние дистанции при дозированной ходьбе постепенно увеличивают на 500 м при хорошей переносимости реципиента.

Заключение. Таким образом, в ходе исследования разработаны принципы медицинской реабилитации пациентов после пересадки почки, включая физические аспекты. Наиболее раннее начало, последовательность проведения реабилитационных мероприятий будут способствовать ранней активизации пациентов, снижению раннего выхода на инвалидность, тяжести инвалидности и возвращению к социально активной жизни.

Литература

1. Данович Габриэль, М. Трансплантация почки / Габриэль М. Донович; пер. с англ. ; под. ред. Я. Г. Мойсюка. — М. ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 848 с.
2. Влияние физической реабилитации на качество жизни после трансплантации почки / Т. Ю. Жирнова [и др.] // Вестн. РАМН. — 2014. — № 3–4. — С. 65–70.
3. Хотилловская, И. И. Трансплантация почки. Ее социально-экономическая значимость / И. И. Хотилловская // Актуальные проблемы современной медицины : материалы 63-й междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых. — Минск, 2009. — Ч. 2. — С. 434–436.

PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Vlasova-Rozanskaya E. V.

*State Institution "National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation",
Gorodiche, Republic of Belarus*

Background kidney transplantation is the only method in the treatment of severe diseases of these organs in the terminal stage, when all the possibilities of other methods have been exhausted. Currently, health care Republic of Belarus has sufficient experience kidney transplants, liver, heart, pancreas, and a tendency to increase the number of transplant operations of these bodies. The purpose of research — development programs for the physical rehabilitation of patients after renal transplantation. Materials and methods. To solve the problems in the study formed the target sample size of 61 patients who underwent kidney transplantation. Among the surveyed individuals were 39 (63.9 %) men and 22 (36.1 %) women. The average age of the surveyed contingent was 45.3±1.4 years.

In the article the method of physical rehabilitation treatment and rehabilitation phase and the early stage of rehabilitation. Shown goals and objectives of each stage. Results of exercises. Results physiotherapy activities. Conclusions. Thus, in the course of the study developed the principles of medical rehabilitation of patients after kidney transplantation, including physical aspects. Most early start, the sequence of rehabilitation measures will contribute to the early activation of patients, reduce early exit of disability, severity of disability, and patients return to an active social life.

Keywords: physical rehabilitation, renal transplantation, a set of exercises.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОКЛИМАТА И СВЕТОВОЙ СРЕДЫ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
ОБЩЕЖИТИЯ НА ОСНОВЕ НАТУРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ

Кураш И. А.¹, Кравцов А. В.², Святохо С. В.¹, Овчаренко А. И.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Приводятся результаты гигиенической оценки параметров микроклимата и показателей световой среды в жилых помещениях общежития студентов учреждения образования. Были выявлены нарушения гигиенических требований к параметрам микроклимата (температуры воздуха и относительной влажности) и освещенности.

Ключевые слова: жилое помещение, температура воздуха, относительная влажность, скорость движения воздуха, коэффициент естественной освещенности, освещенность, естественное освещение, искусственное освещение, натурные измерения.

Введение. Одной из актуальных проблем современной архитектуры и строительства является здоровьесбережение и повышение качества жизни людей. Для создания безопасных для здоровья человека условий проживания и пребывания в зданиях и сооружениях важной задачей является обеспечение необходимых параметров микроклимата жилых помещений [1], а также благоприятной световой обстановки. Особую значимость эти параметры приобретают при выполнении умственной работы студентами, которая характеризуется большим объемом перерабатываемой информации, значительной нагрузкой на зрительный анализатор, низкой двигательной активностью.

Микроклимат жилого помещения — это комплекс физических факторов, оказывающих влияние на теплообмен человека с окружающей средой, определяющих его тепловое состояние, самочувствие, работоспособность, здоровье и производительность труда. Он универсален по своему действию и оказывает влияния на все процессы, протекающие в живом организме, воздействуя на их интенсивность и направленность. Процессы, начинающиеся в организме под влиянием температурного воздействия, включают биофизическую и биохимическую фазы изменений функционального состояния и могут приводить к сложным физиологическим реакциям. При определенном уровне их напряжения в организме могут развиваться патологические процессы [2]. Поддержание теплового гомеостаза, под которым подразумевается не только сохранение глубокой температуры тела («ядра»), но и температуры поверхностных тканей («оболочки»), достигается за счет физиологической (вовлекаются потоотделительная, нейроэндокринная, сердечно-сосудистая системы человека) и «поведенческой» (путем приспособительных действий человека) терморегуляции. Напряжение в функционировании перечисленных механизмов терморегуляции, обусловленное воздействием на организм неблагоприятного микроклимата, может сопровождаться ухудшением здоровья, которое на начальных стадиях проявляется функциональными изменениями со стороны различных систем организма; при длительном напряжении процессов терморегуляции в сочетании с гиподинамией и выраженным нервно-эмоциональным напряжением развиваются заболевания сердечно-сосудистой системы.

Освещение является необходимым условием существования человека. Оно влияет на состояние высших психических функций и физиологические процессы в организме. Достаточное освещение оказывает тонизирующее действие, создает хорошее настроение, улучшает протекание основных процессов высшей нервной деятельности. Наиболее значительное влияние освещение оказывает на функцию зрения, а через нее опосредованно на производительность труда [3]. С увеличением освещенности до известных пределов усиливается острота зрения; от условий освещенности зависит скорость, с которой различают отдельные предметы (быстрота различения). При рациональном освещении глаза длительное время сохраняют способность устойчивого видения, не утомляясь. Недостаточное освещение вызывает зрительный дискомфорт, выражающийся в ощущении неудобства или напряженности. Длительное пребывание в условиях зрительного дискомфорта приводит к отвлечению внимания, уменьшению сосредоточенности, зрительному и общему утомлению и, как следствие, снижению усвояемости учебного материала студентами.

Цель работы — гигиеническая оценка параметров микроклимата и показателей естественного и искусственного освещения в жилых помещениях общежития для студентов на основе натурных измерений.

Материалы и методы. Для анализа использованы данные, полученные лабораторно-инструментальным методом. Измерения параметров микроклимата (температуры воздуха, относительной влажности, скорости движения воздуха) проведены в 10 комнатах общежития студентов учреждения

образования в соответствии с ГОСТ 30494-96 «Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях» (измерения проводились в холодный период года, в отопительный сезон). Для измерения микроклиматических параметров был использован метеометр МЭС-200А (ЗАО «НПП Электростандарт», г. Санкт-Петербург, РФ). Измерение температуры и скорости движения воздуха проводились в каждой комнате на высотах 0,1; 1,1 и 1,7 м в центре комнаты и на расстоянии 0,5 м от стационарных отопительных приборов (радиаторов). Измерения относительной влажности воздуха проводились на высоте 1,1 м от пола в центре помещения. Оценка измеренных параметров проводилась в соответствии с санитарными нормами, правилами и гигиеническими нормативами «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию общежитий», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.08.2009 № 91, ГОСТ 30494-96 «Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях».

Измерение освещенности осуществлялось при помощи люксметра «ТКА-ПКМ 31» (НТП«ТКА», г. Санкт-Петербург, РФ) в соответствии с требованиями ГОСТ 24940-96 «Здания и сооружения. Методы измерения освещенности». Освещенность от искусственных источников измерялась в центре помещения, под светильниками, при закрытых светонепроницаемых шторах. Измерение освещенности от естественного освещения внутри помещения проводилось в точке, расположенной на пересечении вертикальной плоскости характерного разреза помещения и плоскости пола на расстоянии 1 м от стены, наиболее удаленной от окна. Измерения наружной освещенности проводились одновременно с измерениями внутри помещения вторым исследователем, на горизонтальной площадке вне помещения, освещаемой всем светом небосвода при 10 балльной облачности. Оценка измеренных параметров проводилась в соответствии с гигиеническим нормативом «Показатели безопасности и безвредности для человека естественного, искусственного и совмещенного освещения помещений жилых зданий», утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.06.2012 № 82.

Обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Допустимая температура воздуха в жилых комнатах общежитий в отопительный период согласно санитарным нормам, правилам и гигиеническим нормативам «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию общежитий» должна составлять 18–22 °С. Измеренная нами фактическая температура во всех жилой комнатах общежития (100 % обследованных комнат) превышала уровни, установленные техническими нормативно-правовыми актами Республики Беларусь: в центре комнаты на высоте 0,1 м на 1,0–5,2 °С; на высоте 1,1 м — на 1,4–5,6 °С; на высоте 1,7 м — 2,1–6,0 °С и на расстоянии 0,5 м от радиаторов отопления на высоте 0,1 м — на 1,3–5,9 °С; на высоте 1,1 м — на 1,5–6,2 °С; на высоте 1,7 м — на 2,2–6,4 °С (таблица 1).

Таблица 1. — Параметры микроклимата в жилых комнатах общежития (холодный период года, отопительный сезон)

Номер комнаты	Высота измерения, м	Параметры микроклимата				
		температура воздуха, °С		скорость движения воздуха, м/с		относительная влажность, %
		центр помещения	0,5 м от стационарных отопительных приборов	центр помещения	0,5 м от стационарных отопительных приборов	
1	0,1	24,8	26,2	0,10	0,15	–
	1,1	23,5	26,0	0,12	0,12	37,0
	1,7	26,5	26,2	0,06	0,15	–
2	0,1	25,3	23,3	0,15	0,12	–
	1,1	25,5	23,5	0,12	0,12	22,0
	1,7	25,6	25,6	0,12	0,12	–
3	0,1	25,7	25,8	0,12	0,11	–
	1,1	25,8	25,9	0,15	0,10	28,0
	1,7	26,0	26,2	0,15	0,06	–
4	0,1	26,0	26,3	0,01	0,13	–
	1,1	26,0	26,4	0,01	0,05	25,0
	1,7	26,1	26,5	0,01	0,05	–

Окончание таблицы 1

Номер комнаты	Высота измерения, м	Параметры микроклимата				
		температура воздуха, °С		скорость движения воздуха, м/с		относительная влажность, %
		центр помещения	0,5 м от стационарных отопительных приборов	центр помещения	0,5 м от стационарных отопительных приборов	
5	0,1	26,5	25,0	0,04	0,06	–
	1,1	25,8	25,1	0,11	0,04	23,0
	1,7	27,3	26,0	0,10	0,05	–
6	0,1	23,2	24,1	0,15	0,00	–
	1,1	23,4	24,0	0,00	0,10	21,0
	1,7	24,1	24,6	0,10	0,10	–
7	0,1	23,0	24,0	0,10	0,10	–
	1,1	23,8	24,1	0,10	0,10	19,0
	1,7	24,1	24,2	0,10	0,10	–
8	0,1	27,0	27,1	0,00	0,00	–
	1,1	27,6	27,3	0,00	0,00	22,0
	1,7	27,9	27,3	0,00	0,00	–
9	0,1	26,6	27,6	0,10	0,10	–
	1,1	26,2	27,6	0,10	0,10	18,0
	1,7	27,0	27,7	0,10	0,10	–
10	0,1	27,2	27,9	0,10	0,10	–
	1,1	27,4	28,2	0,10	0,10	19,0
	1,7	28,0	28,4	0,10	0,10	–
Среднее значение	0,1	25,5	25,7	0,09	0,09	–
	1,1	25,5	25,8	0,08	0,08	23,4
	1,7	26,0	25,9	0,07	0,07	–
Ошибка	0,1	0,5	0,5	0,02	0,02	–
	1,1	0,5	0,5	0,02	0,01	1,7
	1,7	0,4	0,3	0,01	0,01	–
Нормативные значения		18–22		не более 0,15		30–65

Скорость движения воздуха во всех комнатах общежития не превышала максимальное нормативное значение (0,15 м/с) согласно ГОСТ 30494-96 «Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях».

Допустимая относительная влажность в жилых комнатах общежитий в отопительный период должна составлять 30–65 % в соответствии с требованиями санитарных норм, правил и гигиенических нормативов «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию общежитий». Недостаточная относительная влажность была отмечена в 9 комнатах (90 % обследованных комнат), дефицит влажности колебался от 2 до 12 %.

Естественное освещение во всех комнатах боковое одностороннее (свет проникал в помещение через световые проемы в одной и стен помещения). Искусственное освещение создавалось газоразрядными лампами, светильники располагались в верхней части жилого помещения (общая система искусственного освещения). Измеренные уровни нормируемых параметров от разных видов освещения представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Результаты измерений нормируемых параметров освещения в жилых комнатах общежития

Номер комнаты	Коэффициент естественной освещенности, %	Освещенность от искусственного освещения, лк
1	0,57	52
2	2,34	27
3	1,77	130
4	0,74	113
5	1,91	127
6	0,25	88
7	0,77	222
8	1,22	83
9	0,70	97
10	0,37	153
Среднее значение	1,3±0,335	109,2±17,23
Нормативные значения	Не менее 0,5	Не менее 150

Коэффициент естественной освещенности был ниже нормативных значений на 0,13–0,25 % в 2-х комнатах (20 % от исследованных комнат). Освещенность от системы искусственного освещения была ниже нормативных значений на 20–123 лк в 8 комнатах (80 % от числа исследованных комнат). Согласно требованиям гигиенического норматива «Показатели безопасности и безвредности для человека естественного, искусственного и совмещенного освещения помещений жилых зданий» в комнатах общежитий коэффициент естественной освещенности не должен быть менее 0,5 %, освещенность от системы искусственного освещения в жилых комнатах общежитий не должна быть менее 150 лк.

Заключение. При гигиенической оценке микроклиматических параметров и показателей световой среды жилых комнат общежития для студентов было установлено, что измеренные физические факторы не соответствовали гигиеническим нормативам, установленным для жилых помещений общежитий. Во всех обследованных комнатах в отопительный период отмечалось превышение допустимой температуры до 6 °С, на фоне этого в 90 % комнат отмечалась еще и дефицит влажности. Такое сочетание параметров микроклимата (повышенная температура и пониженная влажность) приводит к высушиванию кожи и слизистых оболочек, снижению местного иммунитета. В подавляющем большинстве комнат (90 %) уровень искусственного освещения был ниже нормативных значений, что свидетельствует о недостаточной мощности ламп, используемых в светильниках. Естественное освещение также не соответствовало гигиеническим требованиям в 20 % комнат. Низкие уровни показателей освещения могут приводить к зрительному утомлению, снижению работоспособности и развитию нарушений зрения у студентов. Сочетание неблагоприятных микроклиматических параметров и недостаточное освещение могут оказывать влияние на качество выполняемой работы в условиях жилых комнат общежития по подготовке к занятиям, отражаясь на успеваемости студентов и их здоровье. Выявленные нарушения требуют коррекции исследованных физических факторов с целью соблюдения гигиенических нормативов для предупреждения неблагоприятного влияния их на состояние здоровья студентов.

Литература

1. Корниенко, С. В. Оценка микроклимата жилых помещений на основе натуральных измерений / С. В. Корниенко // Вестн. Волгоград. гос. архитектур.-строит. ун-та. Сер. Строительство и архитектура. — 2013. — № 30. — С. 144–147.
2. Афанасьева, Р. Ф. Медико-биологические аспекты нормирования и оценки микроклимата: итоги и перспективы дальнейших исследований / Р. Ф. Афанасьева // Медицина труда и промышленная экология / Науч.-исслед. ин-т медицины труда им. акад. Н. Ф. Измерова. — 2008. — № 6. — С. 48–52.
3. Абрамова, Н. А. Влияние освещения на здоровье и работоспособность человека / Н. А. Абрамова, Е. Г. Берестова, А. И. Шеметов // Современные проблемы науки и образования: сб. труд. конф. — М., 2015. — С. 44–47.

HYGIENIC EVALUATION OF MICROCLIMATE AND LIGHT ENVIRONMENT OF RESIDENTIAL PREMISES OF THE HOSTEL BASED ON NON-DIMENSIONAL MEASUREMENTS

Kurash I. A.¹, Kravtsov A. V.², Ovcharenko A. I.¹, Sviatoho S. V.¹

¹*Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene", Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of laboratory-instrumental studies of the normalized parameters of the microclimate and the indicators of the light environment of the living rooms of the hostel.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРОТИВОЗАЧАТОЧНОГО СРЕДСТВА «JUNO TAU»

Петрова С. Ю., Ильюкова И. И., Гомолко Т. Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Биологическая безопасность — это отсутствие отрицательного воздействия медицинского изделия на контактирующий с ним организм, поэтому испытаниям на биологическую безопасность должны подвергаться все без исключения медицинские изделия, контактирующие с организмом пациента, одним из этапов которого является оценка субхронической токсичности.

В результате исследований с использованием гармонизированного с международными требованиями метода, установлено, что внутриматочное противозачаточное средство «Juno T Au» не оказывает токсического действия в условиях субхронического эксперимента.

Ключевые слова: субхроническая токсичность, внутриматочное противозачаточное средство, клинические наблюдения, клиническая патология.

Введение. Прогресс в области разработки и применения изделий медицинского назначения, а также внедрение новых материалов в практическое здравоохранение требует внедрения новых методов оценки их гигиенической безопасности. В настоящее время оценка биологической безопасности медицинских изделий проводится по ГОСТ серии ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий».

Исследования для оценки биологического действия медицинского изделия включают в себя проверку физико-химических, санитарно-химических и биологических показателей. Для внутриматочного противозачаточного средства как для медицинского изделия с высокой степенью потенциального риска применения в обязательном порядке предусмотрено определение токсического действия в субхроническом эксперименте [1].

Цель работы — определение наличия неблагоприятного эффекта, возникающего после ежедневного введения в течение 90 сут многократных доз вытяжек из внутриматочного противозачаточного средства «Juno T Au».

Материалы и методы. Материалами исследований являлись экстракты из внутриматочного противозачаточного средства «Juno T Au», которые были приготовлены с использованием неполярного растворителя (физиологического раствора) в отношении 1,2 г материала на 30 мл физиологического раствора, выдержаны в термостате при 37 °С в течение 10 сут (концентрированный экстракт — предположительно обладающий токсическим действием) (1), из которой готовили серию разведений: 1 к 10 — используемый согласно инструкции по применению (1а); 1 к 100 — экстракт, предположительно не обладающий токсическим действием (1б). В качестве методов были использованы ГОСТы серии ISO 10993, части 11 и 12 [2, 3].

В ходе исследований использовали общепринятые в лабораторной практике методы: токсикологические, биохимические, гематологические, патоморфологические. Эксперименты на животных проведены с соблюдением правил биоэтики. Проведена статистическая оценка с учетом биологической значимости. При оценке различий между группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Что касается клинических наблюдений, то следует отметить, что как в контрольной, так и во всех опытных группах (1, 1а, 1б) на всем протяжении эксперимента респираторных изменений (затруднения дыхания, одышки, остановки дыхания, цианоза, учащенного дыхания, выделения из носа) не отмечалось. Со стороны двигательной активности (сонливости, потери равновесия, потери чувствительности, катаlepsии, атаксии, необычного передвижения, прострации, тремора), также конвульсий, анальгезии, слюноотделения, повышенной жесткости шерсти, опрятность шерстного

покрова, изменений со стороны мышечного тонуса, повреждения и раздражения кожных покровов, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта в опытных группах животных по сравнению с контролем не отмечено. Изменения массы тела опытных животных по отношению к контрольной группе также не выявлено (таблица 1).

Таблица 1. — Масса тела белых крыс при внутрибрюшинном введении экстрактов из образца «Juno T Au», Me (25 %, 75 %)

Группы животных	Показатели
	масса тела, г
Контроль	205,0 (190,0; 230,0)
1	210,0 (190,0; 210,0) p = 0,97
1a	205,0 (200,0; 210,0) p = 0,79
1б	210,0 (200,0; 220,0) p = 0,47

Клиническая патология: внутрибрюшинное введение экстрактов из образца «Juno T Au» не привело к изменению содержания форменных элементов и гемоглобина в периферической крови. Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина у опытных животных не отличалось от контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2. — Морфологический состав периферической крови белых крыс при внутрибрюшинном введении экстрактов, Me (25 %; 75 % кватили)

Показатели	Группы животных			
	контроль	1	1a	1б
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,94 (6,79; 7,32)	6,97 (6,47; 7,40) p = 0,57	6,44 (6,18; 6,79) p = 0,06	6,34 (6,24; 7,15) p = 0,06
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,60 (12,50; 16,30)	12,30 (11,80; 13,50) p = 0,08	16,55 (12,80; 20,40) p = 0,06	16,95 (16,02; 18,40) p = 0,06
Гемоглобин, г/л	159,5 (155,0; 164,0)	152,5 (150,0; 158,0) p = 0,06	154,5 (153,0; 157,0) p = 0,12	155,5 (148,0; 160,0) p = 0,29
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	817,5 (715,0; 849,0)	778,5 (760,0; 847,0) p = 1,00	737,5 (628,0; 863,0) p = 0,41	725,0 (704,0; 795,0) p = 0,08
Лимфоциты, %	66,25 (64,50; 70,40)	67,95 (66,40; 71,80) p = 0,34	69,50 (68,00; 73,20) p = 0,06	71,40 (68,30; 71,40) p = 0,06
Моноциты, %	4,65 (4,30; 6,00)	5,00 (4,20; 5,30) p = 0,97	4,85 (4,10; 5,10) p = 0,65	5,10 (4,70; 5,50) p = 0,43
Гранулоциты, %	27,80 (25,80; 31,20)	25,95 (23,40; 28,80) p = 0,50	24,75 (21,80; 24,70) p = 0,06	24,15 (23,10; 26,40) p = 0,06

В ходе эксперимента установлено, что внутрибрюшинное введение экстрактов из образца «Juno T Au» не вызывает изменений со стороны биохимических показателей по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Внутрибрюшинное введение экстрактов из образца «Juno T Au» не привело к изменению показателей функционального состояния почек у подопытных животных в сравнении с контролем (таблица 4).

Таблица 3. — Биохимические показатели крови белых крыс при внутрибрюшинном введении экстрактов из образца «Juno T Au», Me(25%, 75%)

Показатели	Группы животных			
	контроль	1	1a	1б
Глюкоза, ммоль/л	5,35 (5,03; 6,52)	4,88 (4,15; 5,73) p = 0,06	4,58 (4,26; 5,12) p = 0,06	4,89 (4,24; 5,44) p = 0,06
Щелочная фосфатаза, Ед/л	97,70 (96,40; 98,80)	91,30 (84,40; 97,00) p = 0,08	106,85 (98,40; 116,10) p = 0,06	99,90 (97,10; 112,40) p = 0,15
Железо, ммоль/л	114,0 (111,5; 121,3)	118,4 (104,7; 130,6) p = 0,65	100,3 (92,80; 123,80) p = 0,06	96,35 (88,80; 111,10) p = 0,06

Окончание таблицы 3

Показатели	Группы животных			
	контроль	1	1a	1б
Фосфор, ммоль/л	1,35 (1,21; 1,47)	1,22 (1,18; 1,27) p = 0,11	1,22 (1,17; 1,27) p = 0,20	1,17 (1,12; 1,32) p = 0,15
Мочевина, ммоль/л	6,47 (6,20; 6,68)	7,32 (7,24; 7,88) p = 0,06	6,67 (6,32; 7,07) p = 0,26	6,56 (6,28; 6,78) p = 0,45
Триглицериды, ммоль/л	0,11 (0,09; 0,13)	0,13 (0,11; 0,15) p = 0,29	0,18 (0,11; 0,22) p = 0,06	0,12 (0,10; 0,16) p = 0,38
Общий белок, г/л	81,85 (74,40; 93,10)	90,35 (79,10; 100,50) p = 0,23	59,40 (52,30; 70,20) p = 0,06	69,40 (63,40; 78,40) p = 0,15
Креатинин, мкмоль/л	57,16 (52,97; 57,61)	49,38 (48,32; 56,33) p = 0,06	58,32 (56,41; 61,44) p = 0,11	58,81 (57,45; 66,18) p = 0,07
Кальций, ммоль/л	0,62 (0,54; 0,65)	1,26 (0,56; 1,39) p = 0,20	1,21 (1,10; 1,26) p = 0,06	1,21 (0,65; 1,30) p = 0,06
Альбумин, ммоль/л	30,70 (14,20; 36,50)	32,60 (26,60; 39,90) p = 0,31	36,10 (32,00; 38,30) p = 0,13	32,35 (30,00; 37,40) p = 0,36
Билирубин общий, ммоль/л	9,45 (9,20; 10,00)	9,45 (9,30; 9,60) p = 1,00	9,85 (9,60; 9,90) p = 0,17	9,60 (9,40; 9,90) p = 0,57
Холестерин общий, ммоль/л	1,25 (1,00; 1,40)	1,40 (1,00; 1,70) p = 0,55	1 1,50 (0,90; 1,70) p = 0,34	1,55 (0,90; 1,70) p = 0,36
АлАТ, Ед/л	90,65 (86,50; 104,50)	86,50 (64,50; 96,40) p = 0,06	97,15 (95,30; 111,00) p = 0,20	95,30 (90,50; 100,50) p = 0,45
АсАТ, Ед/л	276,7 (231,5; 332,4)	267,5 (241,9; 301,2) p = 0,41	282,8 (220,8; 372,9) p = 0,55	321,7 (220,4; 372,4) p = 0,06
ГГТ, Ед/л	10,10 (9,80; 10,30)	10,70 (10,50; 11,10) p = 0,06	10,90 (10,40; 11,10) p = 0,06	10,20 (10,10; 10,40) p = 0,24

Таблица 4. — Показатели функционального состояния почек белых крыс при внутрибрюшинном введении экстрактов из образца «Junco T Au», Me(25 %, 75 %)

Показатели	Группы животных			
	контроль	1	1a	1б
Диурез, мл/сут	9,45 (7,80; 10,40)	9,6 (8,8; 10,0) p = 0,85	9,1 (8,8; 9,6) p = 0,91	8,6 (5,9; 8,9) p = 0,15
pH, у.е.	6,75 (6,50; 7,00)	7,0 (6,5; 7,0) p = 0,65	6,8 (6,5; 7,5) p = 0,85	6,5 (6,0; 7,0) p = 0,52
Удельный вес, г/л	0,98 (0,94; 1,01)	1,0 (0,9; 1,0) p = 0,94	1,0 (1,0; 1,0) p = 0,50	1,0 (1,0; 1,0) p = 0,55
Общий белок, моль/л	1,35 (0,90; 1,70)	1,3 (0,9; 1,4) p = 0,43	1,3 (1,1; 1,8) p = 0,97	1,4 (1,2; 1,6) p = 0,73
Мочевина, ммоль/л	110,5 (105,0; 120,5)	115,5 (105,0; 120,5) p = 0,71	120,8 (111,0; 124,5) p = 0,17	121,5 (112,0; 125,0) p = 0,06
Креатинин, ммоль/л	3375,0 (3100,0; 3600,0)	3200,0 (3100,0; 3500,0) p = 0,65	3350,0 (3200,0; 3600,0) p = 0,62	3450,0 (3200,0; 3700,0) p = 0,52
Глюкоза, ммоль/л	0,20 (0,18; 0,21)	0,2 (0,2; 0,2) p = 0,50	0,2 (0,2; 0,2) p = 0,38	0,2 (0,2; 0,3) p = 0,10

Патологоанатомические исследования: все животные были подвергнуты полному общему вскрытию, включающему в себя осмотр внешних покровов тела, всех физиологических отверстий, а также черепной коробки, грудной и брюшной полостей и их содержимого. Вскрытие и осмотр внутренних органов проводили сразу после забоя. Определяли, сравнивая с контролем, массу, цвет, степень кровенаполнения органов, наличие кровоизлияний.

Внутрибрюшинное введение экстрактов из образца «Juno T Au» не привело к изменению относительных коэффициентов массы (далее — ОКМ) органов. ОКМ печени, почек, сердца, селезенки, легких и надпочечников не отличались от величин, наблюдаемых в контрольной группе лабораторных животных (таблица 5).

Таблица 5. — Относительные коэффициенты масс внутренних органов белых крыс при внутрибрюшинном введении экстрактов из образца «Juno T Au», Me (25 %, 75 %)

Показатели, кг ⁻³ /кг	Группы животных			
	контроль	1	1a	1б
ОКМ печени	32,92 (30,25; 33,42)	31,78 (31,38; 34,90) p = 0,97	30,16 (29,55; 31,95) p = 0,06	29,99 (29,14; 31,73) p = 0,06
ОКМ почек	6,62 (6,11; 6,80)	6,95 (6,81; 7,05) p = 0,82	6,95 (6,63; 7,20) p = 0,13	6,80 (6,70; 6,92) p = 0,10
ОКМ сердца	3,67 (3,39; 3,68)	3,77 (3,48; 3,84) p = 0,07	3,74 (3,62; 3,90) p = 0,27	3,69 (3,67; 3,80) p = 0,15
ОКМ селезенки	4,74 (4,17; 4,96)	5,82 (4,52; 6,71) p = 0,06	4,95 (4,33; 5,31) p = 0,36	4,56 (4,43; 4,81) p = 0,71
ОКМ надпочечников	0,24 (0,22; 0,25)	0,27 (0,21; 0,28) p = 0,06	0,24 (0,23; 0,25) p = 0,73	0,23 (0,21; 0,24) p = 0,06
ОКМ легких	8,81 (8,65; 9,75)	9,22 (8,68; 10,05) p = 0,50	9,50 (8,63; 10,43) p = 0,76	8,96 (8,70; 9,77) p = 0,94

Макроскопическое исследование: при наружном осмотре крыс контрольной и опытных групп отмечено правильное телосложение, отсутствие выделений из естественных отверстий. Шерсть блестящая, без очагов облысения, видимые слизистые оболочки бледной окраски, блестящие, без внешних видимых изменений, зубы сохранены.

Органы брюшной и грудной полости в пределах нормы, грудная и брюшная полости не содержат выпота. Parietalный и висцеральные листки плевры и брюшины без признаков отека, блестящие, гладкие.

Подчелюстные лимфатические узлы и слюнные железы овальной формы, розового цвета, с гладкой поверхностью, тонкой капсулой, не спаяны между собой и подлежащими тканями, однородной окраски на разрезе.

Щитовидная железа красноватого цвета, обычной величины и формы, умеренно плотной консистенции.

Тимус треугольной формы, беловатого цвета, умеренно плотной консистенции, обычных размеров.

Интима аорты была гладкой, блестящей, беловатого цвета. Диаметр аорты не изменен. Листки перикарда тонкие, прозрачные, гладкие. Величина и форма сердца не имела отклонений. В правом и левом желудочках отмечено незначительное содержание крови темного цвета. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Мышца сердца на разрезе имела однородную вишнево-коричневую окраску, была умеренно плотной.

Просвет трахеи и крупных бронхов не был изменен, имел блестящую, гладкую, бледного цвета слизистую оболочку, легкие воздушные, без уплотнений на ощупь, бледно-розовой окраски.

Слизистая оболочка пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета, желудок обычной величины и формы, заполнен пищевым содержимым. Слизистые оболочки желудка и тонкого кишечника в пределах нормы, бледно-розового цвета, блестящие, гладкие. Складчатость желудка без изменений.

Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящей, гладкой.

Форма и величина печени не изменена. Поверхность печени была гладкой, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Поджелудочная железа имела плоскую форму, бледно-розового цвета, дольчатая, умеренно плотной консистенции.

Селезенка обычной формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции с гладкой поверхностью и тонкой капсулой. На разрезе, на темно-красном фоне органа определяются мелкие сероватого цвета фолликулы.

Величина и форма почек не изменена. Поверхность почек коричневатого цвета, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко отделяется. На разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

Надпочечники были округлой формы, бледно-желтого цвета с гладкой поверхностью, умеренно плотные. На разрезе четко выделялось темно окрашенное мозговое вещество.

Мочевой пузырь был заполнен прозрачной мочой. Слизистая оболочки пузыря гладкая, блестящая, бледной окраски.

Оболочки головного мозга тонкие, прозрачные. Вещество мозга обычной плотности, поверхность мозга гладкая. На фронтальных разрезах мозга отчетливо выделялось серое и белое вещество. Желудочки мозга были обычной величины, без расширений.

Яичники овальные, плотные, гроздевидные, серо-розового цвета, компактные.

Матка двураздельная, плотная, поверхность гладкая, цвет желтовато-розовый. Полость без содержимого. Рога тонкие, длинные.

Принимая во внимание, что при макроскопических исследованиях не отмечено изменений в опытных группах (включая группу, получавшую высокую дозу) гистологическим исследованиям были подвергнуты выборочные органы, а именно: печень, почки и легкие контрольной и опытных групп крыс.

Печень (контрольная и опытные группы), окрашена гематоксилин-эозином. Хорошо различимо дольчатое строение паренхимы печени. Дольки в виде неправильных многоугольников разделены междольковыми перегородками из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Различимы триады, включающие междольковые вены (большой диаметр, в просвете — эритроциты), артерию (небольшой диаметр, толстая стенка) и желчный проток (канал уплощен). В центре долек расположены центральные вены, от которых радиально расходятся заполняющие дольку печеночные балки, состоящие из гепатоцитов. Гепатоциты с четкими контурами, неправильной многоугольной формы.

Гистологических отклонений в строении печени опытных групп не отмечено в сравнении с контрольной группой животных.

Легкое (контрольная и опытные группы), окрашено гематоксилин-эозином. Участок легочной ткани представлен альвеолярным ходом, альвеолярным мешочком, альвеолами и межальвеолярными перегородками. В легких просвет альвеол свободный, межальвеолярные перегородки сохранены. Стенки бронхов чистые.

Гистологических отклонений в строении легких опытных групп в сравнении с контрольной группой животных не отмечено.

Почка (контрольная и опытные группы), окрашенная гематоксилин-эозином, снаружи покрыта фиброзной (волокнистой) капсулой, содержащей жировые клетки. Далее расположено корковое вещество почки, в котором присутствуют почечные тельца, имеющие округлую форму, и извитые канальцы нефронов. Виден сосудистый клубочек, состоящий из кровеносных капилляров; полость капсулы в виде узкой щели вокруг клубочка и наружный листок капсулы, состоящий из плоских клеток. Извитые канальцы имеют вид поперечно перерезанного канальца-трубочки, стенка которого состоит из одного слоя клеток с круглыми крупными ядрами.

Мозговое вещество почки имеет форму пирамид, которое состоит оно из петель Генле и собирающих трубочек и имеет вид продольно перерезанных канальцев-трубочек, идущих в одном направлении. Между канальцами в прослойках соединительной ткани лежат кровеносные сосуды с эритроцитами.

Гистологических отклонений в строении почек опытных групп не отмечено в сравнении с контрольной группой животных.

Заключение. При изучении субхронического токсического действия внутриматочного противозачаточного средства «Juno T Au» респираторных изменений, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, массы тела, двигательной активности, мышечного тонуса, слюноотделения, повреждения и раздражения кожных покровов, а также патологических изменений со стороны биохимического состава крови и мочи, гематологических и патоморфологических показателей в опытных группах по сравнению с контрольной группой животных не отмечено. На основании результатов исследований можно заключить, что внутриматочное противозачаточное средство «Juno T Au» не оказывает токсического эффекта в субхроническом эксперименте.

Литература

1. ГОСТ ISO 10993-1-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 1. Оценка и исследования [Электронный ресурс] / ИПС «Стандарт». — Режим доступа : www.ips3.belgiss.by. — Дата доступа : 21.06.2017.
2. ГОСТ ISO 10993-11-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 11. Исследования общетоксического действия [Электронный ресурс] / ИПС «Стандарт». — Режим доступа : www.ips3.belgiss.by. — Дата доступа : 21.06.2017.
3. ГОСТ ISO 10993-12-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы [Электронный ресурс] / ИПС «Стандарт». — Режим доступа : www.ips3.belgiss.by. — Дата доступа : 21.06.2017.

HYGIENIC EVALUATION OF SUBCHRONIC TOXICITY OF INTRAMUTOUS CONTRAINDICANT “JUNO T AU”

Petrova S. Y., Ilyukova I. I., Gomolko T. N.

Republican unitary enterprise “Scientific practical centre of hygiene”, Minsk, Republic of Belarus

Biological safety is the absence of a negative impact of a medical device on a body that is in contact with it. Therefore, all medical products that contact the patient's body must be subjected to biological safety tests, one of the stages of which is the evaluation of subchronic toxicity.

As a result of conducted studies using a method harmonized with international requirements, it was established that the intrauterine contraceptive “Juno T Au” does not have a toxic effect under the conditions of the subchronic experiment.

Keywords: subchronic toxicity, intrauterine contraceptive, clinical observations, clinical pathology.

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКРАНИРОВАННЫХ БАКТЕРИЦИДНЫХ ОБЛУЧАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ПОМЕЩЕНИЙ

Клебанов Р. Д., Коноплянко В. А., Грузин А. А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Рассмотрены проблемы применения экранированных бактерицидных облучателей для УФ-обеззараживания помещений в организациях здравоохранения. Приведены данные исследования интенсивности отраженного ультрафиолетового потока, дана гигиеническая оценка безопасности облучения при применении экранированных бактерицидных ламп и облучателей.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, экранированные бактерицидные лампы, облучатели, обеззараживание объектов среды.

Введение. Одной из важных задач больничной гигиены является предупреждение инфекционных заболеваний, включая связанные с оказанием медицинской помощи [1, 2]. Среди комплекса методов борьбы с инфекционными заболеваниями значимую роль отводят ультрафиолетовому (далее — УФ) обеззараживанию воздуха и поверхностей в помещениях организаций здравоохранения (далее — ОЗО). Бактерицидное действие УФ-излучения наиболее выражено в интервале волн 205–315 нм, при этом процент пораженных микроорганизмов не всегда строго пропорционален дозе облучения и носит экспоненциальный характер [3, 4].

Бактерицидные облучатели (далее — БО) для УФ-обеззараживания применяются в процедурных, лабораторных, диагностических и других подразделениях, операционных и реанимационных отделениях, больничных палатах, врачебных кабинетах и иных помещениях ОЗО клинического и амбулаторно-поликлинического профиля. Однако в литературе недостаточно отражены вопросы безопасности и эффективности применения БО, отсутствуют данные об интенсивности УФ-потока при разных режимах обеззараживания при их использовании, в т. ч. экранированных. Не в полной мере представлены методы применения БО с учетом дозы и экспозиции УФ-потока, характеристик обрабатываемых помещений. Практически не представлены данные об оценке риска и опасности бактерицидного потока для пациентов и обслуживающего персонала ОЗО, учете эритемных поражений кожи и кожных покровов, воспалений слизистых оболочек глаз, учитывая возможность УФ-переоблучения [4, 5]. Сказанное в наибольшей степени касается безопасности персонала и пациентов ОЗО при применении сравнительно недавно разработанных экранированных бактерицидных ламп (далее — БЛ) и облучателей.

Цель работы — гигиеническая оценка интенсивности отраженного УФ-излучения бактерицидного диапазона при обеззараживании воздуха и поверхностей экранированными облучателями в помещениях организаций здравоохранения.

Материалы и методы. Проведены гигиенические исследования плотности УФ-потока в помещениях ОЗО. Объектом исследования явились показатели интенсивности отраженного УФ-потока в облучаемой зоне при работе экранированных облучателей на высоте 1,5 м от уровня пола и разных расстояниях от источника излучения — БЛ. Выполнены инструментальные измерения УФ-потока в различных кабинетах и иных помещениях ОЗО клинического и амбулаторно-поликлинического профиля (всего 39 измерений интенсивности отраженного потока) — от поверхностей стен (в основном белая кафельная плитка) и потолка (окрашены белой водоэмульсионной или масляной краской). Измерения проведены с соблюдением необходимых мер безопасности и применением средств индивидуальной защиты кожи, кожных покровов и органа зрения (очки с боковой защитой, головной убор, лицевая маска, халат).

Результаты и их обсуждение. В целях обеззараживания воздушной среды и поверхностей в помещениях ОЗО применяются различные виды бактерицидного оборудования. Открытые облучатели пред-

назначены для облучения воздушной среды и поверхностей в помещениях прямым бактерицидным потоком и применяются только в отсутствие людей — обслуживающего персонала, пациентов ОЗО. Облучатели закрытого типа (рециркуляторы) применяют для обеззараживания воздуха путем его прохождения через закрытую камеру, внутренний объем которой облучается установленными внутри БЛ, а обмен воздуха в БО обеспечивается с помощью вентилятора; они могут применяться как в отсутствие, так и присутствии людей.

Наиболее широко в ОЗО используются экранированные и комбинированные БО. В устанавливаемых на рекомендуемой высоте (2,2–2,5 м) БО с помощью фиксированного либо регулируемого экрана зона облучения формируется за счет направленного в верхнюю зону помещения УФ-потока и в виде отраженного, рассеянного потока от поверхностей потолка, стен, оборудования, мебели и иное. Комбинированные облучатели оборудованы двумя включаемыми отдельно БЛ — открытой лампой для облучения прямым потоком и (или) экранированной БЛ для облучения верхней зоны помещения отраженным УФ-потоком. Это позволяет использовать бактерицидный поток для прямого (в отсутствие людей) или отраженного (в присутствии людей) облучения помещения. Отметим, что многие из применяемых в ОЗО комбинированных облучателей оборудованы одним включателем, и тогда одновременно работают и открытая, и экранированная лампы. Такое их применение, по нашему мнению, не является рациональным: преимущество комбинированных БО в том, что в отсутствие людей в помещении могут работать открытая или обе лампы, а в присутствии или при кратковременном присутствии людей — включается только вторая (экранированная лампа). Экранированные БО оборудованы одной БЛ и предназначены для облучения только верхней зоны помещения за счет подвижного или стационарно укрепленного отражателя (экрана); производители экранированных БО рекомендуют их для обеззараживания помещений в присутствии людей.

Выполнена гигиеническая оценка параметров интенсивности УФ-потока, отраженного от стен, потолка, различных поверхностей и оборудования в разных точках облучаемой зоны помещений ОЗО при работе экранированных БО и комбинированных облучателей с экранированными БЛ. Отметим, что в помещениях ОЗО, в т. ч. во многих больничных палатах, как правило, есть возможность провести УФ-облучение прямым потоком от открытых БО, предварительно освободив помещение от людей на время обеззараживания. Однако возникают проблемы при применении открытых облучателей в помещениях ОЗО, которые даже на короткое время освободить от пациентов сложно или даже невозможно (палаты реанимации, интенсивной терапии, для пациентов с инфекционными заболеваниями и др.). Именно в таких случаях рекомендуют применение кроме облучателей закрытого типа экранированных облучателей, УФ-поток от которых направлен только в верхнюю зону. Такое конструкторское решение, по мнению производителей экранированных облучателей, позволяет применять их без ограничений в присутствии персонала и пациентов. В этой связи выполненные впервые исследования интенсивности отраженного УФ-потока в нижней зоне помещений при работе экранированных облучателей, оценка полученных данных и вопросов безопасности персонала и пациентов ОЗО представляют несомненный интерес.

При применении экранированных БО формируется отраженный УФ-поток от стен, поверхностей оборудования и мебели, потолка. При анализе полученных данных интенсивности УФ-потока в точках облучаемой зоны в функциональных помещениях ОЗО при работе экранированных БЛ обращают внимание повышенные по сравнению с установленным гигиеническим нормативом, равным $0,001 \text{ Вт/м}^2$, уровни плотности УФ-потока от облучателей с экранированными лампами. При оценке вопросов безопасности обслуживающего персонала и пациентов ОЗО, находящихся в зоне влияния отраженного потока УФ-облучения, очевидно, что установленные повышенные уровни УФ-потока от экранированных БЛ при несоблюдении правил и требований гигиены и охраны труда могут вызывать нарушения состояния здоровья со стороны органа зрения и кожных покровов.

Данные выполненных впервые измерений отраженного потока от экранированных облучателей представляют интерес, при этом плотность отраженного от поверхностей стен, потолка, оборудования УФ-потока в помещениях составляла в среднем около $0,0039 \text{ Вт/м}^2$, превышая величину гигиенического норматива; величины плотности УФ-потока были выше гигиенических норм в 4–10 раз в 40 % измерений. Установлено, что при стабильных величинах установленной предварительно интенсивности прямого УФ-потока от открытых БЛ, составляющих в среднем $0,96 \text{ Вт/м}^2$ (по результатам измерений 39 БО), плотность отраженного УФ-потока от поверхностей различалась от 0 до $0,013 \text{ Вт/м}^2$. По нашему мнению, это объясняется разными габаритами помещений (высота, площадь), свойствами, структурой, состоянием отражающих поверхностей обследованных помещений.

С учетом приведенных различий в уровнях интенсивности УФ-излучения, целесообразно оценку безопасности БО, в т. ч. при их гигиенической регламентации, проводить в реальных условиях эксплуатации — при их установке и вводе в действие в конкретных помещениях организаций здравоохранения. Уточнение причин повышенных уровней УФ-излучения от экранированных БЛ требует, ве-

роятно, дополнительного изучения. Так, следует учитывать коэффициенты отражения облучаемых поверхностей, угол падения УФ-потока с учетом расположения БО, высоту подвеса облучателей, объем и площадь помещений, технические характеристики применяемых БО (мощность лампы, расположение экрана-шторки в облучателе и возможность его регулировки для изменения направления потока и др.). Но уже на основании исследований очевидно, что при оценке безопасности экранированных БО или комбинированных БО с экранированной БЛ и регулируемым или нерегулируемым экраном решение о возможности использования таких облучателей в присутствии людей, в первую очередь, пациентов ОЗО, может быть получено только на основании измерений формируемого отраженного потока в реальных условиях эксплуатации данного облучателя, в конкретном помещении (больничная палата, кабинет и иное), где планируется установка и применение бактерицидных облучателей такого типа для обеззараживания воздушной среды. Результаты исследования свидетельствуют также о необходимости организации контроля интенсивности бактерицидного УФ-потока от уже эксплуатируемых в ОЗО экранированных бактерицидных облучателей при применении их в присутствии персонала или пациентов в помещениях.

Заключение. Проведены гигиенические исследования плотности потока бактерицидного ультрафиолетового облучения при обеззараживании воздуха и поверхностей в помещениях ОЗО с применением экранированных бактерицидных ламп и облучателей. Установлено, что формирующиеся в нижней зоне помещений организаций здравоохранения уровни УФ-излучения бактерицидного спектра превышают величину гигиенического норматива в 4–10 раз. Различия в уровнях интенсивности отраженного УФ-потока в разных помещениях свидетельствуют о необходимости обязательного предварительного контроля поверхностной плотности УФ-излучения при применении в целях обеззараживания воздуха и поверхностей комбинированных облучателей с экранированными лампами и экранированных облучателей. Гигиеническую оценку новых бактерицидных облучателей, оборудованных экранированными бактерицидными лампами, целесообразно проводить в конкретных условиях их реальной эксплуатации в помещениях организаций здравоохранения.

Литература

1. Проблема внутрибольничных инфекций в Республике Беларусь : основные направления и перспективы борьбы и профилактики / Е. И. Гудкова [и др.] / Белорус. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 49–54.
2. Шестопапов, Н. В. Перспективные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Н. В. Шестопапов, В. Г. Акимкин // Дезинфекция и стерилизация. — 2015. — № 9 (139). — С. 34–37.
3. Шандала, М. Г. Гигиенические вопросы профилактического применения бактерицидного излучения / М. Г. Шандала // Гигиена и санитария. — 1998. — № 4. — С. 40–42.
4. Сисин, Е. И. Технологии обеззараживания воздуха в медицинских учреждениях / Е. И. Сисин // Санэпид-контроль. Охрана труда. — 2016. — № 2. — С. 2–14.
5. Кхан, Т. Оценка опасности ультрафиолетового излучения для здоровья: основные принципы, методы измерения и оборудования / Т. Кхан, А. Гугт-Хелмингер // Светотехника. — 1999. — № 1. — С. 12–15.

HYGIENIC ISSUES OF THE USE OF SCREENED BACTERICIDE IRRITERS FOR DISINFECTION OF PREMISES

Klebanov R. D., Konoplyanko V. A., Hruzin A. A.

Republican unitary enterprise “Scientific practical centre of hygiene”, Minsk, Republic of Belarus

The problems of using screened bactericidal irradiators for ultraviolet disinfection of premises in health care organizations have been considered. The data of investigation of the intensity of the reflected ultraviolet flow is given, the hygienic assessment of the safety of irradiation is given when using screened bactericidal lamps and irradiators.

Keyword: ultraviolet irradiation, screened bactericidal lamps, irradiators, disinfection of environmental objects.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ СТРОИТЕЛЬНОЙ ОТРАСЛИ ПО ДАННЫМ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ

Гиндюк А. В., Иванович Е. А.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен гигиенический анализ материалов заключительных актов периодических медицинских осмотров работников, занятых во вредных условиях труда на ОАО «Стройтрест № 35», за 2008–2016 гг. По изученным показателям оценен уровень и качество данных мероприятий.

Ключевые слова: условия труда, состояние здоровья, периодические медицинские осмотры.

Введение. Важнейшим индикатором здоровья общества является состояние здоровья его работников, которое определяет качество трудовых ресурсов, демографическую ситуацию в стране, производительность труда, в конечном итоге — величину национального внутреннего валового продукта [1]. В этой связи здоровье и безопасность на рабочем месте являются важнейшими вопросами любого государства и общества [2, 3].

Цель работы — гигиенический анализ уровня и качества проведения периодических медицинских осмотров работников, занятых во вредных условиях труда, строительного предприятия с 2008 по 2016 гг.

Материалы и методы. Проведены исследования состояния здоровья работников строительного управления № 211 ОАО «Стройтрест № 35», в штате которого состоят изолировщики на термоизоляции, работающие в контакте с минеральными аэрозолями волокнистой структуры. Проведен анализ заключительных актов периодических медицинских осмотров с 2008 по 2016 гг., при этом направление работников на периодические медосмотры с 2008 по 2015 гг. происходило с периодичностью раз в два года. Медицинские осмотры работников ОАО «Стройтрест № 35» за исследуемый период проводились на базе УЗ «13-я городская поликлиника» и УЗ «34-я центральная районная клиническая поликлиника» г. Минска.

Результаты и их обсуждение. С 2008 по 2016 гг. на периодические медицинские осмотры направлено 525 работников СУ 211, из них 124 женщины, процент охвата — 97,9 %, при этом максимальных охват медосмотрами наблюдался в 2008 и 2010 гг., а минимальный — в 2012 г. (94,3 %). За весь исследуемый период в ходе периодических медосмотров не выявлено ни одного профзаболевания или подозрения на него. При этом в последние годы число работников, нуждающихся в дообследовании, возросло с 0 % в 2008 г. до 18,2 % в 2016 г. (таблица 1), что может быть связано как с изменением организации здравоохранения, на базе которого проводятся медицинские осмотры, так и новыми подходами в законодательстве.

Таблица 1. — Охват периодическими медосмотрами и количество впервые выявленных общих заболеваний в СУ № 211 ОАО «Стройтрест № 35» за 2008–2016 гг.

Год	Количество лиц, подлежащих осмотру	Количество женщин, подлежащих осмотру	% охвата	Выявлено с подозрением на профзаболевание	Впервые выявлено общих заболеваний у работников		Нуждаются в дообследовании	
					абс. число	%	абс. число	%
2008	24	3	100	—	11	45,8	—	—
2010	47	16	100	—	9	19,1	—	—
2012	70	21	94,3	—	27	38,6	—	—
2015	164	36	98,7	—	26	15,9	10	6,1
2016	220	48	97,7	—	30	13,6	40	18,2
Всего	525	124	97,9	—	103	19,6	50	9,5

Не смотря на то, что среди 19,6 % обследованных за весь период, впервые были выявлены общие заболевания, а в отдельные годы это значение достигло практически половины обследованных (45,8 % в 2008 г.), ни один из обследованных за весь девятилетний период не подлежал лечебно-оздоровительным мероприятиям и только 0,2 % (1 человек) взят на диспансерный учет (таблица 2).

При этом необходимо отметить, что проведение лечебно-оздоровительных мероприятий, таких как направление на санаторно-курортное лечение, назначение диетпитания, диспансерное наблюдение работников с впервые выявленными заболеваниями крайне важно для сохранения трудового потенциала, т. к. позволяет предотвратить переход заболеваний в хроническую форму, избежать осложнений и стойкой утраты трудоспособности работающими.

Впервые выявленная среди работников патология стала причиной перевода на работу, не связанную с профессиональными вредностями, для 5,3 % обследованных, что в абсолютном выражении составило 28 человек.

Таблица 2. — Результаты периодических медосмотров в СУ № 211 ОАО «Стройтрест № 35» за 2008–2016 гг.

Год	Количество лиц, подлежащих осмотру	Подлежат лечебно-оздоровительным мероприятиям		Взято на диспансерный учет		Рациональное трудоустройство	
		абсолютное число	%	абс. число	%	абс. число	%
2008	24	–	–	–	–	5	20,8
2010	47	–	–	1	2,1	7	14,9
2012	70	–	–	–	–	14	20,0
2015	164	–	–	–	–	1	0,6
2016	220	–	–	–	–	1	0,5
Всего	525	–	–	1	0,2	28	5,3

Воздействие физических факторов производственной среды стало профпоказанием к прохождению периодического медосмотра для значительного количества работников СУ № 211. Так около 70 % работников работали в условиях воздействия производственного шума и от 4 до 33,3 % в условиях производственной вибрации.

Наибольшее количество лиц с профпоказаниями к проведению медосмотров работали в контакте с силикатсодержащей пылью — 41,1 %, подвергались воздействию абразивных аэрозолей — 9,7 %, пыли цемента — 7,7 %, на остальные химические вещества (сварочные аэрозоли, смесь углеводородов, минеральная пыль, марганец и его соединения) пришлось около 1 % профпоказаний.

Работа строительных специальностей часто связана со значительной тяжестью трудового процесса. Так, 88,6 % работников, прошедших медицинский осмотр, совершают значительное количество наклонов корпуса за рабочую смену, превышающее допустимое значение, 83 % — работают в неудобной или фиксированной рабочей позе, 65,9 % — выполняют работы, связанные со статической нагрузкой, а 52,6 % — работы, связанные со стереотипными рабочими движениями. Напряженность трудового процесса работников СУ № 211 связана в основном с работой на высоте (96,8 % профпоказаний).

Анализ структуры впервые выявленных за исследуемый период общих заболеваний в ходе проведенных медосмотров показал, что первое место занимают болезни системы кровообращения (39 %), среди которых наиболее часто регистрируется артериальная гипертензия различной степени тяжести. Далее следуют болезни глаза и его придаточного аппарата — 25 %, у 13 % работников выявлены болезни уха и сосцевидного отростка, 11 % случаев пришлось на аномальные показатели кровяного давления при отсутствии окончательного диагноза, 4 % составили болезни эндокринной системы, среди которых наиболее часто диагностирован сахарный диабет. Остальные нозологические формы — болезни нервной системы, органов дыхания, травмы и отравления, психические расстройства, болезни кроветворных органов и вовлекающие иммунный механизм, болезни мочеполовой системы — составили менее чем по 2 % от общего количества выявленной патологии.

За изучаемый период 28 человек из всех обследованных не получили допуск к работе на прежнем месте и нуждались в рациональном трудоустройстве. Из них у 41 % выявлены болезни системы кровообращения, 29 % переведены на работу, не связанную с влиянием неблагоприятных факторов, по причине выявления болезней глаза и его придаточного аппарата, 21 % — болезней уха и сосцевидного отростка, 6 % составили болезни крови и кроветворных органов, болезни вовлекающие иммунный механизм, в частности аллергические реакции. У 3 % работников впервые выявлены заболевания эндокринной системы.

Закключение. На основании проведенной работы по изучению состояния здоровья работников СУ № 211 ОАО «Стройтрест № 35» можно сформулировать следующие выводы:

1. Процент охвата периодическими медосмотрами работников за 2008–2016 гг. составил 97,9 %.
2. За весь исследуемый период не выявлено ни одного профзаболевания или подозрения на него.
3. Среди 19,6 % обследованных за весь период впервые были выявлены общие заболевания, однако ни один из обследованных за весь девятилетний период не подлежал лечебно-оздоровительным мероприятиям и только 0,2 % взято на диспансерный учет.
4. Впервые выявленная среди работников патология стала причиной перевода на работу, не связанную с профессиональными вредностями, для 5,3 % обследованных.
5. Выявленные аспекты свидетельствуют о том, что правильное формирование списков контингентов, подлежащих профосмотрам, в конечном итоге отражается на их качестве и, как следствие, на здоровье работников.

Литература

1. Профессиональное здоровье работников машиностроительной отрасли / А. В. Гиндюк [и др.] // Республиканская науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию мед.-профилакт. факультета : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. В. Сикорский [и др.]. — Минск : БГМУ, 2015. — С. 78–81.
2. Измеров, Н. Ф. Вопросы профессиональной заболеваемости: ретроспектива и современность / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко // Профессия и здоровье : материалы XI Всерос. конгр., Москва, 27–29 нояб. 2012 г. — М.: ФГБУ «НИИ МТ» РАМН, 2012. — С. 29–40.
3. Измеров, Н. Ф. Условия труда и состояние здоровья работающего населения в России / Н. Ф. Измеров, И. Тихонова // Профессия и здоровье : материалы XI Всерос. конгр., Москва, 27–29 нояб. 2012 г. — М.: ФГБУ «НИИ МТ» РАМН, 2012. — С. 198–200.

THE STUDY OF THE WORKER'S HEALTH STATUS AT THE CONSTRUCTION INDUSTRY ACCORDING TO PERIODIC MEDICAL EXAMINATIONS

Hindziuk A. V., Ivanovich E. A.

Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The hygienic analysis of the materials of the final acts of periodic medical examination employees engaged in hazardous working conditions at "Stroytrest № 35" from the period at 2008 to 2016 have been carried out. The level and quality of these events have been estimated according to the studied indicators.

Keywords: working conditions, health condition, of periodic medical examination.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ И ИХ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Борисевич С. Н.¹, Григорьев И. М.², Грищенко Л. Н.¹, Богдан А. Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведена оценка клинико-лабораторных данных 111 пациентов, госпитализированных с диагнозом «острое отравление ядовитыми грибами» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии (далее — Центр) УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в 2016 г. Среди обследованных нами пациентов преобладали женщины в возрасте до 50 лет, поступившие в состоянии средней тяжести, чаще с токсической гастроэнтеропатией, гепато- и нефропатией.

Предложенная методика обнаружения аматоксина в плодовом теле гриба при воздействии на него 1%-м серноокислым раствором ванилина может быть использована для экспресс-диагностики отравлений бледной поганкой.

Ключевые слова: отравление грибами, клиническое течение, лабораторная диагностика.

Введение. В Европе ежегодно регистрируется около 10000 отравлений грибами, летальность составляет от 1 до 8 % [1]. В учреждениях здравоохранения Беларуси (по данным ведомственной отчетности) в 2010 г. оказана медицинская помощь 629 пациентам с диагнозом «острое отравление грибами», в 2012 г. — 418, в 2014 г. — 267 и в 2015 г. — 181, т. е. число обращений с такими отравлениями сократилось за указанный период более чем втрое. Летальность в среднем снизилась в 1,5 раза [2], что свидетельствует об эффективной санитарно-просветительной работе соответствующих структур Минздрава Республики Беларусь среди населения и специализированной лечебной помощи, в т. ч. развитии трансплантологии в нашей стране.

Различные токсины (наиболее опасны термостойкие) ядовитых грибов оказывают избирательное действие на отдельные органы и системы: бледная поганка (фаллоидин и аманилин) вызывает гепато- и нефротоксическое действие, мухоморы (мускарин и микоатропин) — нейротоксическое (холинолитическое), псилоцибиновые грибы (псилоцин, псилоцибин, баоцибин) — наркотическое (галлюцинаторное), строчки и сморчки (гельвеловая кислота) — гематотоксическое (гемолитическое), нейротоксическое (судорожное), нефро- и гепатотоксическое действие. Отравления грибами обычно бывают случайными (пострадавшие уверены, что употребляли съедобные грибы) и часто носят семейный характер. Симптомы отравления грибами развиваются в диапазоне от 30 мин до 24 ч.

Более 90 % случаев смертельных отравлений грибами в нашей стране обусловлены употреблением бледной поганки. Токсины бледной поганки являются циклическими октапептидами, содержащими индольное кольцо; они не разрушаются при термической обработке и сохраняются в течение нескольких лет. Летальная доза α -аманитина составляет 0,1 мг/кг.

Действие аматоксинов обусловлено угнетением эукариотической ядерной РНК-полимеразы-2, ответственной за образование мРНК. В результате блокируется синтез белка и происходит отсроченная гибель клетки. Основной мишенью являются клетки печени, проксимальных отделов почечных канальцев и желудочно-кишечного эпителия. Тяжесть отравлений бледной поганкой определяют особенности токсикокинетики. Большое количество всосавшегося яда экскретируется с желчью с последующим включением в энтерогепатическую циркуляцию, продолжающуюся до 48 ч. В результате повторного поступления аматоксинов в печень через систему портального кровообращения усиливается и удлиняется их гепатотоксический эффект. Отравления бледной поганкой делятся на периоды: латентный (бессимптомный), желудочно-кишечный в форме острого гастроэнтерита, период мнимого благополучия и в отдельных случаях присутствует период висцеральных поражений в виде токсического гепатита, быстро переходящего в острый некроз печени, и ДВС-синдрома. Эффект токсинов пропорционален интенсивности обменных процессов, поэтому дети отличаются крайне низкой выносливостью к таким отравлениям.

Лечение пациентов с острым отравлением грибами остается сложной проблемой токсикологии и является разделом международной программы ВОЗ «Химическая безопасность» [3]. По данным литературы, в стационарах летальность при отравлении бледной поганкой составляет до 20 % у взрослых и до 50 % у детей. Смерть наступает в результате токсического гепатита и острой сердечной недостаточности [4].

Латентный период свыше 6 ч (чаще 8–24 ч) составляет характерную особенность отравления бледной поганкой. Поражение печени диагностируется по увеличению ее размеров и биохимическим показателям крови: высокий уровень билирубина, высокая активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Прогноз особенно плохой, если протромбиновый индекс менее 15 %, имеются геморрагические проявления и гипогликемия.

Важнейшим элементом современной диагностики острых отравлений грибами является определение токсинов в биосредах пострадавшего и плодовых телах грибов.

Аматоксины выводятся из организма преимущественно через почки, их обнаружение в моче возможно через 17–28 ч после поступления в организм, что исключает данный способ из методов экспресс-диагностики.

Для химико-токсикологического исследования плодового тела гриба применяют метод ТСХ после экстракции 96 % спиртом и качественную реакцию с коричневым альдегидом в среде HCl: аматоксин дает фиолетовое окрашивание [5]. Эти методы применимы и для предварительного определения токсина в крови после многопроцедурной пробоподготовки.

Основным подтверждающим и наиболее информативным методом анализа крови является ВЭЖХ, также требующий сложной пробоподготовки (осаждение белков крови ацетонитрилом, центрифугирование, удаление из образца посторонних компонентов посредством метилхлорида, твердофазную экстракцию аматоксинов на патроне Bond Elute, ступенчатое их элюирование и концентрирование элюата) и наличия стандартного вещества.

Количественный анализ экстрактов, содержащих токсины бледной поганки, выполняется на жидкостном хроматографе, включающем двойной насос и спектрофотометрический детектор с диодной матрицей. Разделение компонентов экстракта проводится с помощью обращено-фазовой ион-парной хроматографии на колонке Nucleosil C-18 (250×4,6 мм). Спектрофотометрическое детектирование осуществляется при длине волны 303 нм в условиях контроля гомогенности хроматографических сигналов и сканирования в диапазоне от 190 до 350 нм. Пределы обнаружения α -аманитина при этом составляют 20 нг/мл в грибном экстракте и 2 нг/мл в плазме крови [6].

Отечественные химико-токсикологические и судебно-химические лаборатории по причине сложности такие исследования не проводят [7].

Цель работы — изучение особенностей клинического течения и возможности химических методов диагностики острых отравлений грибами.

Материалы и методы. Проведена оценка клинико-лабораторных данных пациентов, госпитализированных с диагнозом «острое отравление ядовитыми грибами» в Центр УЗ «ГК БСМП» г. Минска в 2016 г. Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст старше 15 лет, а также анамнестически установленный факт связи острой химической травмы с употреблением грибов.

В химико-токсикологической части работы определялся экспрессный метод выявления аматоксинов в плодовом теле гриба бледная поганка.

Результаты и их обсуждение. Ежегодно в Центр обращаются до 200 пациентов с различными жалобами на самочувствие после употребления в пищу грибов (рисунок).

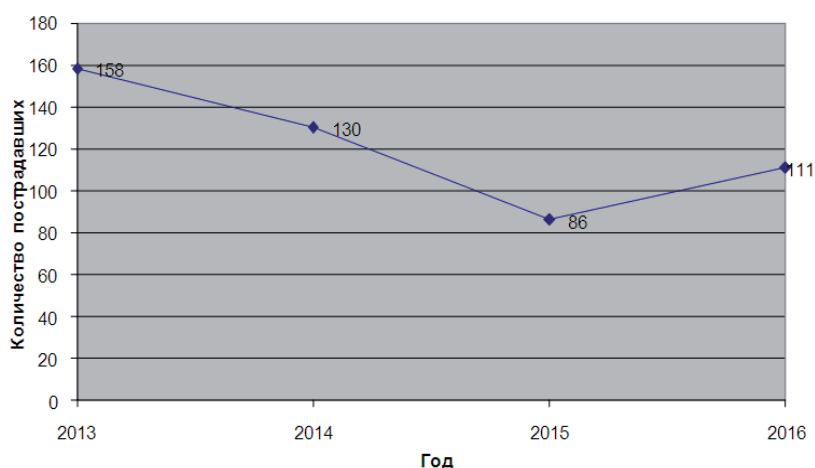


Рисунок — Число пациентов с острым отравлением грибами, пролеченных в Центре в 2013–2016 гг.

Нами обследовано 111 пациентов в возрасте от 15 до 88 лет, поступивших с предварительным диагнозом «острое отравление ядовитыми грибами» в 2016 г. Во всех эпизодах отравления грибными токсинами являлись случайными, что не дало возможности установить конкретный вид грибов, вызвавших отравление.

Распределение пациентов по гендерному и возрастному признакам приведено в таблице 1.

Таблица 1. — Распределение пациентов по половозрастному признаку, %

Пол/Возраст	До 19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	Старше 60 лет	Всего
Женщины	7,2	12,6	7,2	7,2	9,0	19,8	63
Мужчины	1,8	2,7	7,2	9,0	10,0	6,3	37

Среди пострадавших преобладали лица женского пола (63 %) в возрасте до 50 лет (55 %).

По результатам анализа тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар установлено, что в удовлетворительном состоянии поступили 11,5 % пациентов, в состоянии средней тяжести — 88,5 %. Наиболее частым комплексом симптомов явилась токсическая гастроэнтеропатия (84,6 % пациентов), при этом у 68,4 % из них присутствовал болевой синдром, у 80,6 % — диспептический, у 35,7 % — диарейный.

Ввиду неспецифичности клинической картины грибной интоксикации решающее значение в ее диагностике имеют результаты лабораторного исследования.

Биологическим материалом для лабораторных исследований явились кровь и моча пациентов. Лабораторные признаки токсической гепатопатии найдены у 23,3 % пациентов: у 22,7 % отмечалось превышение общего билирубина в 1,2–2,5 раза, у 20,2 % — превышение уровня трансаминаз в 1,5–3 раза. У 42,7 % пациентов отмечались признаки токсической нефропатии, при этом в 9,5 % случаев наблюдалось повышение уровня мочевины в 1,2–1,6 раза, а в 22,5 % — повышение содержания креатинина в 1,05–1,2 раза.

Химико-токсикологические исследования проводились на наличие алкоголя в крови и моче (газохроматографическим методом) и обнаружение свободного гемоглобина (фотоэлектроколориметрическим методом) для исключения гемолиза при отравлении бледной поганкой. Исследования на наличие грибных токсинов в биожидкостях не производились.

Для лечения отравлений грибами использовались следующие методы: усиление естественных процессов детоксикации, неспецифическая антидотная терапия (ацетилцистеин, бензилпенициллина натриевая соль, силибинин), симптоматическая терапия, регуляция КОС, электролитного баланса, белкового состава крови; коррекция гемостаза и нарушений микроциркуляции; коррекция токсической гепатопатии, токсической нефропатии, психоневрологических расстройств (энцефалопатии). В период острого гастроэнтерита при наличии гиперферментемии в комплексную терапию незамедлительно включали эфферентные методы детоксикации.

В токсикогенной стадии в ранние сроки использовали методы искусственной детоксикации, такие как гемо- и плазмасорбция. В соматогенной фазе при развитии ОППН в лечении применяли гемодиализ, гемосорбцию и плазмоферез.

Все рассмотренные случаи интоксикаций токсинами грибного происхождения имели благоприятный исход, в 71 % случаев со сроком госпитализации до 2-х сут; 12 % случаев протекали с осложнениями и имели срок госпитализации от 6 до 12 сут. (таблица 2).

Таблица 2. — Сроки госпитализации пациентов с острым отравлением грибами

Срок госпитализации, сут	1	2	3	4	6	8	9	10	12	Итого
Доля пациентов, %	43	27,9	15,5		1,7	3,4	1,7	1,7	3,4	100 %

Предварительный диагноз подтвердился во всех случаях, в заключительном диагнозе были приведены формулировки согласно МКБ-10: Т62 «Токсическое действие ядовитых веществ, содержащихся в съеденных грибах» или Х49 «Случайное отравление и воздействие ядовитыми веществами ядовитых продуктов питания и растений».

Химико-токсикологическая лабораторная диагностика отравлений грибами разработана и используется отечественными лабораториями недостаточно из-за отсутствия современной аппаратуры и диагностикумов для верификации диагноза.

Согласно литературной методике [6] мы воспроизвели реакцию аматоксинов плодового тела бледной поганки с коричневым альдегидом, содержащимся в газетной бумаге, и выяснили, что синее окрашивание в этой реакции развивается только через 20–30 мин и полностью исчезает через 48 ч. Данную цветную реакцию можно успешно использовать для исследования плодового тела гриба в химико-токсикологических и судебно-химических лабораториях, но она не подходит для методов экспресс-диагностики из-за длительного периода развития окрашивания.

Нами были апробированы для исследования непосредственно плодового тела бледной поганки ряд реакций, описанных в литературе, для обнаружения аматоксинов в его спиртовом экстракте. Применена следующая методика: кусочек гриба помещают в выпарительную чашку и добавляют несколько капель 1 %го раствора одного из альдегидов (салицилового, п-диметиламинобензальдегида, ванилина) в концентрированной серной кислоте. Токсины бледной поганки дают следующие окрашивания: с салициловым альдегидом — темно-красное, развивающееся во времени, с п-диметиламинобензальдегидом — оранжево-коричневое, развивающееся во времени, с ванилином — мгновенно развивающееся яркое оранжево-коричневое окрашивание. Параллельно был поставлен контрольный опыт с концентрированной H₂SO₄, не давший подобных эффектов. Ввиду быстрого развития яркого окрашивания реакция с ванилином может быть предложена для экспресс-диагностики отравления бледной поганкой.

Поиск экспрессных и доступных методов химико-токсикологического определения токсинов бледной поганки в биожидкостях человека является актуальным.

Заключение. В настоящее время в Республике Беларусь сложилась тенденция снижения числа острых интоксикаций грибами, что свидетельствует об эффективной санитарно-просветительной работе.

Среди обследованных нами пациентов с острым отравлением грибами, пролеченных в Республиканском токсикологическом центре в 2016 г., преобладали женщины в возрасте до 50 лет, поступившие в состоянии средней тяжести, чаще с токсической гастроэнтеропатией, гепатопатией (превышение общего билирубина и уровня трансаминаз) и нефропатией (повышение уровня мочевины и содержания креатинина).

Предложенная нами методика обнаружения аматоксина в плодовом теле гриба при действии на него 1%-м сернокислым раствором ванилина с моментальным развитием оранжево-коричневого окрашивания может быть использована в качестве экспресс-пробы и с большой вероятностью применима и для определения грибных токсинов в биожидкостях пациентов.

Литература

1. Судебно-медицинская диагностика отравления ядовитыми грибами : учеб.-метод. пособие / А. Н. Петров [и др.]. — СПб. : Изд-во СПХФА, 2002. — 51 с.
2. Лабораторная диагностика отравлений грибами / С. Н. Борисевич [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. Приложение. 2016. Материалы VIII Съезда врачей клиничко-лабораторной службы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 10–11 нояб. 2016 г. — Минск, 2016. — С. 57–58.
3. Соколов, Ю. А. Особенности клинической картины острых экзогенных интоксикаций токсинами грибного происхождения при благоприятном исходе / Ю. А. Соколов, О. В. Мальцевич, И. В. Гуца // Мед. журн. — 2014. — № 2. — С. 111–114.
4. Предко, Н. М. Отравления ядовитыми грибами, клиника, дифференциальная диагностика, принципы лечения: методические рекомендации / Н. М. Предко, И. М. Григорьев, В. В. Постникова. — Минск, 2008. — 29с.
5. Фартушный, А. Ф. Химико-токсикологические исследования при отравлениях грибами / А. Ф. Фартушный, А. П. Сухин, Е. А. Фартушная // Суд.-мед. экспертиза. — 2000. — Т. 43, № 2. — С. 111–114.

6. Современные проблемы химико-токсикологического анализа отравлений грибами / Е. М. Саломатин [и др.] // Современные проблемы химико-токсикологического анализа наркотических средств : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 23–24 сен. 1999 г. — СПб., 1999. — С. 71–75.

7. Борисевич, С. Н. Лабораторная диагностика острых отравлений : учеб. пособие / С. Н. Борисевич. — Минск : Выш. шк., 2016. — 223 с.

ACUTE FUNGAL POISONING AND ITS MEDICAL TESTING

Borisevitch S. N.¹, Grigoryev I. M.², Grishenkova L. N.¹, Bogdan A. N.²

¹*Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

²*Healthcare Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus*

111 patients hospitalized with the diagnosis of «acute poisoning with poisonous fungi» have been medically tested in the Republican Toxicology Center of Minsk City Emergency Hospital. An express method for detecting amatoxin in the body of the death cap (*Amanita phalloides*) has been developed. Among the patients we studied the majority were the women under 50 years, hospitalized with moderate intoxication, mostly with toxic gastro enteropathy, hepatopathy and nephropathy. The method elaborated for detecting amatoxin includes the treatment of *Amanita phalloides* body with a 1 % solution of vanillin in concentrated Sulfuric acid and can be used for express medical testing.

Keywords: fungal poisoning, clinics, medical testing.

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ РИСКИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИТУАЦИЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Черевко А. Н., Куницкая С. В., Изумнова Е. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проанализированы и подвергнуты оценке социально-демографические факторы, которые могут являться рисками, отрицательно влияющими на репродуктивную ситуацию в Республике Беларусь.

Установлено, что в целом по республике отмечаются изменения показателей, влияющих на демографическую ситуацию. Выявлена умеренная тенденция к снижению числа аборт, а также убыли числа разводов на фоне выраженной тенденции к убыли числа заключенных браков.

Относительный эпидемиологический территориальный риск аборт в целом по Республике Беларусь находится в пределах допустимого республиканского уровня, а в регионах имеет разнонаправленную динамику.

Ключевые слова: рождаемость, аборт, браки, разводы, эпидемиологический территориальный риск, оценка, динамика.

Введение. В Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг. устойчивое развитие страны связывается с улучшением физического и репродуктивного здоровья населения, созданием предпосылок для повышения рождаемости и всесторонним укреплением института семьи [1].

Однако в ходе реализации Государственной программы присутствуют определенные риски, способные негативно влиять на достижение установленных показателей. Так, социально-демографические риски, связаны с уменьшением числа женщин репродуктивного возраста, а также увеличением возраста женщин при рождении первого ребенка [1].

С дефектами планирования семьи чаще всего связаны и аборт, отрицательно влияющее на рождаемость и репродуктивное здоровье женщин. При этом, как следует из доклада отдела народонаселения Департамента ООН по социальным и экономическим вопросам, посвященного аборт и репродуктивному здоровью (2014 г.), уровень рождаемости значительно выше в странах с ограничением аборт по сравнению со странами, где аборт разрешены [2].

Цель работы — анализ и оценка социально-демографических факторов, которые являются рисками, отрицательно влияющими на репродуктивную ситуацию в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились данные официальной статистической отчетности Республики Беларусь [3, 4].

Определялась средняя многолетняя тенденция динамики браков, разводов, аборт, среднего возраста вступления в брак для мужчин и для женщин, а также среднего возраста женщин при рождении первого ребенка, которая оценивалась следующим образом:

- <±1 % — тенденции к росту или снижению нет (показатель стабилен);
- ±1–5 % — умеренная тенденция к росту или снижению;
- >5 % — выраженная тенденция к росту или снижению.

Проводился расчет относительных эпидемиологических территориальных рисков абортов в Республике Беларусь и ее регионах за 2010–2015 гг. как вероятность отклонения показателя от его фоновой величины по формуле [5]:

$$\text{РИСК} = 1 - \exp \left(- \left(\frac{1}{2} \left(\frac{\text{Факт}}{\text{Фон}} \right)^2 \right) \right)$$

где РИСК — относительный эпидемиологический территориальный риск;

exp — стандартная функция экспонента;

Факт — фактическое территориальное значение показателя в регионе;

Фон — фоновое значение показателя, вычисляемое как средняя величина четырех его наименьших значений в данном регионе за исследуемый период.

Выделены 3 интервала, соответствующих различной степени состояния здоровья населения на территориях:

$0 \leq \text{PR}^j \leq 0,33$ — допустимый (приемлемый) риск;

$0,34 \leq \text{PR}^j \leq 0,66$ — умеренный риск;

$0,67 \leq \text{PR}^j \leq 1$ — повышенный риск.

PR^j — относительный риск на территории *j*.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения MS Excel.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены данные о ряде социально-демографических показателей, которые характеризуют явления, оказывающие влияние на репродуктивную ситуацию в стране.

Таблица 1. — Динамика социально-демографических показателей в Республике Беларусь за 2011–2016 гг.

Показатель	Годы						Средний многолетний темп прироста, %
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Число браков, на 1000 человек	9,2	8,1	9,2	8,9	8,6	6,8	-5,87
Число разводов, на 1000 человек	4,1	4,1	3,8	3,7	3,5	3,4	-3,68
Отношение числа браков к числу разводов	2,08	2,24	1,98	2,42	2,41	2,46	3,42
Средний возраст вступления в первый брак у мужчин	26,6	26,7	27,1	27,4	27,5	27,8	0,89
Средний возраст вступления в первый брак у женщин	24,5	24,6	25	25,3	25,5	25,6	0,88
Средний возраст матери при рождении первого ребенка	25,1	25,2	25,4	25,7	26,0	26,3	0,94

Из таблицы видно, что число браков стремительно уменьшается. Средний многолетний темп убыли этого показателя составляет -5,87 %, что расценивается как выраженная динамика. Снижается и число разводов на 1000 человек населения, но темп снижения в этом случае менее выражен и составляет 3,68 %, что соответствует умеренной тенденции к снижению. Соотношение браков к разводам характеризуется умеренной тенденцией к росту.

Средний возраст вступления в брак и у мужчин, и у женщин, как и средний возраст матери при рождении первого ребенка, достоверно не меняются на протяжении изучаемого периода времени. Об этом же свидетельствуют и значения среднего темпа прироста (менее 1 %).

Число родов на 1000 женщин фертильного возраста в Республике Беларусь и ее регионах возрастает. Самый высокий среднегодовой темп прироста отмечается в Минской области и составляет 4,48 %. В целом по стране и всем ее регионам выявлена умеренная тенденция к росту показателя, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 2.

Соотношение числа абортотв и числа родов изменяется в сторону уменьшения. Самый быстрый темп убыли зарегистрирован в Минской области, а самый низкий — в Гомельской. Столица, Минская и Могилевская области показывают выраженную тенденцию к убыли числа абортотв на 100 родов. На остальной территории республики — тенденция к снижению умеренная.

Таблица 2. — Среднегодовой темп прироста абортотв и родов по регионам Республики Беларусь

Регион	Среднегодовой темп прироста показателя, %		
	число абортотв, на 1000 женщин фертильного возраста	число абортотв, на 100 родов	число родов, на 1000 женщин фертильного возраста
Республика Беларусь	-1,06	-4,44	3,47
Брестская область	-1,44	-4,28	2,92
Витебская область	0,54	-2,34	2,86
Гомельская область	2,27	-1,30	3,56
Гродненская область	0,00	-4,15	4,25
г. Минск	-3,47	-6,31	3,05
Минская область	-3,81	-8,03	4,48
Могилевская область	-1,65	-5,12	3,51

Число абортотв в пересчете на 1000 женщин фертильного возраста в целом по стране имеет умеренную тенденцию к снижению. Тем не менее на фоне снижения показателя по республике в Гомельской области отмечается умеренная тенденция к росту (2,27 %). В Витебской и Гродненской областях ситуация стабильна, а в г. Минске, Минской, Брестской и Могилевской областях наблюдается умеренная тенденция к убыли.

На основании официальной статистической отчетности рассчитаны относительные эпидемиологические территориальные риски (таблица 3) и определены их границы:

- допустимый риск — до 0,40;
- умеренный — от 0,41 до 0,44;
- повышенный риск — 0,45 и более.

В таблице 3 приведены данные об относительных эпидемиологических территориальных рисках абортотв в Республике Беларусь и ее регионах.

Таблица 3. — Относительные эпидемиологические территориальные риски абортотв у женщин фертильного возраста в Республике Беларусь и ее регионах

Годы	РБ	Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	г. Минск	Минская область	Могилевская область
2010	0,43	0,58	0,42	0,37	0,39	0,52	0,46	0,51
2011	0,41	0,45	0,40	0,41	0,43	0,51	0,45	0,45
2012	0,36	0,37	0,32	0,35	0,39	0,43	0,42	0,36
2013	0,42	0,39	0,53	0,49	0,40	0,35	0,46	0,50
2014	0,41	0,37	0,49	0,47	0,44	0,39	0,36	0,41
2015	0,40	0,53	0,44	0,44	0,39	0,40	0,34	0,35

Самый высокий эпидемиологический риск отмечен в 2010 г. в Брестской области, а самый низкий — в Витебской области в 2012 г.

На рисунке изображены относительные эпидемиологические территориальные риски абортотв в Республике Беларусь в 2010 и 2015 гг. и границы допустимого и повышенного риска.

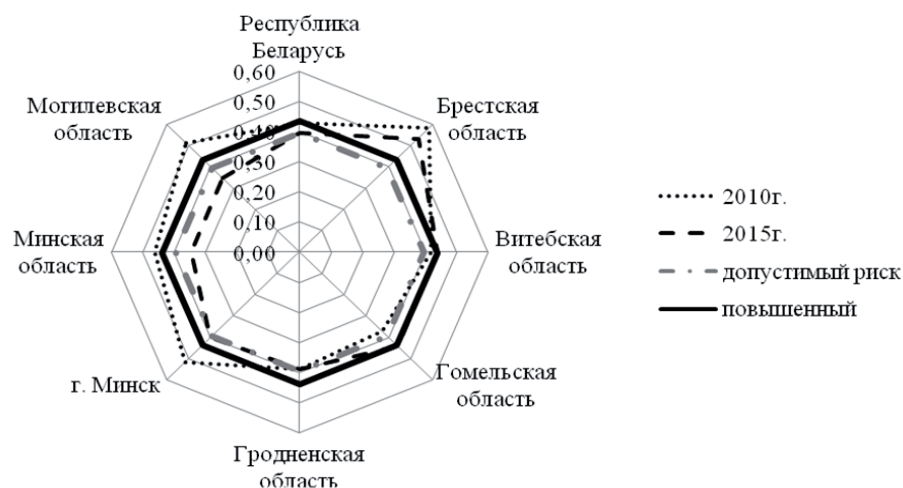


Рисунок — Относительные эпидемиологические территориальные риски абортов в Республике Беларусь в 2010 и 2015 гг.

На рисунке видно, что значения относительных эпидемиологических территориальных рисков аборта в 2010 г. были выше границы повышенного риска в г. Минске, Минской, Могилевской и Брестской областях. В границах умеренного риска находился показатель Витебской области, в пределах допустимого риска — Гродненской и Гомельской областей. Показатель по республике был на границе повышенного риска.

К 2015 г. повышенный относительный эпидемиологический территориальный риск аборта сохранился только в Брестской области. В г. Минске, Минской, Могилевской областях значение риска снизилось до допустимого уровня, в то время как в Гомельской области — достигло границы повышенного риска. В Витебской области показатель несколько повысился, но остался в пределах умеренного риска. В Гродненской области показатель сохранился стабильно низким — ниже порога допустимого уровня.

Заключение. В целом по республике отмечается изменение показателей, влияющих на демографическую ситуацию. Выявлена умеренная тенденция к снижению числа абортов на 100 родов и на 1000 женщин фертильного возраста. Имеется умеренная тенденция к убыли числа разводов на фоне выраженной тенденции к убыли числа заключенных браков.

Средний возраст вступления в первый брак мужчин и женщин достоверно не изменился и составил 26,6–27,8 и 24,5–25,6 года соответственно. Возраст рождения первого ребенка у женщин соответствует физиологической норме, является оптимальным и не имеет тенденции к изменению — 25,1–26,3 года.

Число родов на 1000 женщин фертильного возраста в Республике Беларусь и ее регионах характеризуется умеренной тенденцией к росту. Самый высокий среднегодовой темп прироста этого показателя отмечается в Минской области.

Относительный эпидемиологический территориальный риск абортов в целом по Республике Беларусь находится в пределах допустимого уровня, а в регионах имеет разнонаправленную динамику.

Выводы:

1. По Республике Беларусь и всем ее регионам отмечается умеренная тенденция к росту числа родов на 1000 женщин фертильного возраста.
2. Степень риска абортов в Республике Беларусь снижается и находится на допустимом уровне. Выявлена умеренная тенденция к снижению числа абортов на 100 родов и на 1000 женщин фертильного возраста.
3. Территорией повышенного эпидемиологического риска по абортam является Брестская область. Самая благоприятная ситуация отмечается в Гродненской области.
4. Не выявлено тенденции к изменению возраста вступления в первый брак граждан Республики Беларусь как среди мужчин, так и женщин, а также изменения возраста женщин при рождении первого ребенка. Данные показатели являются оптимальными.

Литература

1. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 14.03.2016 № 200 «Об утверждении Государственной программы "Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь" на 2016–2020 годы».
2. Белобородов, И. И. Роль и последствия абортов в контексте демографической деградации [https / И. И. Белобородов \[Электронный ресурс\]. — Режим доступа : http://triss.ru/images/pdf/journal/2016/3/12.pdf. — Дата доступа : 12.06.2017.](https://triss.ru/images/pdf/journal/2016/3/12.pdf)

3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2011–2016 г. — Минск : ГУ РНМБ.
4. Естественное движение населения по Республике Беларусь за 2016 год: стат. бюл. Нац. стат. комитета Респ. Беларусь. — Минск, 2017.
5. Основные принципы организации и проведения социально-гигиенического мониторинга : инструкция по применению, рег. № 179-1206 / Г. А. Асташко [и др.]. — Минск, 2007.

SOCIO-DEMOGRAPHIC RISKS AFFECTING THE REPRODUCTIVE SITUATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Charauko A. N., Kunitskaya S. V., Ihumna K. S.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The aim of the work was to analyze and evaluate socio-demographic factors that may be risks that negatively affect the reproductive situation in the Republic of Belarus.

The material for the study was the official statistical reporting data of the Republic of Belarus.

It has been established that, in general, the Republic observes a number of changes in indicators characterizing the phenomena that affect the demographic situation. There is a moderate tendency to reduce the number of abortions. There is a moderate tendency to reduce the number of divorces on the background of a pronounced tendency to reduce the number of marriages.

The relative epidemiological territorial risk of abortion as a whole in the Republic of Belarus is within the permissible level, and in the regions has a multidirectional dynamics.

Keywords: birth rate, abortion, marriages, divorce, epidemiological territorial risk, evaluation, dynamics.

ЭЛЕКТРОННОЕ КУРЕНИЕ КАК ВАЛЕОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Волох Е. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Материалы статьи затрагивают проблему электронного курения, которое с каждым днем набирает все большую популярность среди населения нашей страны и мира в целом. На основании полученных в ходе исследования данных проведена оценка распространенности явления электронного курения среди современной молодежи, определен уровень валеограмотности лиц, использующих электронные сигареты.

Ключевые слова: электронное курение, электронные сигареты, валеологическая неграмотность.

Введение. В современном мире активно ведется пропаганда здорового образа жизни как одного из факторов формирования интеллектуального и духовного потенциала нации. В последние годы отмечается тенденция отнесения таких пристрастий, как курение, в т. ч. и электронное, к признакам неблагополучия и отклонения от принятой социальной нормы.

Курение является самой распространенной и одной из самых вредных привычек. Это болезнь века столь же опасная для здоровья людей, как ВИЧ-инфекция, наркомания, алкоголизм и т. д. [1]. Каждый четвертый житель нашей страны курит, половина мужского населения — курящие (за последние 5 лет доля курящих мужчин колебалась от 48,0 до 51,1 %), доля курящих женщин от общей численности женского населения за последние 5 лет составляла от 8,9 до 10,2 % [2].

Электронное курение — одна из форм современных зависимостей. За последние годы на фоне всеобщей борьбы с потреблением табака резко возросли интерес к электронным сигаретам (далее — ЭС) и соответственно их распространенность во всем мире. Это обусловлено удобством использования электронных сигарет, генерирующих никотинсодержащий аэрозоль из раствора, состоящего из нескольких базовых веществ, никотина и ароматизаторов, по сравнению с обычными сигаретами [3]. Возможность регулировки концентрации никотина путем выбора жидкости для ЭС способствует убежденности электронных курильщиков в том, что данные устройства облегчают и ускоряют процесс отказа от курения.

Благодаря маркетинговой стратегии производителей этих изделий курильщики табака видят в них альтернативу привычным сигаретам и даже средство для отказа от курения, а сами производители, включая табачные кампании, как средство укрепления своих позиций на рынке и преумножения экономических прибылей.

Опасность электронных сигарет состоит в том, что позиционирование их как средства никотинзаместительной терапии бездоказательно, тогда как вред никотина научно обоснован. Никотин является аддиктивным компонентом, оказывает отрицательные последствия во время беременности, способствует возникновению сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также нейродегенерации [4]. При использовании электронных парогенераторов вместо дыма горения табака человек вдыхает воздух, ко-

торый при прохождении через устройство активирует распылитель, продуцирующий аэрозоль из жидкости. Аэрозоль, вдыхаемый из электронной сигареты, обычно называют паром, но на самом деле он представляет собой суспензию мелких капель жидкости и частиц твердых веществ в газообразном носителе. Процесс вдыхания этого аэрозоля симулирует курение обычной сигареты или трубки. Результаты исследования аэрозоля выявили наличие в его составе в основном ультрамелких частиц, свободно проникающих в альвеолы и кровеносную систему человека, нитрозаминов, ряда токсических веществ, тяжелых металлов. Фактические данные, вытекающие из оценки химических компонентов в составе жидкостей, используемых в ЭС, и производимой ими аэрозоли, указывают на потенциальную цитотоксичность некоторых растворов, наличие канцерогенных и токсичных веществ, которые оказывают неблагоприятное воздействие на организм не только пользователя ЭС, но и подвергающегося вторичному воздействию аэрозоля [4].

Вышеуказанное еще раз подтверждает факт того, что ЭС не обладают никаким преимуществом в сравнении с обычными сигаретами и не являются эффективным средством для отказа от табакокурения [3]. Более того, доказательно обосновано, что потребителям ЭС значительно труднее избавиться от никотиновой зависимости, чем лицам, использующим традиционные сигареты.

Цель работы — оценка распространенности электронного курения среди молодежи с последующим определением уровня валеограмотности электронных курильщиков.

Материалы и методы. В ходе работы использовались следующие методы: анкетно-опросный (было опрошено 272 человека в возрасте от 19 до 27 лет на предмет курения традиционных сигарет и/или электронных); санитарно-статистический (обработка результатов в программе MS Excel 2010). Для оценки достоверности использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что в выборке никогда не курили ни традиционные, ни электронные сигареты лишь 53 % респондентов. ЭС использовали хотя бы однократно 42 % опрошенных.

Из электронных курильщиков большая часть использует электронные сигареты реже одного раза в месяц, но 7 % респондентов регулярно употребляют ЭС. У большинства потребителей электронных сигарет (77 %) преобладает изолированное использование парогенераторов, при этом практически четверть всех опрошенных (23 %) сочетают ЭС с традиционными сигаретами (рисунок 1).



Рисунок 1. — Распространенность комбинированного использования ЭС с традиционными сигаретами

Среди всего многообразия жидкостей для ЭС наиболее популярными являются никотиновые «легкие», т. е. с уменьшенным содержанием никотина (рисунок 2), что подтверждает желание респондентов «бросить» курить с помощью ЭС.

Половина опрошенных утверждают, что ЭС безвредны или менее вредны для здоровья по сравнению с традиционными сигаретами, и половина респондентов считают, что они оказывают неблагоприятное влияние на организм человека (рисунок 3).

Мотивационными предпосылками использования ЭС респондентами являются альтернатива обычным сигаретам, эффект «парения», способ бросить курить, любопытство, удовольствие с разными долями выбора предложенных вариантов.

Большинство опрошенных, использующих электронные парогенераторы, выразило желание отказаться от использования их в будущем (55 %), оставшаяся часть выборки не планирует прекращать курение.

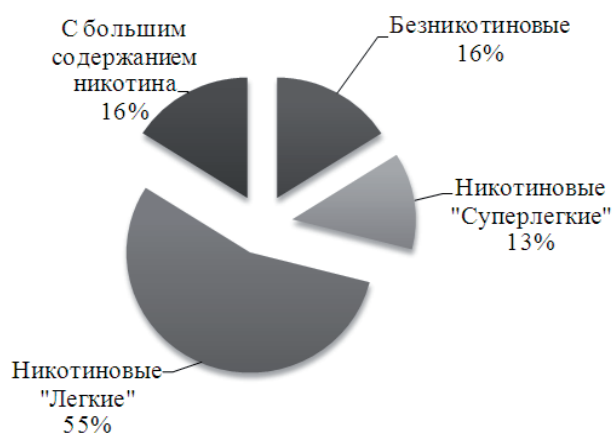


Рисунок 2. — Распространенность использования различных вариантов жидкостей для ЭС

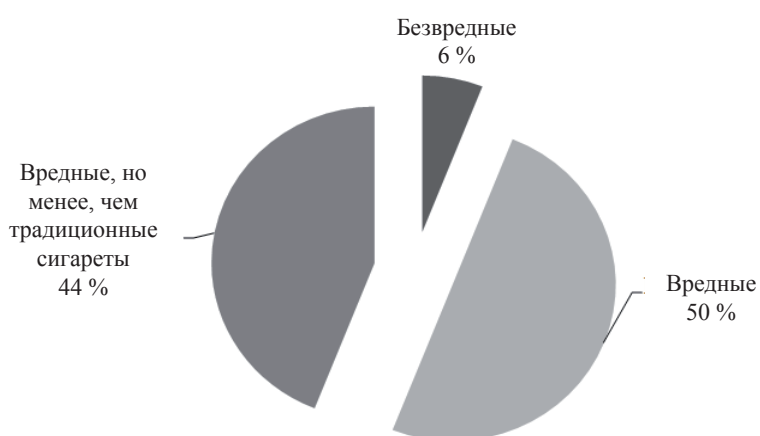


Рисунок 3. — Данные опроса о вреде электронных сигарет

Для оценки роли здоровьесберегающих компонентов в образовании современной молодежи все опрошенные были разделены на две группы: группа А (студенты медицинских специальностей) и группа Б (студенты и специалисты немедицинского профиля). Результаты сравнительного анализа использования ЭС представителями каждой из указанных групп отражены в таблице.

Таблица — Сравнительный анализ использования ЭС студентами медицинских специальностей со студентами и специалистами немедицинского профиля

Критерий оценки	Группа А, % респондентов	Группа Б, % респондентов
Отсутствие использования и традиционных сигарет и ЭС	48	54
Использование ЭС, в т. ч. и однократное	44	36
Ежедневное использование ЭС	2	13*
Сочетанное использование ЭС с традиционными сигаретами	6	11
Наличие мнения об отсутствии неблагоприятного влияния на организм ЭС	2	12*

* — различия достоверны по сравнению с группой А ($p < 0,05$).

Анализируя результаты исследования достоверно установлено, что студенты медицинских специальностей в меньшей степени подвержены ежедневному использованию электронных парогенераторов, чем студенты и специалисты немедицинского профиля (2 и 13 % соответственно, $p < 0,05$). Также наблюдается достоверно более высокий уровень осведомленности о вреде электронного курения у студентов-медиков (2 и 12 % соответственно, $p < 0,05$), что подтверждает эффективность валеологической работы в профилактике зависимостей у молодежи.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой распространенности курения в целом (половина респондентов курили с разной частотой использования табачных изделий) и электронного курения в частности (более 40 % опрошенных использовали электронные сигареты). Основными причинами электронного курения респондентами являются альтернатива обычным сигаретам, способ бросить курить, эффект «парения». Выбор жидкостей для электронных парогенераторов преимущественно с низким содержанием никотина или его отсутствием, подтверждает стремление молодежи минимизировать его воздействие на собственное здоровье. Но несмотря на вышеуказанное, доля лиц, считающих электронные сигареты безвредными для здоровья и использующих их как альтернативу обычным сигаретам, достаточно велика, что свидетельствует о низком уровне валеологической грамотности.

Установлено, что наличие медицинского образования значительно повышает уровень валеологических знаний студентов-медиков, подтвержденное меньшей степенью приверженности их использованию ЭС, чем студенты и специалисты немедицинских специальностей, что указывает на необходимость широкого внедрения профилактических программ, способствующих мотивации к здоровому стилю поведения, и среди специалистов других профессий.

Литература

1. Мархоцкий, Я. Л. Валеология : учеб. пособие / Я. Л. Мархоцкий. — 2-е изд. — Минск : Выш. шк., 2010. — 286 с.
2. Здоровье населения Республики Беларусь : стат. сб. 2009–2013 гг. — Минск: Нац. стат. комитет Респ. Беларусь, 2014. — 218 с.
3. Электронные сигареты : оценка безопасности и рисков для здоровья / Н. С. Антонов [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 3. — С. 123–127.
4. Электронные системы доставки никотина : докл. ВОЗ на 6-й сес. Конференции сторон РКБТ, сентябрь 2014 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic_cigarettes/ru/. — Дата доступа : 22.06.17.

THE ELECTRONIC SMOKING AS A PROBLEM OF HEALTH PRESERVATION

Volakh E. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article considers the problem of electronic smoking, which is every day more and more gaining in popularity among young people of our country and all over the world. We estimated the prevalence of this phenomenon among young people and determined the level of health illiteracy of young people which use electronic cigarettes.

Keywords: electronic smoking, electronic cigarette, health illiteracy.

**ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОТЕИНАЗ В ЛЕГКИХ И ПЛАЗМЕ
НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРОКСИИ**

Котович И. Л., Рутковская Ж. А., Таганович А. Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Показано, что продолжительное воздействие гипероксии сопровождается увеличением содержания матричных металлопротеиназ 2 и 9 (на 3, 7, 14-е сут гипероксии) и нейтрофильной эластазы (на 7 и 14 сут) в легких новорожденных морских свинок. Повышение уровня протеиназ в плазме крови животных происходит позднее: на 7-е сут для ММП и на 14-е сут для нейтрофильной эластазы. Спустя 14 сут гипероксии в легких новорожденных морских свинок уменьшается содержание коллагена, что может быть следствием активации протеолитических процессов. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных изменений уровня протеиназ в легких у новорожденных животных, длительно находившихся в условиях гипероксии, что может вносить вклад в развитие диспластических изменений в легких.

Ключевые слова: гипероксия, легкие, нейтрофильная эластаза, матричные металло-протеиназы.

Введение. Внеклеточный матрикс играет важную роль в сохранении целостности легких. Процессы образования и распада компонентов внеклеточного матрикса имеют важное значение в морфогенезе легких (ветвлении бронхиального дерева и формировании альвеол и межальвеолярных перегородок), а также в развитии патологии и восстановлении легочной ткани после повреждения.

Метаболизм компонентов внеклеточного матрикса регулируется системой «протеиназы–антипротеиназы». В развитии острых и хронических воспалительных процессов в легких основную роль играют играют нейтрофильная эластаза и матричные металлопротеиназы [1]. Нейтрофильная эластаза относится к классу сериновых протеиназ. Секрецию эластазы осуществляют нейтрофилы после адгезии к эндотелиальным или эпителиальным клеткам, а также к элементам внеклеточного матрикса. Семейство матричных металлопротеиназ (далее — ММП) включает более 20 представителей, отличающихся субстратной специфичностью. Источниками ММП являются, главным образом, клетки стромы (фибробласты, эндотелиальные клетки), а также макрофаги и нейтрофилы.

Известно, что дисбаланс в системе «протеиназы–антипротеиназы» причастен к нарушению архитектуры легочной ткани при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких [2]. Роль протеолитических ферментов в развитии бронхолегочной дисплазии (далее — БЛД) на разных этапах развития данной патологии изучена недостаточно.

Цель работы — изучение характера изменения уровня нейтрофильной эластазы, матричных металлопротеиназ в легких и плазме новорожденных морских свинок при экспериментальном моделировании бронхолегочной дисплазии в динамике гипероксии.

Материалы и методы. В экспериментах использовались новорожденные морские свинки, которые находились на стандартном рационе вивария БГМУ. Исследования проводили с соблюдением этических норм и правил проведения работ с лабораторными животными. Для создания условий гипероксии новорожденных животных сразу после рождения помещали в плексигласовую камеру, где поддерживали концентрацию кислорода не менее 70 %. Длительность инкубации в условиях гипероксии составляла 1; 3; 7 и 14 сут. Контрольные животные в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. По окончании инкубации животных обеих групп наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг интраперитонеально). В качестве материала для исследования использовали плазму крови и гомогенаты легких. Легкие обескровливали путем перфузии через легочную артерию 0,9 % NaCl, выделяли, тщательно измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе во льду с добавлением 0,9 % NaCl (2,0 мл на г ткани). Полученный гомогенат центрифугировали (15 мин, 1500 г, 4 °С) и использовали для анализа. Определение содержания нейтрофильной эластазы и матричных металлопротеиназ 2 и 9 (далее — ММП-2 и ММП-9) проводили в плазме и гомогенате методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием готовых наборов реагентов (DRG Instruments GmbH, Германия). Для определения содержания коллагена в гомогенатах легких использовали метод экстракции его кислыми растворителями после предварительного удаления примесей растворимых неколлагеновых белков [3]. Экстракцию неколлагеновых белков проводили раствором NaH_2PO_4 (0,02 М), экстракцию коллагена — уксусной кислотой (0,5 М), содержащей ЭДТА (5 мМ), при встряхивании. В дальнейшем нерастворимые в уксусной кислоте фракции осаждали центрифугированием (1500 г, 20 мин, ОПн-3, Кыргызстан). О содержании коллагена в легких судили по количеству общего белка в супернатанте кислого экстракта, полученного в результате 24-часового экстрагирования. Содержание коллагена в гомогенатах выражали в мкг/г ткани.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10,0. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический U-тест Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (медиана (25 процентиль – 75 процентиль)).

Результаты и их обсуждение. При исследовании содержания нейтрофильной эластазы в легких опытных животных, подвергавшихся гипероксии в течение 1 и 3 сут, статистически достоверных изменений по сравнению с соответствующими контрольными группами выявлено не было (таблица 1). При увеличении продолжительности воздействия высоких концентраций кислорода содержание эластазы в легких достоверно увеличивалось и на 7 и 14-е сут превышало контрольные значения в 2,0 и 2,9 раза соответственно ($p < 0,05$). В плазме крови достоверный рост уровня эластазы был зарегистрирован лишь у животных опытной группы, подвергавшихся гипероксии в течение 14 сут (таблица 1).

Таблица 1. — Содержание нейтрофильной эластазы в легких и плазме крови новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Группа		Гомогенат легких, пг/мг белка/г ткани	Плазма, нг/л
1-е сут	контроль	9,3 (7,9–11,5)	0 (0–92,6)
	гипероксия	9,6 (6,6–12,7)	0 (0–246,6)
3-е сут	контроль	10,4 (9,5–15,4)	152,9 (0–237,9)
	гипероксия	8,7 (5,7–17,2)	345,1 (45,3–446,6)
7-е сут	контроль	13,3 (11,8–14,1)	0 (0–0)
	гипероксия	26,8 (23,9–42,3)*	0 (0–357,3)
14-е сут	контроль	13,5 (10,2–19,2)	0 (0–0)
	гипероксия	40,1 (22,0–63,4)*	150,3 (72,1– 215,3)*

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Уровень матричных металлопротеиназ у новорожденных морских свинок в группе «гипероксия 1 сут» нами не определялся из-за недостаточного количества материала. На 3-е сут гипероксии содержание ММП-2 и ММП-9 в легких повышалось до 166 и 244 % от контроля соответственно ($p < 0,05$) и оставалось таковым при увеличении длительности воздействия гипероксии (таблица 2). Уровни ММП-2 и ММП-9 в плазме животных, подвергавшихся гипероксии в течение 3 сут, достоверно не отличались от контроля. Более длительное воздействие гипероксии (в течение 7 и 14 сут) сопровождалось достоверным ростом содержания ММП-2 и ММП-9 в плазме новорожденных морских свинок (таблица 2).

Таблица 2. — Содержание ММП-2 и ММП-9 в легких и плазме крови новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Группа, показатель		Гомогенат легких, пг/мг белка/г ткани	Плазма, нг/л
ММП-2			
3-е сут	контроль	0,302 (0,265–0,443)	53,2 (46,7–53,8)
	гипероксия	0,500 (0,388–0,608)*	49,4 (48,2–52,6)
7-е сут	контроль	0,501 (0, 499–0,605)	51,5 (46,7–54,6)
	гипероксия	0,999 (0,681–1,303)*	63,8 (56,5–71,2)*
14-е сут	контроль	0,250 (0,23–0,293)	46,4 (43,8–49,1)
	гипероксия	0,399 (0,268–0,457)*	54,0 (52,0–56,5)*
ММП-9			
3-е сут	контроль	1,3 (0,9–1,8)	18,1 (16,4–26,4)
	гипероксия	3,2 (2,1–4,7)*	30,8 (22,9–39,3)
7-е сут	контроль	1,3 (1,2–1,4)	16,5 (15,8–27,1)
	гипероксия	1,6 (1,4–1,9)*	47,1 (28,6–73,3)*
14-е сут	контроль	3,1 (2,3–4,5)	17,0 (15,5–22,3)
	гипероксия	7,3 (4,8–9,0)*	40,7 (37,4–81,2)*

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Было проведено также исследование содержания коллагена в гомогенатах после предварительного удаления примесей полярных неколлагеновых белков. Полученные данные показали, что содержание коллагена в легких подопытных животных на 1; 3 и 7-е сут воздействия высоких концентраций кислорода достоверно не отличалось от контроля, а на 14-е сут гипероксии составляло 364,9 (242,9–453,3) мкг/г ткани, что значительно меньше, чем в контроле (512,8 (443,2–563,5) мкг/г ткани, $p < 0,05$).

Как следует из приведенных данных, гипероксия приводит к увеличению содержания нейтрофильной эластазы и матриксных протеиназ (в частности, ММП-2, специфически активной в отношении коллагена IV типа базальных мембран, и ММП-9, играющей важную роль в деградации компонентов внеклеточного матрикса наряду с нейтрофильной эластазой) в легких новорожденных морских свинок. Повышение содержания этих ферментов в плазме крови также имеет место, но в более поздние сроки в сравнении с аналогичными данными, полученными при исследовании легочной ткани.

По данным литературы, содержание эластазы в крови повышается при ряде патологий легких, таких как эмфизема, хроническая обструктивная болезнь легких и респираторный дистресс синдром взрослых [2]. Повышенное содержание ММП было обнаружено в крови недоношенных детей, у которых развивалась БЛД [1]. Известно, что в большинстве случаев нейтрофильная эластаза и другие протеазы попадают в кровоток из поврежденных тканей, что объясняет определенное «запаздывание» появления ферментов в плазме, обнаруженное в нашем исследовании. Полученные данные позволяют заключить, что длительная гипероксия в условиях предпринятого эксперимента приводит к усилению протеолитических процессов в легких с участием нейтрофильной эластазы и матриксных металлопротеиназ, следствием чего может быть значительное уменьшение на 14-е сут воздействия гипероксии содержания коллагена в легких опытных животных. Обнаруженный дефицит коллагена в этот период гипероксии согласуется с описанной в литературе морфологической картиной, типичной для второй и третьей стадии БЛД, в частности, с наличием эмфизематозных изменений в легких [4]. Аналогичные данные были получены при изучении влияния гипероксии на содержание коллагена и эластина в легких недоношенных кроликов [5] и на культуре фибробластов, выделенных из легких [6]: в условиях гипероксии отмечалось подавление пролиферации клеток и ингибирование экспрессии иРНК проколлагенов I и III типа.

Заключение. Продолжительное воздействие гипероксии (3–14 сут) сопровождается увеличением содержания матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) и нейтрофильной эластазы в легких новорожденных морских свинок. Повышение уровня протеаз в плазме крови животных происходит позднее: на 7-е сут для ММП и на 14-е сут для нейтрофильной эластазы. Спустя 14 сут гипероксии в легких новорожденных морских свинок уменьшается содержание коллагена.

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных изменений уровня протеиназ в легких у новорожденных животных, длительно находившихся в условиях гипероксии, что может вносить вклад в развитие диспластических изменений в легких.

Литература

1. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей / И. В. Давыдова [и др.] // Пульмонология. — 2009. — № 4. — С. 80–83.
2. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 4. — С. 3–8.
3. Кухарева, Л. В. Метод получения коллагена из телячьей кожи для тканевой инженерии и клеточного культивирования / Л. В. Кухарева, И. И. Шамолина, Е. В. Полевая // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 7. — С. 597–602.
4. Northway, W. H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway, R. C. Rosan, D. Y. Porter // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 276. — P. 357–368.
5. Lung morphometry, collagen and elastin content: changes after hyperoxic exposure in preterm rabbits / R. S. Mascaretti [et al.] // Clinics. — 2009. — Vol. 64, № 11. — P. 1099–1104.
6. Hyperoxia inhibits fetal rat lung fibroblast proliferation and expression of pro-collagens / N. Hussain [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 1997. — Vol. 273, № 17. — P. L726–L732.

CHANGE OF THE PROTEINASE CONTENT IN LUNGS AND PLASMA OF NEWBORN GUINEA PIGS EXPOSED TO HYPEROXIA

Kotovich I. L., Rutkovskaya Zh. A., Taganovich A. D.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

It was shown that prolonged exposure to hyperoxia is accompanied by an increase in the content of matrix metalloproteinases 2 and 9 (on days 3, 7, 14 of hyperoxia) and neutrophil elastase (on days 7 and 14) in the lungs of newborn guinea pigs. An increase in the level of proteinases in animal plasma occurs later: on the day 7 for matrix metalloproteinases and on the day 14 for neutrophil elastase. After 14 days of hyperoxia in the lungs

of newborn guinea pigs, the content of collagen decreases, which may be a consequence of the activation of proteolytic processes. The obtained data display the presence of pronounced changes in the level of proteinases in the lungs in newborn animals exposed to prolonged hyperoxia, which can contribute to the development of dys-plastic changes in the lungs.

Keywords: hyperoxia, lungs, neutrophil elastase, matrix metalloproteinases.

ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Клинецов Е. В.¹, Куртик Е. А.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведены результаты исследования влияния соединений, содержащих пятичленный азотсодержащий гетероциклический фрагмент в своей структуре, на активность фермента ксантиноксидаза.

Ключевые слова: 2-изоксазолин, пиазин, изоксазолон, пиазолон, ксантиноксидаза, ингибитор.

Состояние, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови, называется подагрой. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся под действием фермента ксантиноксидаза в организме из пуриновых оснований. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью. Для лечения заболевания используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1, 2]. Основной проблемой при создании препаратов для лечения подагры является токсичность. Это и стимулирует постоянный поиск новых структур, способных эффективно ингибировать работу фермента ксантиноксидазы. Следует отметить, что в последнее время интерес к поиску новых соединений, способных эффективно ингибировать работу ксантиноксидазы, возрос [2–4]. Так, было показано, что производные 2-изоксазолина могут выступать в роли ингибиторов ксантиноксидазы [4].

Цель работы — поиск соединений, эффективно ингибирующих фермент ксантиноксидазу, с целью дальнейшего использования в качестве противодагрических соединений.

Материалы и методы. Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37 °С в условиях открытого воздуха при pH = 7,4 (фосфатный буфер). Для того чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную на спектрофотометрическом определении количества образовавшейся мочевой кислоты в УФ-области при 293 нм [4]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 мМ), синтезированное вещество (5,3 мМ) (раствор в ДМСО) и фермент. В качестве контроля использовали раствор ксантина и исследуемого вещества (для нивелирования поглощения при длине волны 293 нм). Стандартный образец представлял собой раствор в буфере ксантина (20 мМ) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли процент ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5 мМ.

Результаты и их обсуждение. Исследованные вещества имели строение общей формулы, приведенной на рисунке. Данные о влиянии различных заместителей на ингибирующие свойства приведены в таблице.

Из данных таблицы видно, что наиболее активными соединениями оказались производные пиазолон, активность которых была близка к аллопуринолу. Как следует из исследований, вещества, содержащие 2-изоксазолиновый, изоксазолоновый и пиазиновый циклы, не проявили высокой ингибирующей активности. В целом просматривается закономерность, что на ингибирующие свойства оказывает полярность заместителей в структуре соединений: чем больше полярных группировок в молекуле, тем степень ингибирования больше. В то же время наличие в молекуле неполярных алкильных заместителей приводит к уменьшению активности.

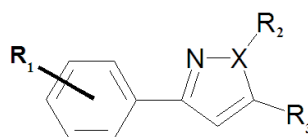


Рисунок — Общая формула исследованных пятичленных гетероциклических соединений

Таблица — Ингибирующие свойства соединений

Гетероцикл	X	R ₁	R ₂	R ₃	% ингибирования при 5 мМ
2-изоксазолин	O	4-BnO	–	CN	22,6
Пиразол	N	4-OH	H	C ₅ H ₁₁	2,1
Пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-4-F	87,0
Пиразолон	N	3-F-4-Me	Ph	OOC-Ph-3-F	82,4
Изоксазолон	O	3-F-4-Me	–	=O	4,5
Пурин (контроль)	аллопуринол				92,2

Закключение. Гетероциклические соединения на основе пятичленных гетероциклов оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили нитрилы 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты и производные N-фенил замещенных пиразолонов.

Литература

1. Барскова, В. Г. Фебуксостат — новый препарат в терапии подагры / В. Г. Барскова, Е. В. Ильиных, Е. Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология. — 2011. — № 2. — С. 52–58.
2. Borges, F. Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors / F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // Curr. Med. Chem. — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 195–217.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar [et al.] // Expert Opin. Ther. Pat. — 2011. — Vol. 21, № 7. — P. 1071–1108.
4. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors / S. Wang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45, № 6. — P. 2663–2670.

XANTINOXIDASE INHIBITORS BASED ON NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Kauhanka N. N.¹, Kauhanka V. N.², Klintsou E. V.¹, Kurpik E. A.¹

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of studying the effect of compounds containing a five-membered heterocyclic fragment with nitrogen in its structure on the activity of the enzyme xanthine oxidase.

Keywords: 2-isoxazoline, pyrazine, isoxazoline, pyrazolone, xanthine oxidase, inhibitor.

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У СТАРЫХ КРЫС

Висмонт Ф. И., Чепелев С. Н., Глебов А. Н., Юшкевич П. Ф.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

Установлено, что дистантное ишемическое посткондиционирование эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс и неэффективно в плане снижения продолжительности нарушений сердечного ритма во время острой ишемии-реперфузии миокарда у этих животных. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к назначению дистантного ишемического посткондиционирования пациентам с острым инфарктом миокарда (далее — ОИМ). Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как пожилой возраст, может служить критерием для исключения дистантного ишемического посткондиционирования в качестве способа уменьшения нарушений ритмической деятельности сердца у пожилых пациентов при ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда.

Ключевые слова: противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое посткондиционирование, зона риска, зона некроза, старые крысы.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (далее — ИБС) является ведущей причиной смертности как в развитых странах мира, так и Республике Беларусь [1]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины [2, 3].

В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического посткондиционирования (далее — ДИПостК), которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до острой ишемии миокарда [3, 4].

Важнейшее преимущество ДИПостК перед локальным, облегчающим его внедрение в клиническую практику, состоит в его малой инвазивности, технической простоте и оказании сопоставимого эффекта с эффектом локального посткондиционирования [2, 5]. Более того, для эффективного применения любого варианта прекодиционирования (локального или дистантного) как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно. Посему мощный кардиопротекторный потенциал прекодиционирования остается по большей части клинически не использованным. Отсюда ишемическое посткондиционирование и особенно дистантное имеет несомненное преимущество перед различными вариантами прекодиционирования, т. к. может быть использовано после наступления продолжительной ишемии миокарда, в то время как попытка реализовать прекодиционирование в прединфарктный период осложняется непредсказуемостью времени развития инфаркта.

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего возникает у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и возраст. Вопросу, воспроизводятся ли противоишемический и антиаритмический эффекты ДИПостК у старых животных, посвящен ряд экспериментальных исследований, причем результаты данных исследований весьма противоречивы [5–7]. Причины такого расхождения до сих пор не выяснены. Согласно литературным данным, в миокарде старых животных имеет место значительное снижение содержания креатинфосфата и АТФ, что оказывает существенное влияние на энергетический баланс кардиомиоцитов и их отдельных структур, в частности, АТФ-зависимых калиевых каналов [6]. Кроме того, у старых животных имеет место снижение тонуса *n. vagus*. Отсюда следует предположение, что указанные возрастные изменения миокарда животных могут оказывать существенное влияние на воспроизводимость кардиопротекторных эффектов ДИПостК.

Цель работы — выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.

Материалы и методы. Исследование эффективности ДИПостК выполнено на 76 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 36 молодых крыс, масса которых составляла 200–240 г, возраст — 4 ± 1 мес., и 40 старых крыс массой 400–450 г, возраст которых составлял 24 ± 1 мес.

Эксперименты выполнялись в соответствии с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986, «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» от 18.03.1986 и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008.

Животные содержались в условиях вивария УО БГМУ в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. Относительная влажность воздуха составляла 50–70 %. Все манипуляции с животными проводились в течение дня с 8.00 до 18.00.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clark et al. [7]. Моделирование острой коронарной недостаточности у старых и молодых крыс выполнялось через 24 ч после последнего введения животным холестерина/оливкового масла. Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривентрально с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата ИВЛ с частотой дыхания 56–60/мин. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра Harvard (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева.

После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей коронарной артерии (далее — ПНКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки. Согласно современным экспериментальным данным считается, что длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [5]. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку согласно имеющимся литературным данным указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза.

ДИПостК выполняли в соответствии с протоколом исследования, представленным Basalay M. и соавт. [5], согласно которому животные опытных групп (ДИПостК) дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (далее — АД), полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучались также следующие показатели гемодинамики: среднее АД (далее — АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (далее — ЧСС), двойное произведение (далее — ДП). АД_{ср.} считывали как АД диастолическое + $\frac{1}{3}$ (АД систолическое – АД диастолическое), ДП — как ЧСС × АД систолическое/100. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ПНКА, в начале реперфузии, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Зону риска выявляли внутривенным введением в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-го раствора синьки Эванса (Sigma, США) в конце периода реперфузии миокарда при кратковременной повторной окклюзии ПНКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ. Зона риска определялась как зона, не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере (-20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах, затем их сканировали при помощи сканера HP с обеих сторон. После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-й раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37 °С. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-м растворе формалина срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. При помощи компьютерной планиметрии и взвешивания срезов миокарда левого желудочка определяли соотношение масс зон риска и некроза с использованием программы Adobe Photoshop 6.0.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии — фибрилляции желудочков (далее — ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (далее — ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Краскела–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд./мин и среднее АД ниже 60 мм рт. ст.

Полученные результаты анализировались с использованием программ Statistica 8.0 и GraphPad Prism. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представлялись в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего (M ± m). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Краскела–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий качественных параметров применялся точный метод Фишера. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Показатель выживаемости после острой ишемии миокарда у старых крыс составил 52,5 % (19 старых крыс из 40 погибли после острой коронарной окклюзии). При

этом в группе Контроль_{стар} выживаемость животных составила 63,6 %, в группе ДИПостК_{стар} — 41,2 %. В результате из каждой экспериментальной группы старых крыс для последующего анализа данных было отобрано по 7 животных. Во всех экспериментальных группах молодых крыс во время острой коронарной недостаточности наблюдалась 100%-я выживаемость животных. Таким образом, у старых крыс во время 30-минутной ишемии миокарда имело место 2-кратное снижение выживаемости животных по сравнению с молодыми крысами ($p < 0,01$), что свидетельствует об уменьшении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному его длительной ишемией.

Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в таблице. Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс АД_{ср.} и ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялись по сравнению с их исходными значениями.

Таблица — Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс

Группа		Контроль		ДИПостК	
возраст крыс		старые крысы, n = 7	молодые крысы, n = 7	старые крысы, n = 7	молодые крысы, n = 7
До начала ОИМ	АД _{ср.}	88±10	86±5	97±7	73±3
	ЧСС	462±18	417±9	436±24	410±16
Начало ОИМ	АД _{ср.}	64±4	77±8	77±6	74±4
	ЧСС	408±48	439±6	458±10	429±14
Начало реперфузии	АД _{ср.}	72±6	74±2	87±6	74±4
	ЧСС	410±46	413±16	476±16	410±23
30' реперфузии	АД _{ср.}	69±3	74±4	84±4	75±4
	ЧСС	403±50	411±12	473±7	404±22
60' реперфузии	АД _{ср.}	74±5	73±4	84±6	78±4
	ЧСС	403±43	413±15	464±14	410±22
90' реперфузии	АД _{ср.}	79±7	78±3	83±5	77±4
	ЧСС	411±42	433±14	461±10	396±19
120' реперфузии	АД _{ср.}	76±6	82±5	82±5	85±3
	ЧСС	388±42	436±20	471±13	426±16

В группах старых крыс в течение первых минут после окклюзии ПНКА отмечалось статистически незначимое, кратковременное (3–5 мин) снижение АД_{ср.} примерно на 20 мм рт. ст. В дальнейшем на протяжении эксперимента АД_{ср.} в группах старых крыс оставалось относительно стабильным по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$). В группе ДИПостК_{стар} в течение первых минут после начала острой ишемии миокарда имело место статистически незначимое повышение ЧСС, а в группе Контроль_{стар}, напротив, наблюдалось снижение ЧСС ($p > 0,05$). В последующем на протяжении эксперимента в группе Контроль_{стар} отмечалось дальнейшее постепенное снижение ЧСС по сравнению с ее исходным значением ($p > 0,05$), в то время как в группе ДИПостК_{стар} данный показатель оставался относительно стабильным.

При сравнении ДП, характеризующего потребность миокарда в кислороде, в группах старых и молодых крыс до начала острой ишемии миокарда статистически значимых различий выявлено не было. Показатель ДП на протяжении эксперимента в группах старых и молодых крыс оставался относительно стабильным по сравнению с его значением до начала острой коронарной окклюзии ($p > 0,05$). Таким образом, были основания полагать, что в анализируемых группах старых и молодых крыс потребность миокарда в кислороде на протяжении 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда не изменялась.

У старых крыс длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой ишемии миокарда в группе Контроль_{стар} составила 75 (44; 164) с, в группе ДИПостК_{стар} — 72 (33; 226) с. У молодых крыс в группе Контроль были выявлены ишемические нарушения сердечного ритма продолжительностью 198 (14; 239) с, в группе ДИПостК — 153 (109; 166) с ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль) (рисунок 1).

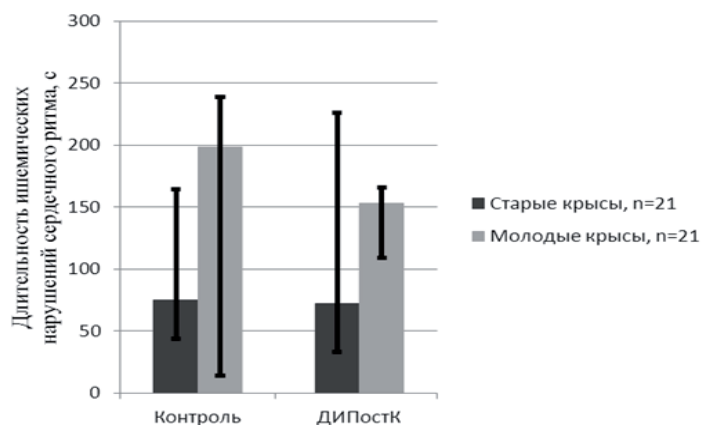


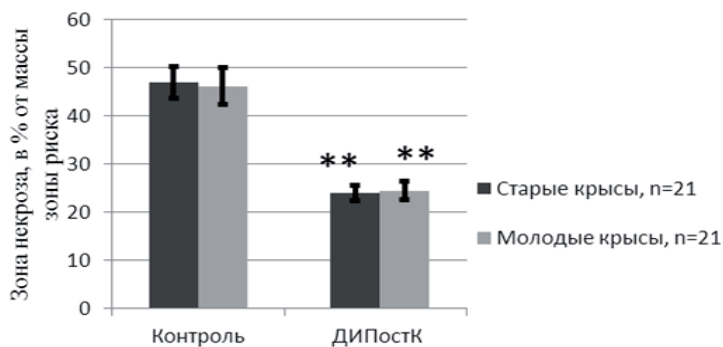
Рисунок 1. — Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда у старых и молодых крыс

При выполнении исследования также установлено, что во время острой ишемии миокарда в группе Контроль_{стар} у 4 из 7 крыс отмечалась ФЖ, а у 6 из 7 животных была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 6 крыс группы Контроль_{стар}. В группе ДИПК_{стар} во время 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ наблюдались у 4 из 7 крыс ($p>0,05$). В период реперфузии миокарда в группе ДИПК_{стар} нарушения сердечного ритма были выявлены у 3 крыс данной группы ($p>0,05$). В группе ДИПостК_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 3 из 7 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 4 крыс данной группы ($p>0,05$). Реперфузионные нарушения сердечного ритма наблюдались у 5 животных группы ДИПостК_{стар} ($p>0,05$).

Выявлено, что у старых и молодых крыс длительность аритмий во время 30-минутной острой ишемии миокарда в группах Контроль_{стар} и ДИПостК_{стар} и соответственно в группах Контроль и ДИПостК сопоставима, что вполне очевидно, учитывая тот факт, что ДИПостК не может оказывать влияние на нарушения сердечного ритма во время острой ишемии миокарда, т. к. воспроизводился на 10-й мин реперфузии.

Установлено, что в группе ДИПостК_{стар} имеет место статистически незначимое увеличение длительности ишемических нарушений сердечного ритма по сравнению с группой Контроль_{стар}. Следовательно, у старых крыс ДИПостК не оказывает антиаритмический эффект. У молодых крыс в группе ДИПостК, напротив, наблюдается статистически значимое снижение продолжительности аритмий во время 30-минутной коронарной окклюзии по сравнению с группой Контроль, что свидетельствует о наличии у молодых крыс выраженного антиаритмического эффекта ДИПостК.

Статистически значимых различий между анализируемыми группами старых и молодых крыс по показателю размеров зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. У старых крыс отмечались следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{стар} — $47\pm 3\%$, в группе ДИПостК_{стар} — $24\pm 2\%$ ($p<0,01$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). У молодых крыс размер зоны некроза в группе Контроль составил — $46\pm 4\%$, в группе ДИПостК — $25\pm 2\%$ ($p<0,01$) (рисунок 2).



** — $p<0,01$ — различия статистически значимы

Рисунок 2. — Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых и молодых крыс

Таким образом, в группах старых и молодых крыс с острой коронарной недостаточностью, в которых воспроизводили ДИПостК, выявлено статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с соответствующей контрольной группой.

Заключение:

1. Дистантное ишемическое посткондиционирование эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.
2. У старых крыс антиаритмический эффект дистантного ишемического посткондиционирования не воспроизводится.

Литература

1. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь : анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск : Беларус. навука, 2011. — 341 с.
2. Cokkinos, D. V. Myocardial protection in man — from research concept to clinical practice / D. V. Cokkinos, C. Pantos // Heart Fail. Rev. — 2007. — Vol. 12. — P. 345–362.
3. Preconditioning and its clinical potential / P. Magill [et al.] // Ir. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 178, № 2. — P. 129–134.
4. Schmidt, M. R. Remote ischemic preconditioning: no loss in clinical translation / M. R. Schmidt, S. B. Kristiansen, H. E. Botker // Circ. Res. — 2013. — Vol. 113, № 12. — P. 1278–1280.
5. Basalay, M. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning — similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya // Exp. Physiol. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 908–917.
6. Przyklenk, K. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with postconditioning / K. Przyklenk, M. Maynard, C. E. Darling // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, № 14. — P. 1393–1398.
7. Clark, C. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark // J. Pharmacol. Methods. — 1980. — Vol. 3, № 4. — P. 357–368.

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING ISCHEMIA-REPERFUSION IN OLD RATS

Vismont F. I., Chepelev S. N., Glebov A. N., Jushkevich P. F.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The search for new effective methods of preventing or reducing ischemic myocardial injury is an actual problem of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to determine the reproducibility of antiischemic and antiarrhythmic effects of remote ischemic postconditioning myocardium during ischemia-reperfusion of old rats. It was found that the remote ischemic postconditioning is effective in terms of necrosis area size limits in the left ventricle during ischemia-reperfusion in old rats. Remote ischemic postconditioning in old rats during ischemia-reperfusion has no antiarrhythmic effect. The findings indicate the need for a differentiated approach to the appointment of remote ischemic postconditioning in patients with acute myocardial infarction. The existence of such a risk factor for cardiovascular diseases as age can be a criterion for exclusion remote ischemic postconditioning as a way of reducing arrhythmias in old patients with ischemia-reperfusion injury.

Keywords: antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic postconditioning, the area of risk, the area of necrosis, old rats.

О ЗНАЧИМОСТИ КЛЕТОК КУПФЕРА И L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Висмонт Ф. И., Лобанова В. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В опытах на крысах показано, что хроническая этаноловая интоксикация сопровождается активацией клеток Купфера, угнетением процессов детоксикации, увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови и печени и уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови, а также повышением активности аланин- и аспаратаминотрансфераз. Угнетение активности купферовских клеток гадолиния хлоридом, как и депрессия NO-синтазы метиловым эфиром N^G -нитро-L-аргинина, ослабляет токсическое действие этанола на печень, а также развитие характерных изменений в процессах перекисного окисления липидов, детоксикации, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз в плазме крови и температуры тела при хронической алкоголизации крыс. Активность клеток Купфера, L-аргинин-NO системы и процессов образования монооксида азота являются важными факторами

ми в механизмах реализации влияния этанола на детоксикацию и процессы перекисного окисления липидов в печени.

Ключевые слова: клетки Купфера, L-аргинин-NO система, монооксид азота, хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, гадолиния хлорид, перекисное окисление липидов.

Введение. Одной из актуальнейших проблем современной медицины, имеющей государственную значимость, является неуклонный рост алкогольной патологии, приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека, в первую очередь на печень [1]. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты этанола, активация процессов перекисного окисления липидов (далее — ПОЛ), развитие оксидативного (окислительного) стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное действием этанола [1, 2].

Степень выраженности цитолитического синдрома, как установлено рядом авторов, напрямую связана с реактивностью печеночных макрофагов — клеток Купфера (далее — КК) [3, 4]. Показана значимость КК в развитии оксидативного стресса и особенно для избыточной продукции различных активных цитотоксических веществ, в частности монооксида азота (NO) [4]. В то же время малочисленность исследований по выяснению роли КК в механизмах алкогольного повреждения печени свидетельствует лишь о накоплении фактов в подтверждение этого предположения. Данные о влиянии КК и L-аргинин-NO системы, ответственной за образование NO [5], на процессы детоксикации и развитие оксидативного стресса при алкогольной интоксикации вообще отсутствуют, хотя участие КК и L-аргинин-NO системы в этих процессах вполне закономерно.

Цель работы — выявление значимости клеток Купфера и монооксида азота в процессах детоксикации и в развитии оксидативного стресса в печени у крыс при хронической алкоголизации.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 112 взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180–220 г. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили путем ежедневного интрагастрального введения животным 30 %-го раствора этанола (из расчета 3,5 г 92 %-го этанола на 1 кг массы) в течение 60 сут. Селективную депрессию КК вызывали путем введения внутривентриально водного раствора гадолиния хлорида — $GdCl_3$ (Sigma, США) в дозе 10 мг/кг [6]. Для выяснения роли NO в процессах детоксикации и развитии оксидативного стресса при этаноловой интоксикации использовали неселективный блокатор NO-синтазы — метиловый эфир N^G -нитро-L-аргинина (L-NAME). L-NAME (Sigma, USA) вводили крысам внутривентриально в дозе 25 мг/кг. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) [7].

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (с 8 до 12 ч утра).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (далее — ПНС), степени токсичности крови (далее — СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (далее — СМ), о ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривентриально) — по времени нахождения животных в положении на боку. Для определения содержания в крови СМ использовали метод кислотно-этанольного осаждения, разработанный В. М. Моиным и соавт. (1989), для оценки СТК — способ, предложенный О. А. Радьковой и соавт. (1985). Активность аланинаминотрансферазы (далее — АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (далее — АсАТ) в плазме крови определяли с помощью динитрофенилгидразинового метода, концентрацию общего белка и альбуминов в плазме — с использованием рефрактометрического метода.

Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (далее — МДА), диеновые конъюгаты (далее — ДК), основания Шиффа (далее — ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом М. Mihága, М. Uchiyama (1978), В. А. Костюка (1984) и В. L. Fletcher с соавт. (1973) соответственно.

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Забор крови и ткани печени для исследований производили сразу же после декапитации животных. Декапитацию производили через 1 ч после последнего введения этанола (опыт) или физраствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 и «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах

и иных научных целях» от 18.03.1986 г. и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008.

Для статистической обработки полученных данных использовали программы Statistica 8.0, MS Excel 2000, Graph Pad Prism4. Анализ выявленных в двух независимых группах различий между количественными показателями, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с помощью t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_x$), качественные — в виде относительных величин. Различия между экспериментальными группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в условиях хронической этаноловой интоксикации у крыс угнетаются процессы детоксикации, снижаются температура тела, концентрация общего белка и альбуминов, повышаются уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активность АлАТ и АсАТ в плазме крови, а также активируются процессы ПОЛ в крови и печени. Смертность животных через 60 сут ежедневного интрагастрального введения этанола составила 14 %.

Так, через 60 сут после ежедневного введения в желудок этанола ректальная температура у животных ($n = 20$) снизилась на $1,1 \pm 0,14$ °C ($p < 0,05$). При этом концентрация СМ в плазме крови крыс ($n = 10$) увеличилась на 38,5 % ($p < 0,05$), а СТК ($n = 10$) была на 57,8 % выше ($p < 0,05$), чем в контроле (через 60 сут после ежедневного интрагастрального введения физраствора). ПНС после хронической затравки этанолом возросла на 24,5 % по сравнению с таковой у животных контрольной группы ($p < 0,05$, $n = 7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ежедневное интрагастральное введение физраствора в течение 2 мес., $n = 10$) составили соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин.

Опыты показали, что хроническая алкоголизация крыс ($n = 8$) приводит к снижению концентрации общего белка в плазме крови до $56,6 \pm 1,5$ г/л (на 12,2 %, $p < 0,05$). Содержание альбуминов у животных снизилось до $13,5 \pm 1,1$ г/л (на 28,7 %, $p < 0,05$). Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови алкоголизированных животных повысилась на 488,5 и 196,3 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и составила $2,71 \pm 0,13$ и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно.

Обнаружено, что действие этанола в организме животных в течение 60 сут сопровождается повышением в плазме крови уровней ДК, МДА и ОШ на 39,3 ($p < 0,05$, $n = 7$), 58,5 ($p < 0,05$, $n = 8$) и 50,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$) соответственно. В печени содержание ДК возросло на 29,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$), МДА — на 36,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$), ОШ — на 23,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$). У крыс контрольной группы (физраствор интрагастрально ежедневно 60 сут, $n = 8$) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составило соответственно $0,59 \pm 0,051$ D233/мл, $0,71 \pm 0,058$ мкмоль/мл и $5,4 \pm 0,52$ ЕД/мл, а в печени — $14,5 \pm 1,38$ D233/г ткани, $17,1 \pm 0,71$ мкмоль/г ткани и $136,4 \pm 13,5$ ЕД/г ткани.

Выявлено, что в условиях хронической этаноловой интоксикации у животных изменяется в плазме крови концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — конечных продуктов деградации NO [8, 10]. Интрагастральное введение этанола через 60 сут алкоголизации приводило к повышению уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови крыс ($n = 8$) до $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л (на 79,1 %, $p < 0,05$).

Действие GdCl_3 (10 мг/кг внутривентриально 1 раз в неделю в течение 60 сут) достоверно не сказывалось на показателях детоксикации, содержания продуктов ПОЛ в плазме крови и печени, а также на активности АлАТ и АсАТ плазмы крови животных ($n = 8$). У крыс контрольной группы ($n = 7$), получавших интрагастрально 1 раз в неделю физраствор в течение 60 сут, активность АлАТ и АсАТ в плазме крови составляла соответственно $0,56 \pm 0,04$ и $0,69 \pm 0,05$ мккат/л, а у животных опытной группы ($n = 8$), получавших 1 раз в неделю внутривентриально водный раствор GdCl_3 в течение 60 сут, — $0,49 \pm 0,01$ и $0,63 \pm 0,03$ мккат/л соответственно.

Опыты показали, что хроническая алкогольная интоксикация у крыс, которым предварительно, за 12 ч до интрагастрального введения этанола, вводили 1 раз в неделю в течение 60 сут внутривентриально ингибитор КК GdCl_3 (10 мг/кг), сопровождается менее выраженными изменениями в процессах детоксикации и содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных, а также менее значимым повышением в плазме крови уровней АлАТ, АсАТ, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и температуры тела.

Так, концентрация ДК в печени опытных животных ($n = 8$) была на 49,2 % ($p < 0,05$), а в плазме крови ($n = 8$) — на 35,5 % ($p < 0,05$) меньше, чем у животных контрольной группы ($n = 8$) после внутривентриального введения физраствора и хронической алкоголизации. Содержание МДА в печени в этих условиях было меньше на 24,1 % ($p < 0,05$), а в плазме крови — на 29,7 % ($p < 0,05$). Уровень ОШ в печени и в плазме крови был ниже на 52,2 и 34,1 % соответственно ($p < 0,05$).

Установлено, что в результате ежедневного интрагастрального введения 30 %-го раствора этанола в течение 60 сут уровень СМ в плазме крови и степень ее токсичности у крыс, которым 1 раз в неделю в течение 2 мес. предварительно (за 12 ч до введения этанола) внутривентриально вводили раствор GdCl_3 (10 мг/кг), были ниже по сравнению с контрольными (этанол интрагастрально ежедневно ($n = 8$)).

и физраствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю ($n = 8$) в течение 60 сут) на 25,2 и 28,5 % соответственно ($p < 0,05$). ПНС (гексенал внутривнутрибрюшинно 100 мг/кг) у крыс в условиях опыта уменьшалась по сравнению с аналогичным показателем у животных контрольной группы ($n = 9$) на 27,1% ($p < 0,05$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс ($n = 8$) в контроле (этанол интрагастрально ежедневно и физраствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 сут) составили $1,13 \pm 0,029$ г/л, $2,8 \pm 0,32$ ед. и $35,2 \pm 3,68$ мин соответственно.

Активность АлАТ, АсАТ и уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови у опытных животных ($n = 8$) по сравнению с контрольными (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация) были ниже на 65,5; 42,3 и 45,8 % ($p < 0,05$) и составляли $1,21 \pm 0,05$; $1,07 \pm 0,10$ мккат/л и $5,05 \pm 0,53$ мкмоль/л соответственно, а температура тела снизилась на $0,5 \pm 0,12$ °С ($p < 0,05$).

Выявлено, что действие ингибитора NO-синтазы L-NAME (ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 60 сут) в дозе 25 мг/кг (дозе, не влияющей на температуру тела) не приводит к достоверному изменению содержания основных продуктов ПОЛ в крови и печени.

Установлено, что действие этанола в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения этанола в течение 60 сут) инъекции L-NAME в организм животных ведет к менее выраженному угнетению процессов детоксикации, чем у животных контрольной группы. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс ($n = 9$), подвергшихся хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация) были ниже на 27,1; 48,3 и 24,2 % соответственно ($p < 0,05$), а содержание альбумина и общего белка — выше на 19,3 и 12,7 % ($p < 0,05$). Активность АлАТ и АсАТ плазмы крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях действия в их организме ингибитора NO-синтазы, по сравнению с таковой у животных контрольной группы была ниже соответственно на 37,5 ($p < 0,05$, $n = 7$) и 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — на 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Обнаружено, что хроническая этаноловая интоксикация у крыс ($n = 9$), предварительно получивших L-NAME, по сравнению с таковой у животных контрольной группы приводит к уменьшению количества ДК в печени на 39,2 % ($p < 0,05$), а в плазме крови — на 28,6 % ($p < 0,05$). Концентрация МДА в печени в этих условиях снижалась на 27,6 % ($p < 0,05$), в плазме крови — на 30,3 % ($p < 0,05$). Уровень ОШ снижался в печени и в плазме крови соответственно на 50,5 ($p < 0,05$) и 36,7 % ($p < 0,05$).

Выявленные особенности изменений детоксикационной функции печени, процессов ПОЛ в крови и печени, а также уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови при хронической алкоголизации в условиях функциональной недостаточности КК дают основание заключить, что активность КК определяет выраженность процессов детоксикации и оксидативного стресса при хронической этаноловой интоксикации. Учитывая, что депрессия КК GdCl_3 , и угнетение NO-синтазы L-NAME ослабляют гепатотоксическое действие этанола, а также то, что последний оказывает угнетающее влияние на процессы детоксикации и активность процессов ПОЛ, есть основания полагать, что продукция КК NO имеет значение в реализации влияния этанола на процессы детоксикации и ПОЛ в печени.

Заключение:

1. Хроническая этаноловая интоксикация сопровождается у крыс активацией клеток Купфера, L-аргинин-NO системы, угнетением процессов детоксикации, повышением содержания в крови и печени продуктов перекисного окисления липидов, а в плазме крови — уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаргатаминотрансфераз.

2. Угнетение активности клеток Купфера хлоридом гадолиния, как и депрессия NO-синтазы L-NAME, ослабляют токсическое действие этанола на печень и развитие характерных изменений в процессах перекисного окисления липидов, детоксикации, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаргатаминотрансфераз в плазме крови и температуры тела при хронической алкоголизации крыс.

3. Активность клеток Купфера, L-аргинин-NO системы и процессов образования NO имеют существенное значение в механизмах реализации влияния этанола на процессы ПОЛ и детоксикации в печени у крыс.

Литература

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Лукивская, А. М. Хоха. — Минск, 2005. — 208 с.
2. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms / C. Moncada [et al.] // Mol. Pharmacol. — 1994. — Vol. 46. — P. 786–791.
3. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени : обзор / Д. Н. Маянский // Пат. физиология. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
4. Тейлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тейлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 905–923.

5. Scibior, D. Arginine-metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czeczot // *Postepy Hig. Med. Dosw.* — 2004. — Vol. 58. — P. 321–332.
6. Volmar, B. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats / B. Volmar, D. Rettinger, G. A. Wanner // *Shock*. — 1996. — Vol. 6, № 6. — P. 434–441.
7. Nitrite and nitrate determinations in plasma : A critical evaluation / H. Moshage [et al.] // *Clin. Chem.* — 1995. — Vol. 41, № 6. — P. 892–896.

KUPFFER CELLS AND L-ARGININE-NO SYSTEM IMPORTANCE IN DETOXICATION PROCESSES AND OXIDATIVE STRESS IN RAT'S LIVER WITHIN CHRONIC ALCOHOLIZATION

Vismont F. I., Lobanova V. V.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In experiments on rats it was shown, that chronic ethanol intoxication causes Kupffer cells activation, depression of detoxication processes, increase in content of lipid peroxidation products in blood and liver, level $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ and the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in plasma. Inhibition of Kupffer cells activity by gadolinium chloride, as NO-synthase activity by L-NAME, reduces toxic effect of ethanol on the liver, as well as the development of typical changes in the processes of lipid peroxidation, detoxication, levels of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ in blood plasma in rats with chronic alcoholization. Functional state of Kupffer cells and L-arginine-NO system activity, nitric oxide production is the important factors of realization ethanol influence on detoxication and peroxidation processes in the liver.

Keywords: kupffer cells, L-arginine-NO system, nitric oxide, chronic ethanol intoxication, detoxication, gadolinium chloride, lipid peroxidation.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В МОНОЦИТАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Таганович А. Д.¹, Кадушкин А. Г.¹, Мовчан Л. В.^{1,2}, Шман Т. В.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», п. Боровляны, Республика Беларусь

Реферат. Изучена степень связывания глюкокортикоида дексаметазона со своим рецептором в цитоплазме моноцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (далее — ХОБЛ). Выделена группа пациентов с ХОБЛ, глюкокортикоидные рецепторы клеток которых связываются со своим лигандом с низким сродством. Показано, что для пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдается высокая степень связывания глюкокортикоидного гормона со своим рецептором, по сравнению с пациентами с низкой степенью связывания характерно повышение в крови относительного количества Т-хелперов ($p = 0,006$). Выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы процентного содержания Т-хелперов и интенсивности флуоресценции дексаметазона, конъюгированного с флуоресцеинизотиоцианатом, в моноцитах крови ($R = 0,615$, $p = 0,007$). Существенные различия относительного количества Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с различной степенью связывания глюкокортикоидного гормона с рецептором отсутствуют. У пациентов, страдающих ХОБЛ, с высокой степенью взаимодействия между глюкокортикоидным рецептором и его лигандом выше абсолютное ($p = 0,020$) и относительное ($p = 0,028$) количество эозинофилов периферической крови, чем у пациентов с низкой степенью связывания гормона и рецептора.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, моноциты, глюкокортикоиды, рецепторы, стероидорезистентность.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Считается, что в течение жизни 27,6 % людей подвержены риску развития ХОБЛ [1]. Это заболевание наносит существенный экономический и социальный ущерб обществу. Во всем мире насчитывается более 600 млн пациентов с ХОБЛ, причем ежегодно от этого заболевания умирает около 3 млн человек [2].

Лечение ХОБЛ существенно затруднено. Ни один из препаратов, применяемых для лечения этого заболевания, в долговременной перспективе не позволяет предупредить прогрессирующее снижение функции легких. В настоящее время для терапии ХОБЛ широко применяются ингаляционные глюкокортикостероиды (далее — ИГКС), поскольку они способны оказывать противовоспалительное действие [3]. Однако их эффективность при ХОБЛ значительно ограничена [4]. Так, ИГКС не влияют на прогрессиру-

вание заболевания и смертность, лишь в малой степени улучшают качество жизни пациентов [5]. Имеются данные о снижении количества обострений ХОБЛ при применении ИГКС, которые оспариваются другими исследователями [5]. ИГКС не влияют на количество нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и эозинофилов, а также на уровень провоспалительных цитокинов, ферментов и активных форм кислорода в мокроте и дыхательных путях пациентов с ХОБЛ [3]. В исследованиях *in vitro* ИГКС также были не способны ингибировать секрецию цитокинов альвеолярными макрофагами [6].

В настоящее время сформировалось две точки зрения относительно резистентности к глюкокортикостероидам (далее — ГКС) у пациентов с ХОБЛ. Одна из них предусматривает то, что все пациенты с ХОБЛ имеют сниженный ответ на ГКС и, следовательно, всем пациентам необходимо корректировать лечение [4]. Другое мнение основано на том, что только некоторые пациенты с ХОБЛ имеют патологический ответ на ГКС и соответственно только они нуждаются в изменении режима применяемой терапии [6].

Сейчас уже совершенно очевидно, что ключ к пониманию механизмов формирования стероидорезистентности при ХОБЛ находится в раскрытии закономерностей функционирования глюкокортикоидного рецептора и путей передачи гормонального сигнала.

Цель исследования — оценка степени связывания глюкокортикоидного гормона со своим рецептором в моноцитах и определение сопутствующих изменений со стороны эозинофилов и субпопуляций лимфоцитов в крови пациентов, страдающих ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 пациентов с ХОБЛ (23 мужчины и 2 женщины). Все пациенты имели индекс курения более 10 пачек/лет. Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, туберкулез, заболевания соединительной ткани с изменениями функции дыхательной системы, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, бронхоэктатическая болезнь, нарушения свертывающей системы крови, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ, включая оценку ее степени тяжести, осуществлялась в соответствии с классификацией GOLD и основывалась на результатах клинического обследования и данных спирометрии. Преобладали пациенты со среднетяжелой и тяжелой степенью ХОБЛ. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали рано утром натощак в объеме 3–5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацетат калия в качестве антикоагулянта. В пробирки для точной цитометрии помещали 100 мкл крови и дексаметазон, меченый флюоресцеинизотиоцианатом (FITC) («Life Technologies», США), в концентрации 2×10^{-8} М. В контрольную пробирку предварительно на 10 мин добавляли несвязанный дексаметазон («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 10^{-5} М, а затем дексаметазон, конъюгированный с FITC, в концентрации 2×10^{-8} М. Пробы инкубировали в течение 60 мин в темноте при 37 °С, тщательно перемешивая каждые 10 мин. Добавляли 3 мл фосфатно-солевого буфера («Becton Dickinson», Сан-Хосе, США). Клетки осаждали центрифугированием (1200 об./мин, 6 мин), надосадочную жидкость сливали, а осадок встряхивали. Процедуру отмывки повторяли. После этого к суспензии клеток добавляли 20 мкл моноклональных антител CD14, конъюгированных с фикоэритрином (PE) («Exbio», Чехия), инкубировали в течение 20 мин в темноте при комнатной температуре. Эритроциты лизировали безотмывочным способом путем добавления 1 мл Versalyse («Beckton Coulter», Франция).

Для фенотипирования рецепторов лимфоцитов в пробирки помещали 100 мкл крови и соответствующее инструкции производителя количество моноклональных антител. Использовались две панели антител («Exbio», Чехия; «Beckman Coulter», Франция): 1) CD25-PE/ CD45-ECD/ CD4-PC5.5/ CD127-PC7 (мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD25, конъюгированные с фикоэритрином; мышинные моноклональные антитела к общему лейкоцитарному антигену человека CD45, меченые флюорохромом ECD; мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD4, меченые флюорохромом PC5.5; мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD127, меченые флюорохромом PC7); 2) CD19-PE/ CD3-PE-DyLight 594/ CD8-PC5/ CD56-PC7/ CD45-APC-Alexa Fluor 750 (мышинные моноклональные антитела к В-линейному антигену человека CD19, конъюгированные с PE; мышинные моноклональные антитела к Т-линейному антигену человека CD3, меченые флюорохромом PE-DyLight 594; мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD8, конъюгированные с флюорохромом PC5; мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD56, меченые флюорохромом PC7; мышинные моноклональные антитела к антигену человека CD45, конъюгированные с APC-Alexa Fluor 750). Образцы тщательно перемешивали и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации эритроциты лизировали.

Анализ популяций лимфоцитов и моноцитов проводили на проточном цитометре Navios («Beckman Coulter», США). Для определения относительного количества субпопуляций клеток использовали программное обеспечение Kaluza («Beckman Coulter», США). Для каждой пробы учитывали не менее 50000 клеток.

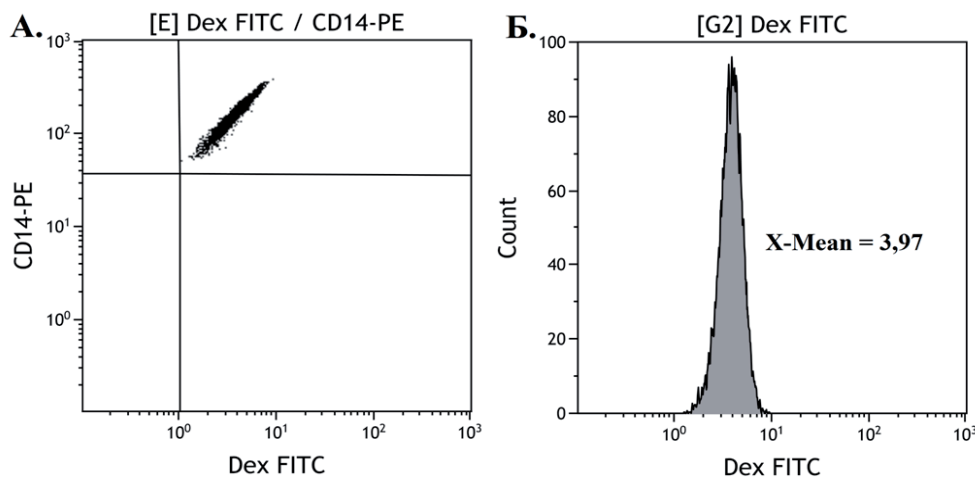
Опираясь на общий лейкоцитарный антиген CD45, выделяли регион лимфоцитов. В пределах этого региона рассчитывали процент CD3+ (Т-лимфоцитов), CD3+CD4+ (Т-хелперов), CD3+CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD19+ (В-лимфоцитов), CD3-CD56+ (натуральных киллеров, NK-клеток), CD3+CD56+ (NKT-клеток), CD4+CD25+CD127- (регуляторных Т-лимфоцитов) клеток в популяции лимфоцитов крови.

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 10.0.

Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75 %). Для оценки различий между независимыми группами применяли U-критерий Манна–Уитни. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. Полагают, что одной из причин стероидорезистентности при ХОБЛ может являться сниженная способность глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в цитоплазме клеток, связываться со своими лигандами. Как следствие, наблюдается неадекватно слабый ответ клеток на стероиды, что выражается в низкой способности ГКС подавлять секрецию провоспалительных цитокинов. Мы определили способность моноцитов периферической крови пациентов, страдающих ХОБЛ, связывать глюкокортикоид дексаметазон.

При анализе результатов исследования установлено, что все моноциты (100 % популяции) периферической крови могут связывать дексаметазон. Однако степень связывания ГКС, на что указывает интенсивность флюоресценции (X-mean) FITC-меченого дексаметазона, существенно варьирует среди пациентов с ХОБЛ (от 3,26 до 5,14) (рисунок 1).



а — выделение региона моноцитов, связывающих дексаметазон; б — интенсивность флюоресценции флюоресцеинизотиоцианата (FITC), связанного с дексаметазоном

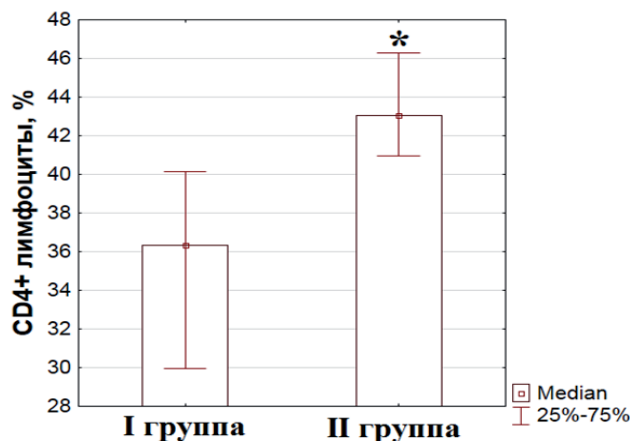
Рисунок 1. — Анализ степени связывания дексаметазона моноцитами

В ходе настоящего исследования нами была предпринята попытка выявить сопутствующие изменения со стороны лимфоцитарного звена у пациентов с низкой (интенсивность флюоресценции — менее 4,00, I группа) и высокой (интенсивность флюоресценции — более 4,00, II группа) степенью связывания дексаметазона моноцитами. Для этого мы одновременно проанализировали изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у таких пациентов.

Результаты измерения относительного количества Т- и В-лимфоцитов в крови демонстрируют отсутствие значимых различий между пациентами с ХОБЛ с низкой и высокой степенью связывания

дексаметазона [Т-лимфоциты: 71,8 (57,6–78,7) и 74,3 (69,2–78,2) %; В-лимфоциты: 11,1 (4,2–15,2) и 9,3 (7,8–16,2) % соответственно].

У пациентов с ХОБЛ с высокой степенью связывания клетками дексаметазона отмечалось увеличение доли носителей Т-клеточного рецепторного комплекса и корецептора CD4 (Т-хелперов) в общей популяции лимфоцитов периферической крови по сравнению с пациентами, клетки которых имели низкую степень связывания (рисунок 2). Более того, обнаруживалась положительная корреляционная связь умеренной силы процентного содержания Т-хелперов и интенсивности флюоресценции FITC-меченого дексаметазона в моноцитах крови ($R = 0,615$, $p = 0,007$) (рисунок 3). В литературе отсутствуют сведения о влиянии Т-хелперов на связывание глюкокортикоидного гормона со своим лигандом в моноцитах. Можно лишь высказать предположение о том, что секретируемые Т-хелперами цитокины оказывают влияние на степень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и их функциональную способность взаимодействовать со своим лигандом.



* — $p = 0,006$ по сравнению с пациентами, моноциты которых имели низкую интенсивность флюоресценции FITC-меченого дексаметазона

Рисунок 2. — Относительное количество Т-хелперов периферической крови у пациентов с низкой (I группа) и высокой (II группа) степенью связывания дексаметазона клетками

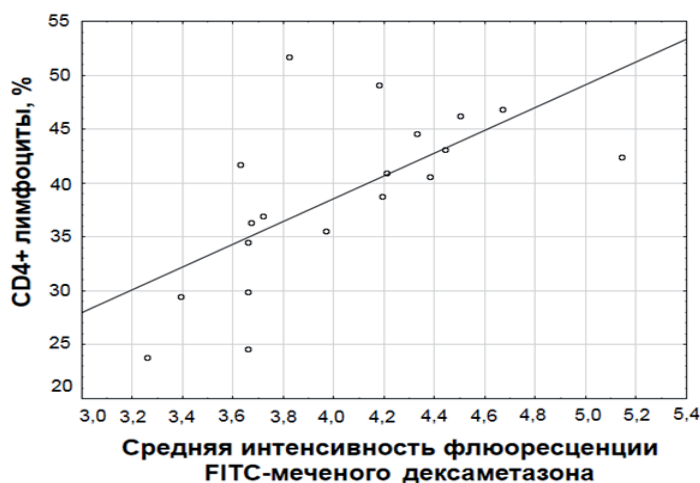


Рисунок 3. — Корреляционная связь между относительным количеством CD4+ лимфоцитов и средней интенсивностью флюоресценции дексаметазона, конъюгированного с флюоресцеинизотиоцианатом (FITC)

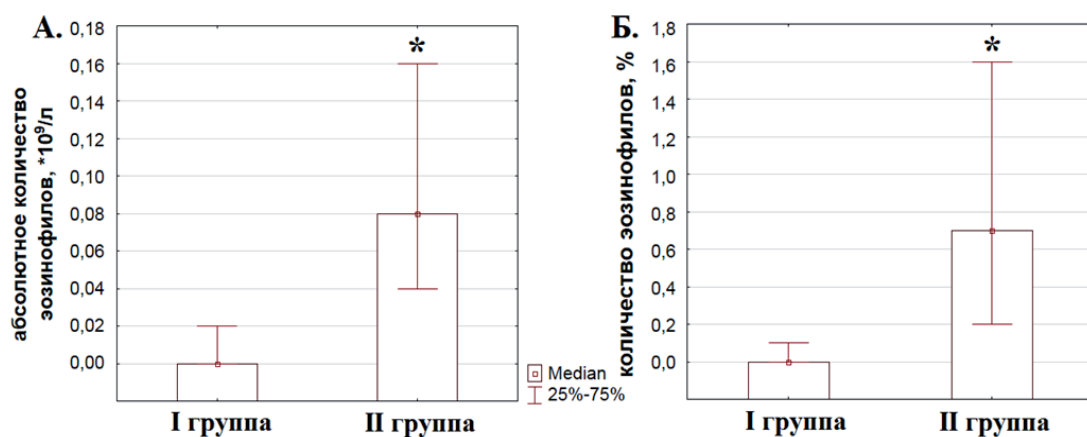
Относительное количество CD8-позитивных Т-лимфоцитов (в популяции Т-лимфоцитов) у пациентов с различной степенью связывания глюкокортикоидного гормона со своим рецептором не различалось [38,9 (30,7–52,1) % у пациентов с низким сродством лиганда к рецептору и 36,4 (30,8–38,0) % у пациентов с высоким сродством].

Не было обнаружено различий доли NK-клеток (CD3-CD56+) и NKT-клеток (CD3+CD56+) у пациентов с различной интенсивностью флюоресценции FITC-меченого дексаметазона, хотя и наблюда-

лась тенденция к снижению процентного содержания этих клеток у пациентов с высокой степенью связывания дексаметазона [14,7 (9,1–21,5) % для НК-клеток и 2,9 (2,4–5,6) % для НКТ-клеток] по сравнению с пациентами с низкой степенью взаимодействия глюкокортикоидного гормона и рецептора [19,1 (8,9–29,5) % для НК-клеток и 5,2 (3,4–5,8) % для НКТ-клеток].

Результаты нашего исследования также показали, что статистически достоверные изменения относительного количества регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с низкой [7,1 (5,2–9,6) %] и высокой [6,0 (5,1–7,6) %] степенью связывания ГКС и рецептора отсутствуют.

Сообщается о том, что лечение пациентов с ХОБЛ, имеющих относительное количество эозинофилов периферической крови более 2%, было более эффективным, чем терапия пациентов с количеством эозинофилов ≤ 2 % [7]. В нашем исследовании мы наблюдали повышение как абсолютного ($p = 0,020$), так и относительного ($p = 0,028$) количества эозинофилов периферической крови у пациентов с высокой степенью связывания дексаметазона, чем у пациентов с низкой степенью связывания (рисунок 4). Кроме того, имела место положительная корреляционная связь количества эозинофилов периферической крови со степенью связывания дексаметазона моноцитами ($R = 0,804$, $p = 0,001$ — для абсолютного количества эозинофилов; $R = 0,808$, $p < 0,001$ — для относительного количества эозинофилов). Это означает, что увеличение количества эозинофилов сопровождается усилением связи гормона с глюкокортикоидным рецептором. Патогенетическую и клиническую значимость подобной находки предстоит осмыслить в будущем.



* — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, моноциты которых имели низкую интенсивность флюоресценции FITC-меченого дексаметазона

Рисунок 4. — А. Абсолютное и Б. относительное количество эозинофилов в периферической крови пациентов с ХОБЛ с низкой (I группа) и высокой (II группа) степенью связывания дексаметазона клетками

Заключение. Совокупность данных, изложенных в настоящей работе, позволяет сделать следующее заключение:

1. Для пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдается высокая степень связывания глюкокортикоидного гормона со своим рецептором, по сравнению с пациентами с низкой степенью связывания характерно повышение в крови количества Т-хелперов. Выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы процентного содержания Т-хелперов и интенсивности флюоресценции дексаметазона, конъюгированного с флюоресцеинизотиоцианатом, в моноцитах крови ($R = 0,615$, $p = 0,007$).

2. Существенные различия относительного количества Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с различной степенью связывания глюкокортикоидного гормона с рецептором отсутствуют.

3. У пациентов, страдающих ХОБЛ, с высокой степенью взаимодействия между глюкокортикоидным рецептором и его лигандом выше абсолютное и относительное количество эозинофилов периферической крови, чем у пациентов с низкой степенью связывания гормона и рецептора.

Литература

1. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study / A. S. Gershon [et al.] // *Lancet*. — 2011. — Vol. 378, № 9795. — P. 991–996.
2. Sin, D. D. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, J. Vestbo // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2009. — Vol. 6, № 6. — P. 543–545.

3. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD / M. Boorsma [et al.] // COPD. — 2008. — Vol. 5, № 2. — P. 97–104.
4. Barnes, P. J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 131, № 3. — P. 636–645.
5. Babu, K. S. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a pro-con perspective / K. S. Babu, J. A. Kastelik, J. B. Morjaria // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2014. — Vol. 78, № 2. — P. 282–300.
6. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis / A. Higham [et al.] // Respir. Res. — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 98.
7. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Bafadhel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186, № 1. — P. 48–55.

FEATURES OF INTERACTION BETWEEN GLUCOCORTICOIDS AND THEIR RECEPTORS IN BLOOD MONOCYTES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Taganovich A. D.¹, Kadushkin A. H.¹, Movchan L. V.^{1, 2}, Shman T. V.²

¹*Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

²*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology, Hematology and Immunology”, Borovlyani, Republic of Belarus*

The degree of binding of glucocorticoid dexamethasone to its receptor in the cytoplasm of monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was studied. A group of patients with COPD, whose glucocorticoid receptors bind to their ligands with low affinity, was determined. It was shown that the percentage of T-helpers is higher in patients with COPD, who have high degree of binding of glucocorticoid hormone to the receptor, than in patients with low degree of binding ($p = 0.006$). A positive correlation between percentage of T-helpers and fluorescence intensity of dexamethasone conjugated with fluorescein isothiocyanate in blood monocytes was found ($R = 0.615$, $p = 0.007$). There were no significant differences in the percentage of T-lymphocytes, cytotoxic T-lymphocytes, NK cells, NKT cells, regulatory T-lymphocytes in patients with different degrees of binding of glucocorticoid hormone to the receptor. In patients with COPD with high degree of interaction between the glucocorticoid receptor and its ligand the absolute ($p = 0.020$) and relative ($p = 0.028$) numbers of peripheral blood eosinophils are higher than those in patients with low level of binding of the hormone to its receptor.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), monocytes, glucocorticoids, receptors, steroid resistance.

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПЛАЗМИД ДЛЯ ДНК-ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Стёганцева М. В., Шинкевич В. А., Мелешко А. Н.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», п. Боровляны, Республика Беларусь

Реферат. Использование генетических конструкций для ДНК-вакцинации онкологических заболеваний становится все более популярным. Это связано с мобильностью и пластичностью системы нуклеиновых кислот. Дизайн конструкции всецело зависит от целей исследования и может включать множество различных структурных и функциональных элементов. Тем не менее при сборке вакцины необходимо учитывать ряд регуляторных компонентов, без которых конструкция не будет обладать терапевтическими свойствами. Об этом и пойдет речь в данной статье на примере сборки ДНК-вакцин против нейробластомы.

Ключевые слова: иммунотерапия, ДНК-вакцина, генетические конструкции, нейробластома, MAGE.

Введение. На сегодняшний день ДНК-вакцинация является одним из перспективных направлений иммунотерапии рака. Показания для ДНК-вакцинации — достижение длительной клинической ремиссии (около полугода) или очень низкая скорость прогрессии, с высоким риском развития рецидива (меланомы, нейробластома и др.) [1]. Это крупный блок терапевтических манипуляций, основанный на активации собственной иммунной системы человека (вакцинация) или задействование ее компонентов (таргетные антитела, цитокинотерапия) для борьбы с опухолью [2].

ДНК-вакцина представляет собой генетическую конструкцию, которая состоит из вектора для экспрессии и закодированного антигена (или нескольких), против которого планируется индуцировать иммунный ответ. Также она может содержать дополнительные иммуностимуляторные молекулы, которые

направлены на активацию не задействованных звеньев иммунитета. С точки зрения технологии производства ДНК-вакцины имеют ряд преимуществ перед другими видами вакцин: низкая токсичность, простота и дешевизна изготовления [3]. Показано, что введение «голой» ДНК вакцины способно приводить к клеточному и гуморальному иммунному ответу на антигены, клонированные в плазмидном векторе [4, 5].

В качестве антигена для создания ДНК-вакцины могут быть использованы любые специфические молекулы. Как известно, опухолевые клетки имеют определенный спектр молекулярных характеристик, отличающих их от нормальных клеток. Для иммунной системы данные молекулярные мишени являются антигенами, на которые может вырабатываться иммунный ответ. Например, мутантные белки, химерные транскрипты или молчащие гены, активированные в результате клональной эволюции опухоли представляют группу опухоль-специфических антигенов. Они могут быть специфическими как для конкретной опухоли (NPM1-ALK при анапластической крупноклеточной лимфоме), так и для группы опухолей с общими молекулярными паттернами (CEA, MAGE, BAGE при солидных опухолях различной этиологии). Также антигенные детерминанты опухоли могут быть молекулами, которые в норме экспрессируются здоровыми клетками организма, однако в результате патогенетических изменений их экспрессия многократно увеличена в клетках опухоли. Это позволяет дифференцировать их от нормальных клеток. Однако к антигенам такого рода физиологический иммунный ответ минимален в связи с наличием толерантности к аутоантигенам [6].

В рамках данного исследования мы разработали и собрали ДНК-вакцины против нейробластомы (далее — НБ). Выбор данного заболевания связан с тем, что НБ — вторая по частоте встречаемости после острых лейкозов детская опухоль, а также самая распространенная среди солидных опухолей. Большинство детей на момент диагноза имеют обширную метастазирующую опухоль и соответственно неблагоприятный прогноз. Хирургическое лечение нейробластомы ограничено, используется лучевая и химиотерапия. Однако, не смотря на использование новых различных схем лечения, нейробластомы часто рецидивируют, а $\frac{3}{4}$ стадия вовсе не излечимы [7], поэтому разработка новых иммунотерапевтических подходов крайне актуальна.

Цель работы — сборка нескольких вариантов генетических конструкций для ДНК-вакцинации и доказательство их экспрессионную активность.

Материалы и методы. *Выделение РНК, синтез кДНК*

В качестве исходного материала для мышинных антигенов были использованы надпочечники мыши линии BALB/c, собранные в стерильных условиях. Замороженные органы смешивали с 50 мкл RLT буфера (Qiagen) для предотвращения преждевременной деградации РНК в образце и растирали в ступке с жидким азотом до гомогенного состояния. Для амплификации аналогичных человеческих антигенов использовали биоптаты опухоли нейробластомы. К клеточной суспензии добавляли 1 мл TriReagent. РНК выделяли хлороформной преципитацией. В синтез кДНК вносили 1 мкг РНК в конечном объеме 10 мкл. Реакционная смесь включала: 5xFirstBuffer (4 мкл), dNTP 2,5 mM (1 мкл), RandomHexamer (1 мкл), RNaseinhibitors (0,5 мкл), SuperScriptIII (1 мкл).

ПЦР, электрофорез в агарозном геле

Праймеры для амплификации подбирали с помощью программы Primer3Plus. Амплификацию проводили методом гнездовой ПЦР. ПЦР проводилась в объеме 25 мкл и включала 2,5 мкл 10xBuffer, 0,2 мкл 25 mM dNTP, 1,5 мкл 25 mM MgCl₂ (PromegaCorporation, USA), 0,15 мкл SUPfxPol, по 5 мкл праймеров F/R 2,5 pMol, 9,65 мкл H₂O.

ПЦР в реальном времени

ПЦР в реальном времени проводилась в объеме 12,5 мкл в двух повторах. Реакционная смесь включала TaqMan MasterMix, сток праймеров и воду. Амплификация проводилась на базе CFX 96 (Bio-Rad, USA) при поддержке программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager Software. В качестве внутреннего контроля использовали ген HPRT1.

Рестрикция

Для рестрикции ПЦР фрагментов, скрининга и проведения клонирования использовали следующие рестриктазы: BamHI, EcoRI, KpnI, NotI, HindIII (FastDigest, Thermo Scientific) и EcoRV (Thermo Scientific).

Вектора, лигирование, трансформация

В качестве векторов использовали плазмиды TZ57R/T и pING. Трансформацию проводили кальций-хлоридным методом. Выделение плазмидной ДНК проводили набором ChargeSwitch – ProPlasmidminikit (Invitrogen, USA) в соответствии с инструкцией производителя.

Секвенирование

Реакция проводилась в объеме 10 мкл и состояла из 1 мкл Big Dyeterminator v3.1 Buffer, 1 мкл BigDye, 4 мкл PrimerF/R, 3 мкл H₂O, 1 мкл ДНК. Протокол реакции: 96 °C — 1 мин; 96 °C — 10 с, 50 °C — 5 с, 60 °C — 4 мин — 25 циклов.

Результаты и их обсуждение. Для нейробластомы существует ряд установленных антигенов, которые могут быть использованы для создания терапевтической вакцины против опухоли. В качестве таких антигенов для создания конструкций нами было выбрано 4 антигена. Тирозин гидроксилаза (далее — TH), т. к. все случаи нейробластомы характеризуются высокой и стабильной экспрессией TH независимо от стадии и N-Мус амплификации [8]. При этом экспрессия TH отсутствует во всех нормальных тканях и органах человека, кроме иммунопревелигированных органов. Таким образом, TH оказывается практически идеальной мишенью для направленной иммунизации против нейробластомы.

Среди антигенов с высокой экспрессией при нейробластоме можно выделить ингибитор апоптоза Survivin (BIRC5). Данный ген необходим для поддержания жизнеспособности опухолевых клеток и ингибирования антисмысловых олигонуклеотидов, малых интерферирующих РНК и др. молекул, которые приводят к гибели опухолевых клеток [9]. Оверэкспрессия Survivin наблюдается в 90 % случаев заболевания нейробластомой и ассоциирована с возрастом, стадией, неблагоприятной гистологией, N-Мус амплификацией и может служить предиктором развития рецидива [5]. В силу аутологичности данных антигеновони могут индуцировать недостаточный иммунный ответ, поэтому был использован ген капсида вируса картофеля X (PVXCP) в качестве иммуностимулятора.

Кроме того, для нейробластомы показана экспрессия герминальных антигенов (*от англ.* Cancer testis antigens) из семейства MAGE (*от англ.* Melanoma antigen), GAGE и др. Для нашего исследования мы выбрали следующие антигены: MAGE-A1, MAGE-A3. Данные антигены экспрессируются только в сперматогониях и не экспрессируются в нормальных клетках и тканях [10].

Создание генетических конструкций

Ключевым моментом в сборке генетической конструкции является продуманный дизайн. Большое значение имеет расположение и ориентация элементов в векторе для экспрессии, а также включение в схему сборки регуляторных элементов, необходимых для эффективной транскрипции и трансляции. В нашем случае мы добавляли консенсусную последовательность Козак перед стартовым кодоном как фактор инициации трансляции. Для создания цельного слитого белка из антигена и иммуно-стимуляторного гена PVXCP из последовательности антигена искусственно убирали стоп-кодон. Соединение структурных элементов конструкции между собой и с экспрессионным вектором осуществляли путем внесения уникальных сайтов рестрикции (рисунок 1).

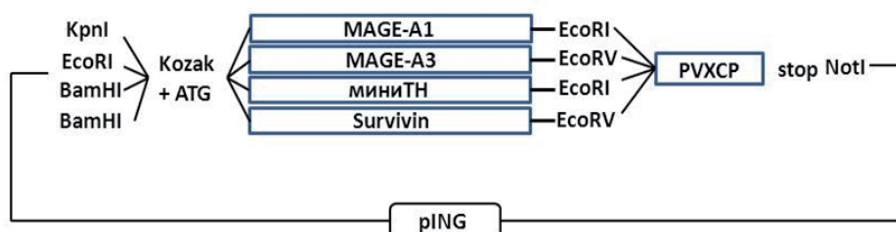


Рисунок 1. — Дизайн генетических конструкций

Первым шагом было получение вектора pING с клонированным геном PVXCP. Для этого фрагмент PVXCP амплифицировали из кДНК капсида вируса-Х картофеля. На втором шаге амплификации вносили уникальные сайты рестрикции для последующего субклонирования антигенов: EcoRI/EcoRV – PVXCP – NotI. Затем ПЦР продукты очищали коммерческим набором и лигировали в вектор pTZ57R/T по T/A-концам. Данный промежуточный вектор необходим для дополнительной селекции клонов посредством наличия LacZ-системы, которая позволяет дифференцировать плазмиду со вставкой и без (синие колонии — без вставки, белые — со вставкой). Плазмидур TZ57R-PVXCP трансформировали в клетки *E. coli*, культивировали 18 ч, после чего проводили ПЦР скрининг с универсальными праймерами UC19 F/R, которые фланкируют место вставки. Положительные колонии секвенировали по Сэнгеру и при отсутствии нуклеотидных замен и наличии всех встроенных элементов из отобранных клонов выделяли плазмиду. Затем фрагмент PVXCP вырезали из pTZ57R/Ти лигировали с порезанным вектором pING, ранее обработанным соответствующими рестриктазами. Полученной конструкцией трансформировали клетки *E. coli*. По результатам ПЦР скрининга колоний были отобраны образцы для секвенирования (рисунок 2 А, В). Генетические конструкции были проверены на соответствие референсным последовательностям, правильность сборки и расположению функциональных элементов.

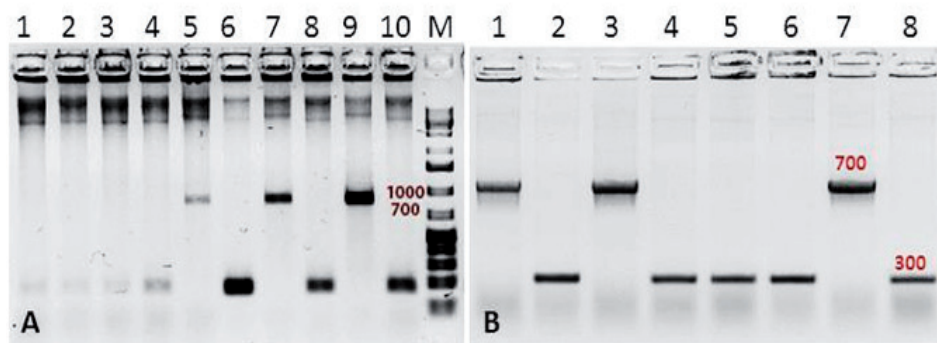


Рисунок 2. — Электрофорез скрининга трансформированных колоний *E. coli*, pING — PVXCP (EcoRV-NotI) (A), pING — PVXCP (EcoRI-NotI) (B): 1–10 — колонии, М — маркер молекулярного веса

Следующим этапом было клонирование нейробластома-ассоциированных антигенов в полученную плазмиду pING-PVXCP. Для этого каждый из 4 антигенов амплифицировали из кДНК в два шага. В 1-м шаге проводили амплификацию участка, кодирующего целевой транскрипт с захватом около десятка нуклеотидов по краям от старт- и стоп-кодона, на 2-м шаге при помощи праймеров вносили в последовательность сайты рестрикции и необходимые регуляторные элементы. Первый этап клонирования проводили с использованием вектора pTZ57R/T. Лигирование вектора pTZ57R/T и антигенов проходило по T/A концам. В связи с этим после второго шага ПЦР было добавлено 10–15 циклов с Taq-полимеразой, которая добавляет поли А-концы по сторонам фрагментов. Полученные конструкции трансформировали в клетки *E. coli* кальций-холодовым методом. Скрининг клонов проводили методом ПЦР амплификации с праймерами UC19 F/R (рисунок 3).

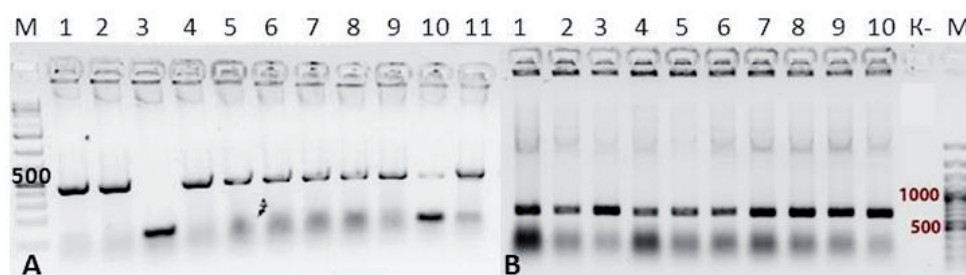


Рисунок 3. — Электрофорез скрининга трансформированных колоний *E. coli*, pTZ57R/T-TH (A), pTZ57R/T-Survivin (B): 1–10 — колонии, «К-» — отрицательный контроль, М — маркер молекулярного веса

Положительные по результатам скрининга клоны pTZ57R-Ag секвенировали и при соответствии всем заявленным требованиям целевые колонии культивировали до достижения log-фазы, а затем выделяли плазмидную ДНК. Из полученных плазмид рестриктазами вырезали фрагменты антигенов TH, Survivin, MAGE-A1 и MAGE-A3, каждый из которых лигировали с соответствующим вектором для экспрессии pING-PVXCP. Полученной конструкцией трансформировали клетки *E. coli*. Скрининг колоний проводили методом ПЦР с праймерами к флангам плазмиды (рисунок 4).

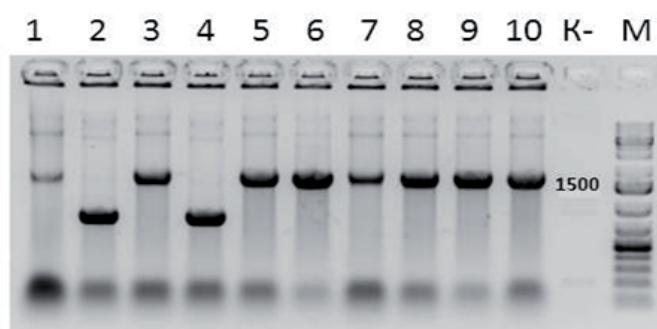


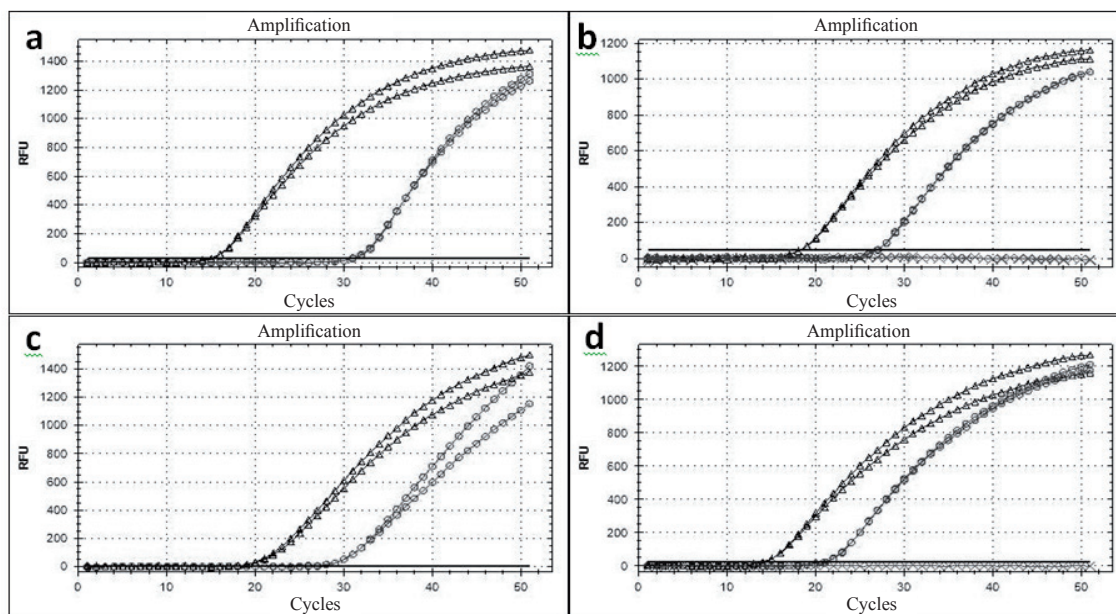
Рисунок 4. — Электрофорез скрининга трансформированных колоний *E. coli*, pING-MAGE1-PVXCP: 1–10 — колонии, «К-» — отрицательный контроль, М — маркер молекулярного веса

Клоны бактерий со вставкой нужной длины использовались для выделения плазмиды pING-Ag-PVXCP. Правильность сборки конструкции плазмиды проверялась методом ДНК секвенирования. Готовые конструкции представляли собой плазмидные препараты ДНК-вакцины.

Экспрессия антигенов препарата вакцины

Для оценки экспрессии собранных конструкций проводили трансфекцию клеточной линии НЕК293Т и инкубировали клетки в течение 2-х сут. Затем клетки снимали и выделяли РНК с дополнительной обработкой ДНКазой с целью сократить вклад примесей плазмиды.

Синтез кДНК для каждого образца проводили в двух вариантах с обратной транскриптазой (RT+) и без нее (RT-). Такая вариация синтеза была выбрана для того, чтобы удостовериться в разнице между двумя результатами экспрессии. Должны быть расхождения в уровне экспрессии среди целевых трансгенов и оставшейся примесью плазмиды.



a — mMAGE1-PVXCP; b — MAGE-A3-PVXCP; c — miniTN-PVXCP; d — Survivin;
 Δ — «RT+»; O — «RT-»

Рисунок 5. — Экспрессия антигенов в контроле и трансфицированной клеточной линии

По результатам ПЦР в реальном времени экспрессия искомым антигенов не наблюдалась в контрольной клеточной линии НЕК293Т, которая не была трансфицирована плазмидной ДНК. Специфическая экспрессия образцов без обратной транскриптазы (RT-) проявлялась от 25 до 30-го цикла, что свидетельствовало о наличии примеси плазмиды. Экспрессия трансгена (RT+) превышает соответствующую экспрессию в группе (RT-) на 15–20 циклов, что соответствует повышению ее уровня от 3 до 4 порядков (рисунок 5).

Экспрессия трансгена превышает экспрессию соответствующих генов в норме-контроле от 10 до 20 циклов, что соответствует повышению уровня экспрессии от 3 до 6 порядков. Это подтверждает работоспособность встраиваемых конструкций, а соответственно качество и правильность сборки. Подобным образом может быть оценена экспрессия трансгена и в условиях *in vivo*.

Закключение. Собранные конструкции с четырьмя наиболее перспективными нейробластомными антигенами прошли проверку аутентичности нуклеотидной последовательности, а также проверена их способность экспрессироваться в условиях *in vitro*. Данные ДНК-вакцины могут быть использованы для проведения доклинических испытаний на животных.

Литература

1. DNA vaccine for cancer immunotherapy / B. Yang [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2014. — Vol. 10, № 11. — P. 3153–3164.
2. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer / J. A. Berzofsky [et al.] // J. Clin. Invest. — 2014. — Vol. 113, № 11. — P. 1515–1525.
3. Стёганцева, М. В. Противораковая ДНК-вакцинация: принцип и возможности метода / М. В. Стёганцева, А. Н. Мелешко // Мед. иммунология. — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 145–156.

4. A rationally designed tyrosine hydroxylase DNA vaccine induces specific antineuroblastoma immunity / N. Huebener [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2008. — Vol. 7, № 7. — P. 2241–2251.
5. Survivinminigene DNA vaccination is effective against neuroblastoma / S. Fest [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 125. — P. 104–114.
6. Vigneron, N. Human tumor antigens and cancer immunotherapy / N. Vigneron // *BioMed. Res. Int.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 1–17.
7. Cheung, N. K. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy / N. K. Cheung, M. A. Dyer // *Nature Rev.* — 2013. — Vol. 13. — P. 397–407.
8. Robles-Frías, M. J. Neuroblastoma initially presenting as a primary bone tumor: diagnostic value of molecular assays for tyrosine hydroxylase / M. J. Robles-Frías // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003. — Vol. 40, № 3. — P. 167–170.
9. A novel anti-apoptosis gene, Survivin, expressed in cancer and lymphoma / G. Ambrosini [et al.] // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3, № 8. — P. 17–21.
10. The biology of cancer testis antigens: putative function, regulation and therapeutic potential / E. Fratta [et al.] // *Mol. Oncol.* — 2011. — Vol. 5. — P. 164–182.

CONSTRUCTION OF RECOMBINANT PLASMIDES FOR DNA VACCINATION AGAINST NEUROBLASTOMA

Stegantseva M. V., Shinkevich V. A., Meleshko A. N.

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology, Hematology and Immunology”,
Borovlyani, Republic of Belarus*

The use of genetic constructs for DNA vaccination of oncological diseases is becoming increasingly popular. This is due to the mobility and plasticity of the nucleic acid system. The design of a construction depends entirely on the objectives of the study and can include many different structural and functional elements. Nevertheless, when assembling a vaccine, a number of regulatory components need to be considered, without which the construct will not have therapeutic properties. This will be discussed in this article on the example of the assembly of DNA vaccines against neuroblastoma.

Keywords: immunotherapy, DNA-vaccine, genetic constructions, neuroblastoma, MAGE.

СОСТОЯНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Лелевич В. В., Виницкая А. Г., Лелевич С. В., Смирнов В. Ю., Сарана Ю. В.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Реферат. Разработана модель прерывистой морфиновой интоксикации, основанная на 1, 2, 3 и 4-х циклах внутрибрюшинного введения крысам морфина (дважды в сут, 4 сут, 30 мг/кг в течение 1-го цикла, 40 мг/кг в течение последующих циклов), перемежающихся периодами, свободными от наркотика. Исследовано влияние прерывистого введения морфина на уровни свободных аминокислот и их производных в плазме крови. Наиболее значительные изменения исследуемых показателей проявились после 3-х и 4-х циклов прерывистой морфиновой интоксикации. Среди них: уменьшение концентраций ароматических, незаменимых и кетогенных аминокислот после 3-х циклов введения морфина. Введение морфина максимальной длительности сопровождается статистически значимым ростом в плазме концентраций АРУЦ, незаменимых аминокислот и суммарного количества всех аминокислот, что указывает на активный протеолиз в тканях.

Ключевые слова: прерывистая морфиновая интоксикация, пул свободных аминокислот, ВЭЖХ, плазма крови.

Введение. Морфин является первичным метаболитом героина, который активно используется в экспериментальной наркологии для моделирования опийной интоксикации и зависимости [1]. Попадая в организм, морфин оказывает действие на большинство органов и тканей, т. к. в одних клетках он взаимодействует со специальными рецепторами, в других — превращается в более активные метаболиты, а третьи подвергаются действию гормонального дисбаланса [1, 2]. В литературе описаны два экспериментальных режима морфиновой интоксикации, относящиеся к хроническому (continuous) и прерывистому (intermittent) введению наркотика [2]. Последний моделирует наиболее распространенный характер употребления наркотиков в человеческой популяции, который можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов опийной интоксикации и отмены их потребления. В этой связи прерывистую морфиновую интоксикацию следует расценивать как новое клиническое состояние наркомании с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов морфиновой абстиненции [3].

Пул свободных аминокислот плазмы крови представлен набором метаболически и функционально взаимосвязанных соединений, концентрации которых отражают процессы, происходящие в организме в самых различных экспериментальных и патологических ситуациях [4]. Учитывая необходимость привлечения фундаментальных знаний при разработке медикаментозных методов лечения опиоидной зависимости, представляется целесообразным комплексное изучение эффектов прерывистой морфиновой интоксикации на содержание в плазме крови различных аминокислот и родственных им соединений.

Цель работы — оценка влияния прерывистого введения морфина разной длительности на состояние пула свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс.

Материалы и методы. Была разработана и проведена экспериментальная модель прерывистой морфиновой интоксикации путем циклического, субхронического введения крысам раствора морфина в увеличивающихся дозах с целью формирования толерантности. Эксперименты были выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Животных содержали при естественном цикле освещения и свободном доступе к воде и пище.

Контрольная группа крыс (1-я) была сформирована из животных, которым внутривенно 2 раза в сут вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы его введения, как в группах прерывистой морфиновой интоксикации. Выбор единого контроля для всех подопытных групп животных был обусловлен отсутствием достоверных и статистически значимых различий в уровнях изученных соединений в тканях крыс, подвергнутых нескольким циклам введения физиологического раствора [3]. Во 2-й подопытной группе морфин вводили в суточной дозе 30 мг/кг массы тела два раза в сут в течение первых 4-х сут. В последующие три дня никаких манипуляций не производили. В 3-й подопытной группе использовали два цикла введения морфина. В 4-й группе количество циклов прерывистого введения наркотика составило три, в 5-й группе — четыре. Забой животных контрольной и подопытных групп проводился соответственно на 7; 15; 22 и 29-е сут от начала эксперимента в зависимости от количества циклов введения морфина или физиологического раствора.

В хлорном экстракте плазмы крови измеряли уровни свободных аминокислот и их производных методом обращенно-фазной хроматографии [5]. Дополнительно были измерены суммарные количества аминокислот: ароматических, с разветвленной углеродной цепью (далее — АРУЦ), заменимых и незаменимых, глико- и кетогенных, а также сумма всех аминокислот. Были изучены соотношения пулов аминокислот: АРУЦ/ароматические аминокислоты, заменимые/незаменимые, гликогенные/кетогенные аминокислоты. Достоверность различий между группами оценивали с применением дисперсионного анализа (ANOVA). Концентрации изученных показателей выражали в мкмоль/л. Результаты были представлены как средняя ошибка — стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований указывают на то, что введение морфина в прерывистом режиме вызывает значительные изменения обменных процессов в тканях организма, что выражается в дисбалансе пула свободных аминокислот в плазме крови. Выраженность этих изменений напрямую зависит от продолжительности поступления наркотика в организм и количества циклов «морфин — отмена наркотика».

Так, 2-я подопытная группа характеризуется наименьшей продолжительностью токсического воздействия морфина. Введение морфина в течение 4-х сут привело к достоверному повышению в плазме содержания восстановленного глутатиона, этаноламина, гистидина и фенилаланина и снижения концентраций глутамина, аланина и орнитина, относительно контроля (таблица 1). Рост уровня восстановленного глутатиона в плазме может быть связан с адаптивной активацией антиоксидантных процессов в тканях при этом виде морфиновой интоксикации. Подобный эффект повышения в крови уровней антиоксидантов наблюдали другие исследователи при моделировании хронической морфиновой интоксикации и синдрома отмены наркотика [6]. Одновременно в этой группе крыс достоверно выросло суммарное содержание кетогенных аминокислот и снизилось соотношение «заменимые/незаменимые аминокислоты» (таблица 2). Уровни остальных показателей аминокислотного пула плазмы крови достоверно не изменились.

Таблица 1. — Содержание аминокислот и их производных (мкмоль/л) в плазме крови крыс при прерывистой морфиновой интоксикации (далее — ПМИ)

Показатели	Экспериментальные группы				
	контроль	№ 2 ПМИ — 1 цикл	№ 3 ПМИ — 2 цикла	№ 4 ПМИ — 3 цикла	№ 5 ПМИ — 4 цикла
Аспаргат	33,6±,9	35,9±4,0	27,9±1,0•	29,7±1,3	32,4±1,1
Глутатион восстановленный	2,71±0,39	3,80±0,50*	2,11±0,13•	2,32±0,08•	2,58±0,07•
Глутамат	232±27	239±33	228±12	225±14	286±15#
Аспарагин	59,4±6,3	68,9±10,9	53,8±1,7	61,5±2,4	71,7±1,9•
Серин	296±45	302±43	364±14	288±19	335±24
Глутамин	715±53	539±64*	690±28	667±25	806±112•
Гистидин	74,0±5,3	86,8±4,0*	85,4±2,6	74,3±4,2••	74,3±4,8
Глицин	134±24	105±14	161±10•	133±6	199±16*•#
Аргинин	209±24	245±20	181±11•	160±8*•	197±12
Аланин	654±62	572±121*	670±46•	690±21•	512±17#
Таурин	189±15	248±15	167±3	172±8•	227±24•
ГАМК	4,55±0,76	4,91±0,91	3,80±0,27	3,33±0,16	3,12±0,24
Тирозин	105±7	96±8	86±3*	85±5*	106±4•#
Этаноламин	12,7±1,0	16,7±1,6*	13,3±0,7•	14,2±1,1	17,9±1,3*•#
Валин	218±22	212±21	199±6	209±8	245±9•
Метионин	64,1±5,8	72,7±4,7	59,2±2,1•	57,9±1,8•	65,9± 2,6
Триптофан	125±10	116±9	97±3*	103±10	99±6*
Фенилаланин	89,6±7,2	106,0±5,4*	84,8±2,3•	85,5±2,9•	98,6±3,5•#
Изолейцин	101±13	107±13	92±5	99±5	144±11*••#
Лейцин	168±15	174±14	158±4	159±6	182±4
Орнитин	36,6±3,4	25,0±5,6*	37,8±1,3•	38,7±2,2•	30,9±3,7
Лизин	226±28	296±46	165±21•	149±11*•	34 ±22*•#
<p>* — статистически значимые различия с контролем; • — статистически значимые различия с группой № 2; ♦ — статистически значимые различия с группой № 3; # — статистически значимые различия с группой № 4.</p>					

Таблица 2. — Показатели аминокислотного пула в плазме крови крыс (мкмоль/л) при ПМИ

Показатели	Экспериментальные группы				
	контроль	№ 2 ПМИ — 1 цикл	№ 3 ПМИ — 2 цикла	№ 4 ПМИ — 3 цикла	№ 5 ПМИ — 4 цикла
Ароматические аминокислоты	320±22	318±21	268±5*•	274±12*•	304±11
АРУЦ	486±49	493±45	449±14	467±18	571±21♦#
АРУЦ/аромати- ческие аминокислоты	1,51±0,06	1,54±0,08	1,68±0,04	1,71±0,05*•	1,89±0,09*•♦
Заменимые аминокислоты	2229±206	1959±272	2281±91	2179±54	2349±154
Незаменимые аминокислоты	1341±88	1475±94	1245±32•	1215±53•	1647±67*•♦#
Заменимые/ незаменимые аминокислоты	1,67±0,13	1,32±0,14*	1,84±0,07•	1,82±0,09•	1,44±0,12*♦

Окончание таблицы 2

Показатели	Экспериментальные группы				
	контроль	№ 2 ПМИ — 1 цикл	№ 3 ПМИ — 2 цикла	№ 4 ПМИ — 3 цикла	№ 5 ПМИ — 4 цикла
Гликогенные аминокислоты	2965±253	2782±327	3024±109	2872±78	3216±153
Кетогенные аминокислоты	394±25	471±36*	323±20*•	308±10*•	530±25*♦#
Гликогенные/ кетогенные аминокислоты	7,69±0,87	6,14±0,92	9,71±0,91•	9,40±0,40•	6,11±0,39♦#
Сумма аминокислот	4139±287	4090±362	4041±107	3898±103	4609±184#
* — статистически значимые различия с контролем; • — статистически значимые различия с группой № 2; ♦ — статистически значимые различия с группой № 3; # — статистически значимые различия с группой № 4.					

Увеличение продолжительности введения морфина на фоне периода лишения наркотика (3-я группа) оказало более выраженное воздействие на изученные показатели аминокислотного пула в плазме крови. На 15-е сут после двух циклов морфиновой интоксикации значительно снизились уровни тирозина и триптофана по отношению к контролю, что вызвало статистически значимое снижение общего пула ароматических аминокислот (таблицы 1, 2). Сравнение концентраций свободных аминокислот в группах с большей (3-я группа) и меньшей морфиновой нагрузкой (2-я группа) показало достоверное уменьшение уровней незаменимых аминокислот (аргинина, метионина, фенилаланина и лизина) на фоне снижения суммарного пула незаменимых аминокислот. Одновременно уменьшились концентрации этаноламина, аспартата, глутатиона, на фоне повышения глицина, аланина и орнитина (таблица 1). Снижение пула незаменимых аминокислот на фоне неизменного пула заменимых вызвало достоверное падение соотношения «заменимые/незаменимые аминокислоты» относительно 2-й группы. Одновременно в плазме крови снизился общий пул кетогенных аминокислот, что привело к росту соотношения «гликогенные/кетогенные» аминокислоты по сравнению с 2-й группой (таблица 2).

Увеличение длительности морфиновой интоксикации до трех циклов (4-я группа) сопровождалось еще более выраженными сдвигами аминокислотного пула плазмы крови, что свидетельствует о возможном усилении метаболических нарушений в тканях. Так, в плазме крови крыс этой группы регистрируется достоверное снижение концентраций гистидина, аргинина, таурина, тирозина, метионина и лизина и увеличение аланина и орнитина по отношению к значениям во 2-й группе (таблица 1). Снижение пула ароматических аминокислот по отношению к контролю и 2-й группы сопровождалось ростом индекса Фишера соотношения «аминокислоты с разветвленной углеродной цепью АРУЦ/ароматические аминокислоты», которому отводится важная роль в диагностике функциональных нарушений печени [6]. Снижение уровня глутатиона в плазме крови крыс, подвергнутым 3-м циклам прерывистой морфиновой интоксикации, вероятно, свидетельствовало об ослаблении антиоксидантной активности плазмы крови, вызванной длительным поступлением морфина в организм. В настоящее время доказана способность морфина активировать процессы оксидативного стресса в тканях, особенно при длительном введении [7]. Помимо этого, здесь наблюдали статистически значимое снижение концентраций незаменимых и кетогенных аминокислот, что привело к повышению соотношений «заменимые/незаменимые», «гликогенные/кетогенные» аминокислоты. Эти изменения повторяли сдвиги, наблюдаемые в группе крыс, подвергнутых двум циклам прерывистой морфиновой интоксикации (таблица 2). Тем не менее они отличались большей выраженностью в связи с увеличением продолжительности токсического воздействия.

Применение четырех циклов морфиновой интоксикации в 5-й группе вызвало еще более выраженные сдвиги в концентрациях отдельных групп аминокислот. Здесь наблюдали значительное повышение в плазме концентраций аминокислот с разветвленной углеродной цепью (изолейцина и валина) по отношению к 4-й группе (таблица 1). Это привело к увеличению общего пула АРУЦ и соотношения «АРУЦ/ароматические аминокислоты» (таблицы 1, 2). Кроме этого, в этой ткани выросли концентрации незаменимых и кетогенных аминокислот, что привело к статистически значимому росту суммарной концентрации изученных соединений по сравнению с 4-й группой (таблица 2). Аккумуляция в плазме крови свободных аминокислот, и особенно, незаменимых, может свидетельствовать об активном распаде белков

в тканях, вызванных наиболее длительным режимом морфиновой интоксикации. Следовательно, применение 4-х циклов прерывистой морфиновой интоксикации вызывает наиболее выраженный дисбаланс изученных показателей аминокислотного пула плазмы крови.

Заключение. Таким образом, прерывистый режим введения морфина сопровождается статистически значимыми сдвигами в концентрациях изученных показателей аминокислотного пула. Этот дисбаланс проявляется уже после 4-дневного введения морфина и усиливается после применения нескольких циклов введения препарата. Наиболее значительные изменения в уровнях показателей аминокислотного пула происходят после 3 и 4-х циклов прерывистой морфиновой интоксикации. Среди них уменьшение концентраций ароматических, незаменимых и кетогенных аминокислот после трех циклов введения морфина. Прерывистая морфиновая интоксикация максимальной длительности сопровождается статистически значимым ростом в плазме концентраций АРУЦ, незаменимых аминокислот и суммарного количества всех аминокислот, что указывает на активный протеолиз в тканях. Анализ динамики уровней восстановленного глутатиона в плазме крови опытных крыс свидетельствует об активации антиоксидантных процессов в группе с минимальной токсической нагрузкой и угнетении их в группах животных, подвергнутых нескольким циклам прерывистой морфиновой интоксикации.

Литература

1. Le Moal, M. Drug addiction : pathways to the disease and pathophysiological perspectives / M. Le Moal, G. F. Koob // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Vol. 17, № 6–7. — P. 377–393.
2. Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems : a role in locomotor sensitization // T. Le Marec [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2011. — Vol. 216, № 2. — P. 297–303.
3. Влияние прерывистой морфиновой интоксикации на состояние пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга / В. В. Лелевич [и др.] // *Нейрохимия*. — 2015. — Т. 32, № 3. — С. 252–258.
4. Шейбак, В. М. Аминокислоты и иммунная система / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая. — М. : Изд-во «Пальмир», 2010. — 356 с.
5. Дорошенко, Е. М. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, Л. И. Нефедов, А. А. Глазев; МВИ. МН 806-98 : утв. БелГИМ. — Минск, 2008.
6. Measurement of serum branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease / K. Suzuki [et al.] // *Hepatology Res.* — 2008. — Vol. 38, № 3. — P. 267–272.
7. Влияние синдрома отмены морфина на показатели свободнорадикального гомеостаза и систему оксида азота в печени и тимусе крыс / Л. Ф. Панченко [и др.] // *Биомед. химия*. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 460–470.

FREE AMINO ACIDS IN THE BLOOD PLASMA AFTER DISCONTINUOUS MORPHINE INTOXICATION OF DIFFERENT DURATION

*Lelevich V. V., Vinitzkaya A. G., Lelevich S. V., Smirnov V. Y., Sarana Y. V.
Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus*

The rodent model of the discontinuous morphine intoxication was developed, based on the 1, 2, 3, and 4 cycles of intraperitoneal morphine administration to rats (twice daily for 4 days, 30 mg/kg during the 1st cycle, 40 mg/kg during the next cycles). These cycles were alternated with the drug free periods. The influence of discontinuous morphine treatment was studied on the levels of amino acids and their derivatives in the blood plasma. The most significant changes in the indices tested were noted after 3 and 4 cycles of morphine administration. The 3 cycles of the intermittent morphine administration led to decrease in the plasma levels of aromatic, essential and ketogenic amino acids. The most prolonged morphine intoxication was followed by significant accumulation in the blood of all amino acids, especially the branched chain and essential ones that might suggest activation of proteolysis in the tissues.

Keywords: discontinuous morphine intoxication, free amino acids, HPLC, blood plasma.

АНАЛИЗ СЕГМЕНТА АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
БЕЛОРУССКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Гурин С. А., Гордейко М. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведены маркетинговые исследования рынка антисекреторных лекарственных средств (далее — ЛС) в Республике Беларусь. Установлено, что на фармацевтическом рынке Беларуси основной ассортимент (80 %) формируется за счет лекарственных средств иностранного производства. Отечественные ЛС насчитывают 9 торговых наименований. Наиболее насыщенным является сегмент ингибиторов протонного насоса (далее — ИПП), причем основную часть представляют омепразолы и только два наименования эзомепразола. Генерические ЛС полного цикла отечественного производства отсутствуют.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, антисекреторные лекарственные средства, фармацевтический рынок.

Введение. Кислотозависимыми заболеваниями (далее — ККЗ) желудочно-кишечного тракта (далее — ЖКТ) являются заболевания, при которых соляная кислота выступает либо как повреждающий фактор, либо как фактор, поддерживающий течение (прогрессирование) болезни, и в лечении которых необходимо связывание соляной кислоты или блокада желудочной секреции. ККЗ являются наиболее распространенными среди болезней органов пищеварения. В настоящее время к данной группе заболеваний относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (далее — ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori*, функциональную диспепсию, а также симптоматические гастропатии.

Одним из самых распространенных кислотозависимых заболеваний ЖКТ является ГЭРБ.

Согласно определению ВОЗ ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

Распространенность ГЭРБ сохраняется стабильно высокой на протяжении последних десятилетий — заболевание обнаруживается у 40–50 % взрослого населения. Распространенность изжоги и эрозивного эзофагита максимальна в США и странах Западной Европы (около 20 % населения) и минимальна в Китае (2,5 %) и Корее (3,5 %).

Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования, основанные на изучении частоты и интенсивности изжоги в той или иной популяции, показали, что симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно 4–10 % населения, еженедельно — 20–30 %, ежемесячно — 50 %, заболеваемость ГЭРБ неуклонно возрастает [9, 10].

Медикаментозная терапия ГЭРБ направлена в основном на нормализацию кислотности и улучшение моторики. В соответствии с Гштадским руководством по лечению ГЭРБ и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, для медикаментозного лечения ГЭРБ назначают:

- антациды, снижающие кислотность желудочного содержимого;
- антисекреторные средства (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы), подавляющие секреторную функцию желудка;
- простагландины и другие ЛС, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка и ее устойчивость к действию различных ulcerогенных факторов [13, 15].

Главенствующую роль в терапии ГЭРБ и других заболеваний, связанных с нарушением кислотности, играют антисекреторные средства, т. к. являются наиболее эффективными из вышеперечисленных.

Назначить наиболее качественную и правильную терапию могут только специалисты, имеющие соответствующие навыки, т. е. врачи. Однако практика показывает, что сейчас в нашей стране существенное влияние на решение пациента о приобретении того или иного ЛС оказывает аптечный работник [4, 5].

Цель работы — маркетинговое исследование рынка антисекреторных лекарственных средств РБ, что позволит определить рыночную нишу, которая может быть заполнена за счет продукции отечественных производителей.

Материалы и методы. В качестве основного источника информации о ЛС для кабинетного исследования был использован Государственный реестр лекарственных средств в Республике Беларусь [3].

Государственный Реестр лекарственных средств включает 7 МНН, имеющих 43 торговых наименования, изготавливаемых в 15 странах мира (белорусских лекарственных средств — 9, зарубежных — 34).

Результаты и их обсуждение. Соотношение групп антисекреторных ЛС на фармацевтическом рынке представлено на рисунках 1, 2.

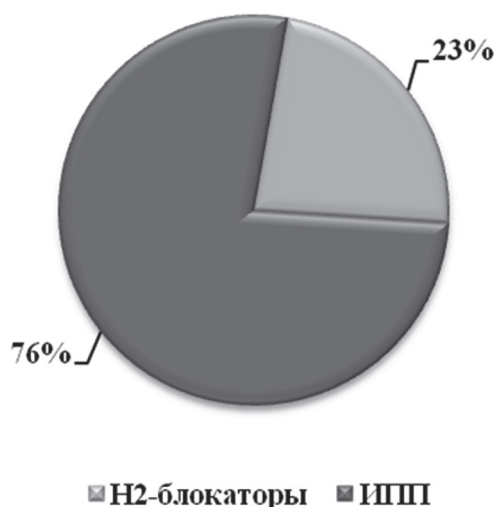


Рисунок 1. — Соотношение групп антисекреторных ЛС на фармацевтическом рынке

Среди отечественных и зарубежных ЛС наиболее насыщенным является сегмент ИПП, причем основную часть представляют омепразолы.

Это объясняется тем, что ИПП признаны наиболее эффективными ЛС в лекарственной терапии гастроэзофагально-рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка. Они обеспечивают длительное и стойкое снижение внутрижелудочного pH. По антисекреторной активности ИПП значительно (в 2–10 раз) превосходят H2-блокаторы.

Несмотря на эффективность ИПП, данная группа ЛС невелика среди отечественных производителей [4, 5].

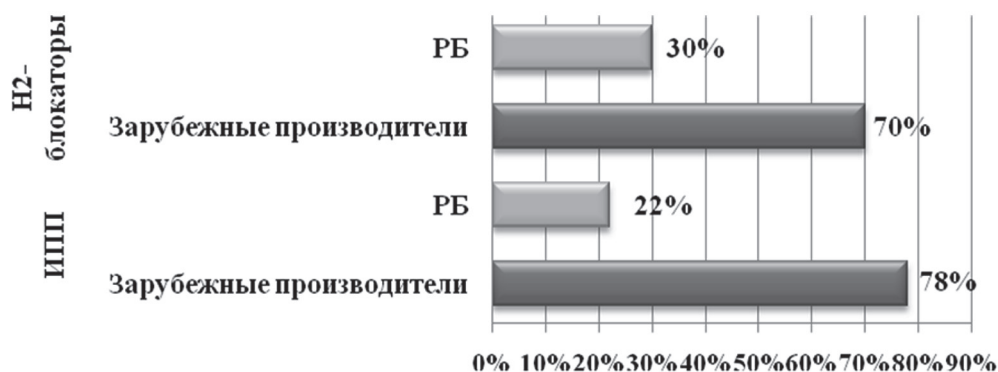


Рисунок 2. — Соотношение групп антисекреторных ЛС на фармацевтическом рынке РБ

На фармацевтическом рынке Беларуси в настоящее время основной ассортимент формируется за счет ЛС иностранного производства: на их долю приходится около 80 % (34 наименования). Отечественные ЛС занимают на рынке соответственно 20 % ассортимента, который насчитывает 9 торговых наименований (рисунок 3).

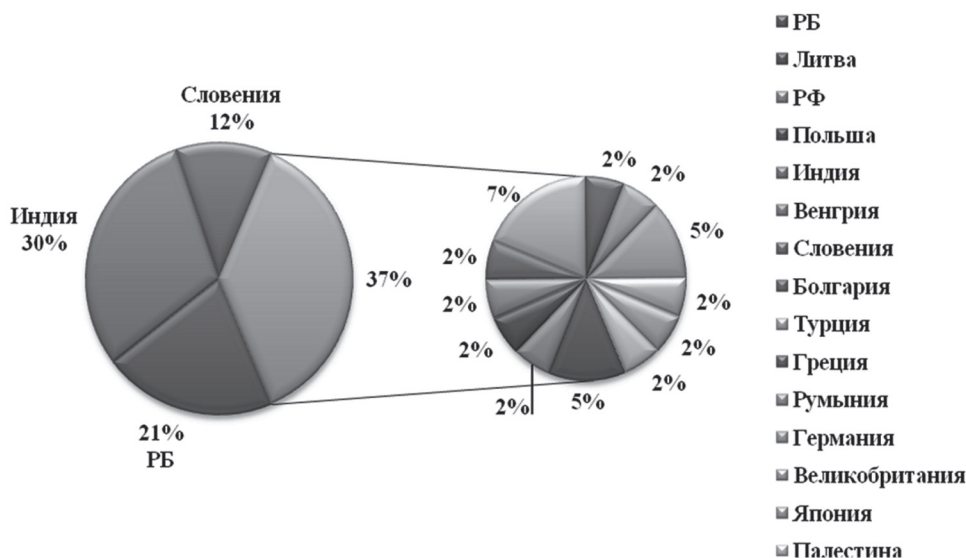


Рисунок 3. — Доли стран в производстве антисекреторных ЛС

Наиболее активные позиции среди стран-импортеров занимают фирмы Индии и Словении, которые зарегистрировали на белорусском рынке соответственно 38 и 15 % от общего количества наименований. Белорусские производители занимают второе место (21 %), зарегистрировав 9 ЛС 5 фирм-производителей. Индии принадлежит четвертое место в общей десятке и первое место среди стран дальнего зарубежья по количеству зарегистрированных наименований лекарственных средств.

Отечественные ЛС представлены следующими производителями:

- РУП «Белмедпрепараты»;
- ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»;
- ООО «Фармлэнд»;
- СООО «Лекфарм»;
- ЗАО «Фарматех».

Расширение номенклатуры отечественными фармацевтическими производителями за последние несколько лет осуществлялось, главным образом, за счет модификации препаратов традиционной номенклатуры и воспроизведения уже существующих на рынке лекарственных средств.

На белорусском рынке присутствуют всего два представителя ЛС на основе эзомепразола:

- Эзокар фирмы «Фармакар» (Палестина);
- Эманера, фирмы KRKA (Словения) [6, 7].

До ноября 2015 г. отечественные производители не выпускали ЛС, содержащие эзомепразол; 02.11.2015 был зарегистрирован Эзомепразол в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой по 20 и 40 мг совместного белорусско-индийского производства. Основное производство осуществляется индийской компанией Jubilant Generics, фасовка и упаковка готовых таблеток осуществляется на производственных мощностях РУП «Белмедпрепараты». Генерические ЛС полного цикла отечественного производства отсутствуют.

Лансопразол и рабепразол представлены в малых количествах (по 3 торговых наименования) по сравнению с омепразолом (15 наименований), хотя являются более эффективными. Доказательством этого являются многочисленные исследования и наблюдения практических врачей.

Анализ структуры лекарственных форм антисекреторных ЛС показал, что антисекреторные ЛС выпускаются преимущественно в форме таблеток или капсул (рисунок 4).



Рисунок 4. — Структура лекарственных форм антисекреторных средств

Это объясняется тем, что данные ЛФ имеют ряд преимуществ:

- высокая точность дозирования лекарственных веществ;
- локализация действия лекарств в различных отделах желудочно-кишечного тракта;
- высокая стабильность;
- портативность ЛФ, обеспечивающая удобство отпуска, хранение и транспортировку;
- маскировка неприятных органолептических свойств;

Для повышения стабильности ИПП при низких значениях рН и облегчения их всасывания в кишечнике все используемые для перорального приема формы ИПП выпускаются в специальных оболочках: кислотоустойчивые оболочки MAPS (омепразол-МАПС, эзомепразол), кишечнорастворимые оболочки (рабепразол), капсулы (омепразол, лансопразол), капсулы, содержащие пеллеты (лансопразол) [8, 9].

Кроме таблетированных ИПП существуют препараты для парентерального введения, применяемые в экстренных случаях или при нарушении акта глотания (фамотидин, ранитидин, омепразол, пантопразол).

Заключение:

1. В Республике Беларусь все антисекреторные входят в перечень лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача. Анализ структуры лекарственных форм антисекреторных ЛС показал, что антисекреторные ЛС выпускаются преимущественно в форме таблеток или капсул.

2. В перечень основных лекарственных средств для оказания медицинской помощи входят:

- Ранитидин (раствор для инъекций);
- Фамотидин (таблетки);
- Омепразол (капсулы).

3. Перечень лекарственных средств белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств, включает такие ЛС, как Фамотидин в таблетках и Омепразол в капсулах.

4. Генерические ЛС полного цикла отечественного производства отсутствуют. Лансопразол и рабепразол представлены в малых количествах (по 3 торговых наименования) по сравнению с омепразолом (15 наименований), хотя являются более эффективными.

Литература

1. Лекарства, медицина [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://lekmed.ru>. — Дата доступа : 12.04.2015.

2. Лекарственные средства отечественных фармпроизводителей—гарантированное белорусское качество / УП ЦЭИЗ [и др.] [Электронный ресурс]. — 2015. — Режим доступа : <http://www.pharma.by/partners/zakupka>. — Дата доступа : 22.03.2015.

3. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. — Минск, 1998. — Режим доступа : <http://rceth.by/Refbank>. — Дата доступа : 12.03.2016.

4. Слободянюк, Н. Н. Состояние рынка противоязвенных препаратов / Н.Н. Слободянюк // Провизор [Электронный ресурс]. — 2007. — № 16. — Режим доступа : <http://www.provisor.com.ua>. — Дата доступа : 07.02.2016.
5. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России. — Режим доступа : <http://www.rlsnet.ru>. — Дата доступа : 21.04.2016.
6. Национальный интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь, 2008. — Минск, 2008. — Режим доступа : <http://www.pravo.by/>. — Дата доступа : 14.03.2016.
7. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05 июня 2012 г. № 55 «Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача». — Режим доступа : <http://minzdrav.gov.by>.
8. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65 «Об утверждении перечня основных лекарственных средств». — Режим доступа : <http://minzdrav.gov.by>.
9. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2013 г. № 44 «Об установлении перечня лекарственных средств белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности, осуществляющих розничную реализацию лекарственных средств, и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь». — Режим доступа : <http://minzdrav.gov.by>.

ANALYSIS OF A SEGMENT OF THE ANTISECRETORY DRUGS OF THE BELARUSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Gurin S. A., Gordeiko M. A.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Conducted market research antisecretory medicines in the Republic of Belarus. It is established that in the pharmaceutical market of Belarus the main range (80 %) is formed at the expense of medicines of foreign production. Domestic drugs account for 9 trade names. Most saturated is segment of proton pump inhibitors (PPIS), and the main part of the present omeprazole and only 2 names of esomeprazole. Generic drugs full cycle of a domestic production do not exist.

Keywords: acid-related diseases, antisecretory drugs, the pharmaceutical market.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО

Гурина Н. С., Шевчук С. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучен ассортимент биологически активных добавок (далее — БАД) на основе кипрея узколистного. Установлено, что наиболее часто встречающейся формой БАД на основе кипрея узколистного являются сборы, фиточаи, чайные напитки. Из них наибольшее количество представлено двух- и многокомпонентными фиточаями. Кипрей наиболее часто комбинируют в двухкомпонентных сборах с малиной, смородиной, мятой.

Лидером по количеству наименований и производителей является Российская Федерация. Далее следуют в порядке убывания Украина, Беларусь, Латвия, Литва, Эстония.

Ключевые слова: кипрея узколистного трава, стандартизация, анализ рынка, производитель, биологически активная добавка к пище.

Введение. Несмотря на увеличение количества синтетических средств, лекарственные средства (далее — ЛС), получаемые из лекарственного растительного сырья, эффективно используются при профилактике и лечении заболеваний различной этиологии. Особый интерес представляют ЛС растительного происхождения, преимуществом которых является широкий спектр терапевтического действия, малая токсичность и возможность длительного применения. При разработке новых лекарственных средств перспективным объектом исследования является кипрей узколистный (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop., син. *Chamerion angustifolium* (L.) Holub, сем. *Onagraceae* — Кипрейные), который, несмотря на достаточные сырьевые запасы и длительную историю применения в народной медицине, не используется официально и не включен в Государственную фармакопею Республики Беларусь, равно как и в фармакопеи других стран СНГ. На данный момент на основе травы кипрея узколистного отечественные производители изготавливают биологически активные добавки к пище.

Иван-чай, или кипрей узколистный, является перспективным сырьем для фармацевтической промышленности. Он распространен по всему Северному полушарию, встречается также на территории Канады и США [1]. Издавна применялся на Руси, а также экспортировался в Европу. В листьях, цветках и корневищах Иван-чая содержатся различные группы биологически активных веществ (далее — БАВ): дубильные вещества, слизь, растительные волокна, витамин С, сахара, органические кислоты, пектин, флавоноиды, каротиноиды, кумарины, следы алкалоидов и различные микроэлементы [2]. Он обладает

противовоспалительным, седативным, ранозаживляющим, обволакивающим, антиоксидантным и противомикробным действием. Кипрей не занесен в Государственную фармакопею нашей страны и стран СНГ, Европы [3]. Тем не менее на рынке достаточно широко представлены биологически активные добавки, содержащие Иван-чай в своем составе. Их ассортимент является резервной информацией об истории применения и востребованности населением этого уникального растения, а также послужит основой для разработки официальной нормативной документации на новый вид лекарственного растительного сырья - кипрея узколистного трава

Цель работы — изучение рынка БАД на основе кипрея узколистного в России, Беларуси, Казахстане, Украине и странах Прибалтики.

Задачи:

- произвести обзор производителей на рынках стран;
- изучить ассортимент моно- и поликомпонентных БАД;
- изучить разнообразие форм выпуска БАД.

Материалы и методы. Материалы формировались на основе официальных Реестров биологически активных добавок [4–6] в перечисленных странах с использованием интернет ресурсов [7–10], имеющих опубликованные справочники и специальных медицинских и фармацевтических изданиях. Для удобства анализа БАД сгруппированы по формам выпуска и компонентному составу

Методы исследования — сравнение, анализ, обобщение полученных данных.

Результаты и их обсуждение. Анализ рынка БАД по формам выпуска показал, что 97 % из всех представленных форм приходится на сборы, фиточаи и чайные напитки. Количество наименований продукции, выпускаемых в форме таблеток, составляет 2 %, в форме крема — 1 %. Причем указанная тенденция характерна для всех изученных стран.

Анализ компонентного состава БАДов показал, что моночаи, содержащие только кипрей узколистный, представлены 119 наименованиями продукции, в форме двухкомпонентных фиточаев — 150, в форме многокомпонентных сборов — 151.

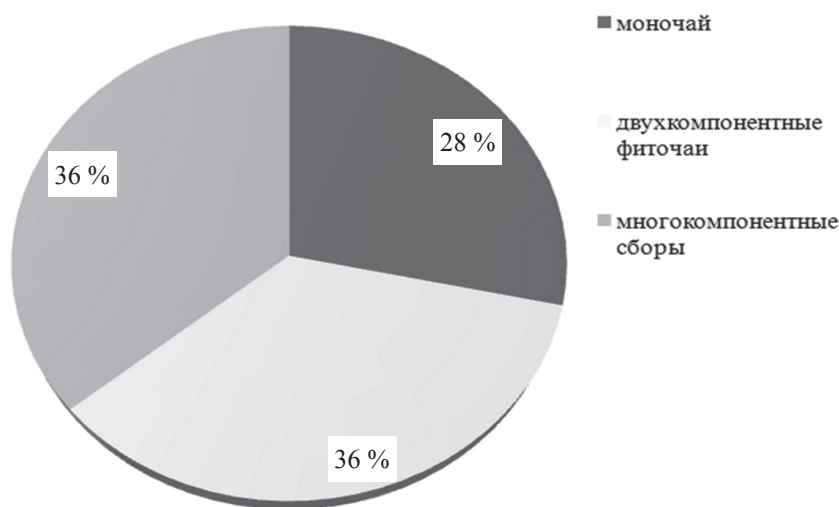


Рисунок 1. — Соотношение БАДов на основе травы кипрея узколистного по количеству компонентов

Проанализировав состав двухкомпонентных фиточаев, можно сделать следующие выводы: кипрей узколистный наиболее часто комбинируют с малиной (14 наименований), смородиной (12 наименований), мятой (10 наименований).

Другими составляющими БАДов являются листья вишни, плоды облепихи, листья и плоды брусники, плоды рябины, черники, цитрусовых, яблок, черемухи, трава зверобоя, крапивы, вереска, лаванды, цветки ромашки и брахатцев, семена чиа (шалфея испанского) и Саган Дайля (Рододендрона Адамса) (рисунок 2).

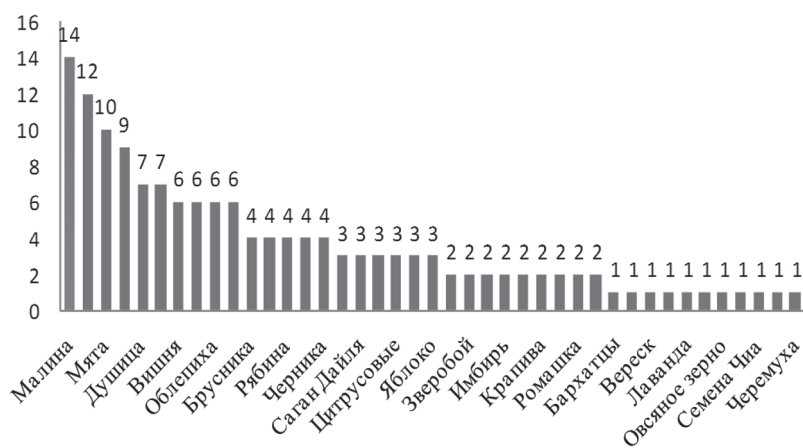


Рисунок 2. — Компоненты в БАД на основе кипрея узколистного

Среди стран-производителей БАД на основе кипрея узколистного лидирует Российская Федерация, затем в порядке снижения — Украина, Беларусь, Латвия, Литва, Эстония, Казахстан (рисунок 3).

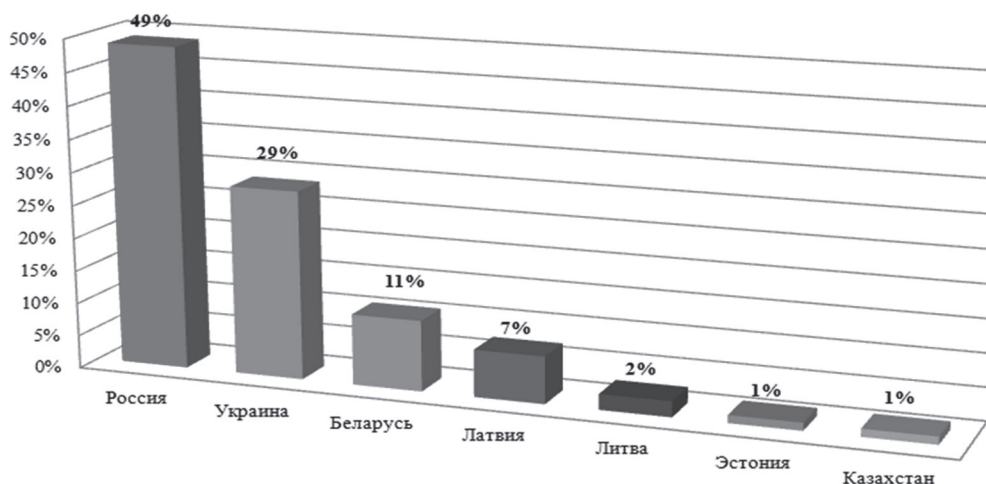


Рисунок 3. — Рейтинг стран-производителей БАД на основе кипрея узколистного

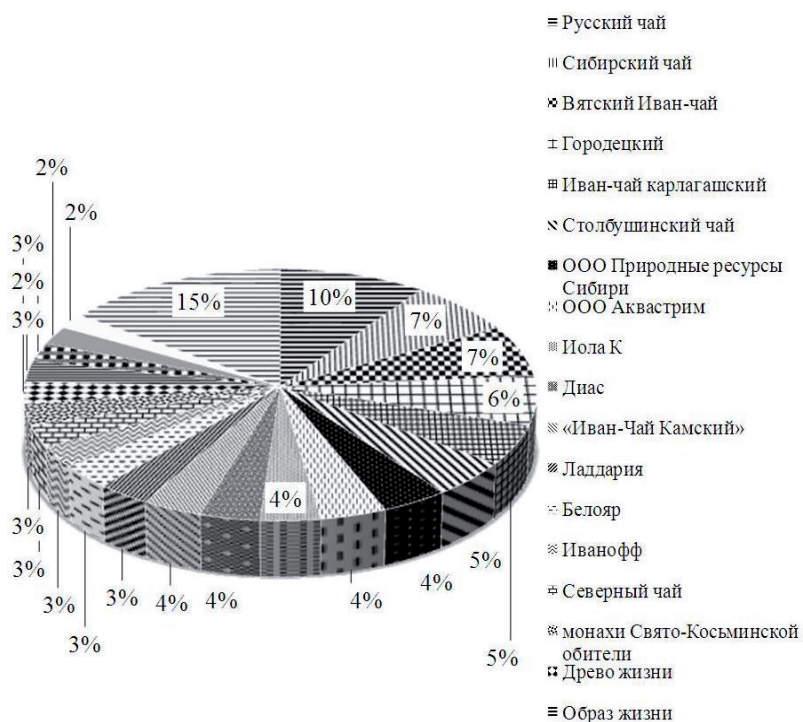


Рисунок 4. — Рейтинг фирм-производителей БАД на основе кипрея узколистного в Российской Федерации

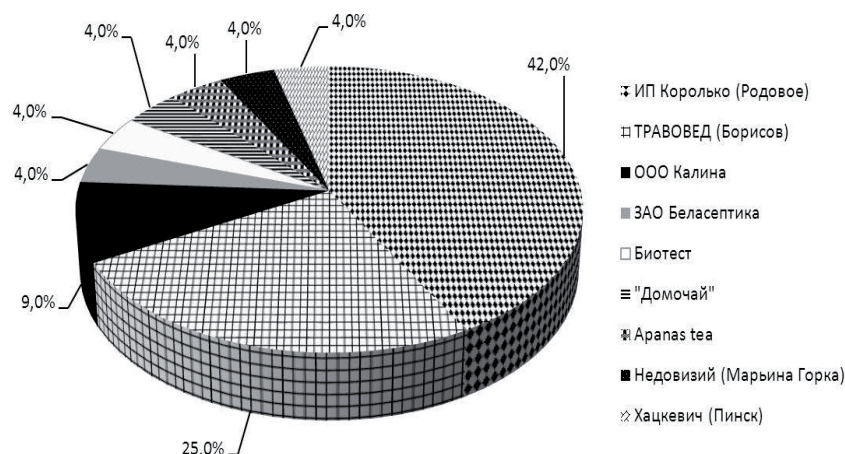


Рисунок 5. — Рейтинг фирм-производителей БАД на основе кипрея узколистного в Республике Беларусь

Заключение. На основании проделанной работы были сделаны следующие выводы:

1. Наиболее часто встречающейся формой БАД на основе кипрея узколистного являются сборы, фиточаи, чайные напитки.
2. Из них наибольшее количество представлено двух- и многокомпонентными фиточаями.
3. Кипрей наиболее часто комбинируют в двухкомпонентных сборах с малиной, смородиной, мятой.
4. Лидером по количеству наименований и производителей является Российская Федерация. Далее следуют в порядке убывания Украина, Беларусь, Латвия, Литва, Эстония.
5. В Российской Федерации лидером по количеству продукции является производитель Русский чай.
6. В Республике Беларусь лидером по количеству продукции является производитель ИП Королько (Родовое).
7. В Украине лидером по количеству продукции является производитель ПП «Фито-опт».
8. Среди стран Прибалтики производители расположились следующим образом: NaturalPower (Литва), Estvita (Эстония), ЕкоАlianse (Латвия).

Литература

1. Mosquin, T. A new taxonomy for *Epilobium angustifolium* L. / T. Mosquin // Brittonia. — 1996. — № 18. — P. 167–188.
2. Русский Иван-чай / В. Ф. Корсун [и др.]. — М. : Артес, 2013. — 140 с.
3. Лекарственные растения и их применение. — 7-е изд. / И. Д. Юркевич [и др.] ; под ред. И. Д. Юркевича, И. Д. Мишенина. — Минск : Наука и техника, 1977. — 269 с
4. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.rceth.by/Refbank>. — Дата доступа : 25.02.2017.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.drlz.com.ua>. — Дата доступа : 25.02.2017.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://grls.gosminzdrav.ru/grls.aspx>. — Дата доступа : 25.02.2017.
7. Государственный реестр ЛС, ИМН и МТ [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.dari.kz/category/search_prep. — Дата доступа : 25.02.2017.
8. Medicinal Product Register of Latvia [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?lang=en>. — Дата доступа : 25.02.2017.
9. Register of Medicinal Products [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://ravimiregister.ravimiamet.ee/en/default.aspx>. — Дата доступа : 25.02.2017.
10. RegisterofMedicinalProducts [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web-public/medications?lang=en>. — Дата доступа : 25.02.2017.

BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES ON THE BASIS OF EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM

Gurina N. S., Shevchuk S. V.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

A range of biologically active additives on the basis of *epilobiumangustifoliu* is studied. Found that the most common form of dietary supplement based on *epilobiumangustifolium* are the fees, teas, tea drinks. The

largest number of them represented by two — and multicomponent herbal teas. Willow is most often combined in a two-component training camp with raspberries, currants, mint. Leader in the number of items and producers is the Russian Federation. Followed by, in descending order, Ukraine, Belarus, Latvia, Lithuania, Estonia.

Keywords: epilobiumangustifolium grass, standardization, market analysis, manufacturer, biologically active additive to food.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ПРОБЛЕМА, ПРИЧИНЫ, ПРОФИЛАКТИКА

Вергун О. М.¹, Яранцева Н. Д.¹, Боровикова Л. Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Острые химические отравления, в т. ч. и лекарственными средствами (далее — ЛС), после отравлений наркотическими веществами являются актуальной проблемой не только в странах мира, но и в Республике Беларусь. По данным Республиканского токсикологического центра по лечению острых отравлений было установлено, что среди пациентов с химической травмой преобладают по половому признаку мужчины, лица молодого возраста 20–40 лет, а также в группах риска находятся молодые люди до 20 лет (подростки) и лица пожилого возраста (65 лет и старше).

Основными причинами отравлений становятся случайные бытовые (ошибочный прием, передозировки ЛС) и привычные (токсикомании и наркомании), также велика доля суицидальных отравлений. Особое место занимают отравления барбитуратами вследствие неконтролируемого приема безрецептурных фенобарбиталсодержащих средств (корвалол, валокордин) и развитием барбитуровой зависимости. Число отравлений сердечно-сосудистыми, неопиоидными анальгетиками и жаропонижающими средствами снижается вследствие замещения сильнодействующих ЛС более безопасными, а также и ограничением в республике отпуска некоторых ЛС.

Ключевые слова: случайные отравления, преднамеренные отравления, злоупотребление, суицид, неопиоидные анальгетики, психотропные средства, седативно-снотворные средства, противосудорожные средства, сердечно-сосудистые средства.

Введение. Расстройство жизнедеятельности организма, вызванное попаданием в организм ядовитых веществ и сопровождающееся структурными и функциональными нарушениями органов и систем, называют отравлением [1–3].

Отравления могут возникать в различных обстоятельствах. В связи с этим их можно классифицировать по происхождению (причинам). Существует множество вариаций данной классификации у разных авторов. Так, Ю. И. Пиголкин (2002) выделяет следующие группы отравлений: случайные отравления в быту, случайные отравления на производстве, преднамеренные (суицидальные, криминальные, связанные с употреблением психоактивных веществ), ятрогенные, связанные с самолечением (лекарствами и ядовитыми растениями); И. И. Лузгин (2005) выделяет 4 вида: с целью убийства, самоубийства, несчастные случаи, привычные отравления (алкоголизм, никотинизм и др.) [2, 3]. Наиболее подробные классификации можно найти в работах Е. А. Лужникова (2012) и Н. Н. Тагаева (2003). На их основе можно предложить следующую классификацию [1, 4]:

1. Случайные (бытовые, производственные, ятрогенные).
2. Преднамеренные (криминальные, суицидальные (истинные и ложные), террористические, военные).
3. Привычные (токсикомании, наркомании).

Случайные отравления возникают независимо от воли пострадавшего, чаще это бытовые отравления. Они могут быть связаны с ошибочным приемом бытовых жидкостей, в т. ч. технических жидкостей вместо этилового спирта (часто в состоянии алкогольного опьянения), с передозировкой лекарств, употреблением ядов и лекарств детьми или пожилыми людьми при ненадлежащем их хранении и т. д. Производственные отравления обычно происходят при авариях и нарушениях техники безопасности на производстве. Ятрогенные или медицинские отравления случаются, когда медицинским персоналом по ошибке вводится другое лекарство или в большей дозировке, чем необходимо, а также при неправильном выписывании рецептов и изготовлении лекарственных средств фармацевтами.

Преднамеренные отравления совершаются с целью убийства или самоубийства. При криминальных отравлениях яд обычно подмешивают в пищу или напитки в небольших количествах, причем в ряде случаев целью является не убийство, а приведение жертвы в беспомощное состояние (для изнасилования, ограбления, похищения и др.). Суицидальные отравления часто бывают комбинированными, когда человек принимает сразу несколько препаратов. Они могут быть демонстративными, когда человек лишь

изображает попытку самоубийства. Военные отравления связаны с применением ядов в качестве химического оружия [1, 4].

Перечисленные причины относят к категории субъективных, т. е. зависящих непосредственно от поведения людей. Также можно выделить объективные причины, которые определяются сложившейся в мире «токсической ситуацией». К ним можно отнести следующие факторы: напряженная психологическая обстановка в современных условиях жизни, рост популярности самолечения, неправильное хранение лекарств в домашних условиях и др. Объективные причины непосредственно влияют на рост количества отравлений в мире [4].

Лекарственные отравления являются сравнительно новым видом патологии. Это обусловлено открытием большинства ЛС в XX в. и последующим широким их применением в амбулаторном лечении пациентов. Особое место занимают отравления психотропными препаратами, т. к. они случаются наиболее часто. Первым случаем отравления психотропами является отравление вероналом. Он был синтезирован в 1903 г. в лаборатории Фишера в Германии. Одна из лаборанток, работающая в той лаборатории, приняла 4 г нового вещества с целью самоубийства. Позже барбитураты стали применять в медицинской практике, открывались новые вещества, что приводило к увеличению отравлений ими. В 1920-х гг. в России появились единичные случаи летального исхода от отравлений барбитуратами, а к 1950-м гг. такие случаи достигли нескольких десятков [5].

Отравления другими психотропными препаратами стали появляться в более позднее время. Так, первые случаи отравления фенотиазинами зафиксированы в 1950-х гг., бензодиазепинами — в 1960-х, производными имипрамина — в 1970-х, лепонексом и клофелином — в 1990-х гг. [4, 5].

Острые химические отравления, в т. ч. ЛС, представляют собой общемировую проблему. В последние десятилетия они стали основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности во всем мире. Однако их структура сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности. Распространенность и виды отравления варьируют в зависимости от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе [7].

По данным на 1993 г. наиболее распространенными причинами отравлений, требующих госпитализации, у взрослых в Западной Европе и Северной Америке были анальгетики, психотропные средства, барбитураты и небарбитуратные снотворные, однако смерть в Западной Европе чаще вызывали отравления угарным газом, а в Северной Америке также нефтяной дистиллят, пестициды, моющие и чистящие средства. У детей причиной отравлений были бытовые и фармацевтические средства, у подростков отравления чаще всего случались при злоупотреблении летучими веществами. В то же время в развивающихся странах во всех возрастных группах причинами отравлений чаще всего становились парафин, народные лекарства, укусы змей и укусы насекомых. Основной причиной смерти во всех странах третьего мира являются пестициды [6].

Смертность от отравлений варьирует между странами в зависимости от социально-экономического развития. В некоторых странах существует сильная законодательная и регулирующая практика для контроля доступности и хранения токсичных веществ, в то время как в странах с переходной экономикой еще нет инфраструктуры для надзора, что позволяет производить и расширять доступность токсичных веществ. Например, в Соединенном Королевстве доступность барбитуратов и аспирина сейчас менее широко распространена, а распределение наиболее токсичных пестицидов строго регламентировано. Полные преимущества такой практики регулирования еще предстоит реализовать во многих странах [7].

В последние десятилетия острые химические отравления стали основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности трудоспособного населения во всем мире. Их количество продолжает расти, несмотря на улучшение благосостояния, повышение уровня жизни, развитие науки и улучшение культурного и санитарного просвещения. В связи с этим важной задачей является профилактика как случайных, так и преднамеренных отравлений лекарственными средствами, борьба с немедицинским использованием.

Цель работы — изучение токсикологической обстановки в г. Минске, в частности структуры отравлений ЛС за 2009–2016 гг. и разработка мер профилактики по их предупреждению.

Материалы и методы. Были использованы данные Республиканского центра по лечению острых отравлений на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска за 2009–2016 гг.

Для выявления групп риска был проведен анализ пострадавших в результате острых отравлений химической этиологии по половозрастному признаку.

Для выявления ЛС, которые чаще становятся причинами отравлений в г. Минске, а также определения изменений тенденций отравления ими за 2009–2016 гг. была проанализирована структура отравлений ЛС по нозологическим формам.

Результаты и их обсуждение. На рисунке 1 представлена диаграмма общего числа отравлений с 2009 по 2016 гг. Динамика химических отравлений имеет волнообразный характер, т. е. наблюдается попеременное увеличение и снижение количества отравлений в течение 3–4 лет, но общее количество отравлений находится примерно на одном и том же уровне, поскольку в Беларуси за последние годы не было техногенных катастроф, военных действий и др. В 2016 г. наметилась тенденция к снижению числа острых химических отравлений. Пик отравлений в республике, как и в странах Европы, приходится на 2014–2015 гг., что связано с популярностью употребления в молодежной среде курительных смесей, но благодаря принятому на государственном уровне закону об уголовной ответственности за употребление и распространение «спайсов» ситуация значительно улучшилась.

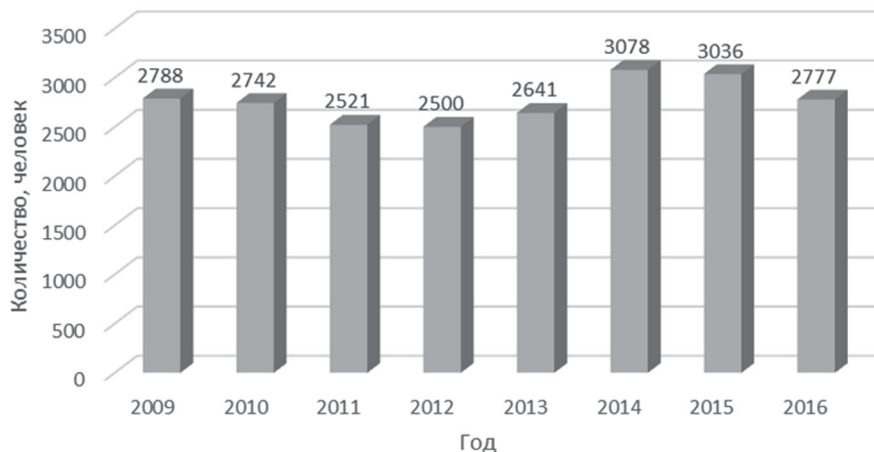


Рисунок 1. — Динамика отравлений (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2009–2016 гг.

Лидирующую позицию по количеству случаев в структуре отравлений в 2016 г. заняла группа спиртов, органических растворителей и хлорированных углеводородов (36 %). На втором месте находятся отравления ЛС (26,9 %), на третьем — наркотическими и психотропными веществами (21,5 %). Отравления растениями, грибами и животными ядами, дымами и газами, разъедающими веществами и другими ядами встречались гораздо реже (14,6 %) (рисунок 2).

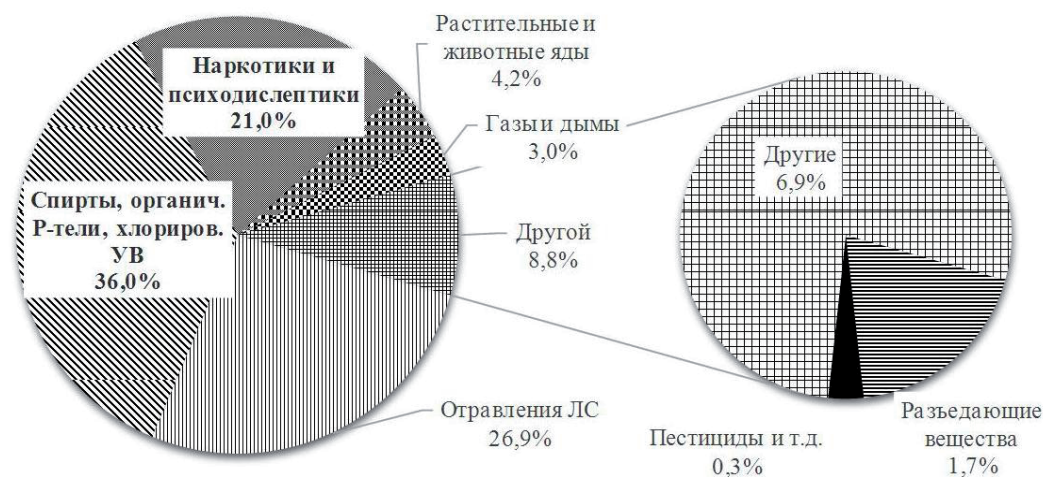


Рисунок 2. — Структура химических отравлений по нозологическим формам в г. Минске 2016 г.

Нужно отметить, что число отравлений ЛС значительно уменьшилось за последние 4 года (в 1,5 раза). Долгое время именно лекарства лидировали по количеству отравлений, однако в 2016 г. уступили отравлениям алкоголем (рисунок 3). Кроме того значительное снижение отравлений ЛС в 2014 г. совпало с подъемом отравлений наркотиками и психодислептиками.

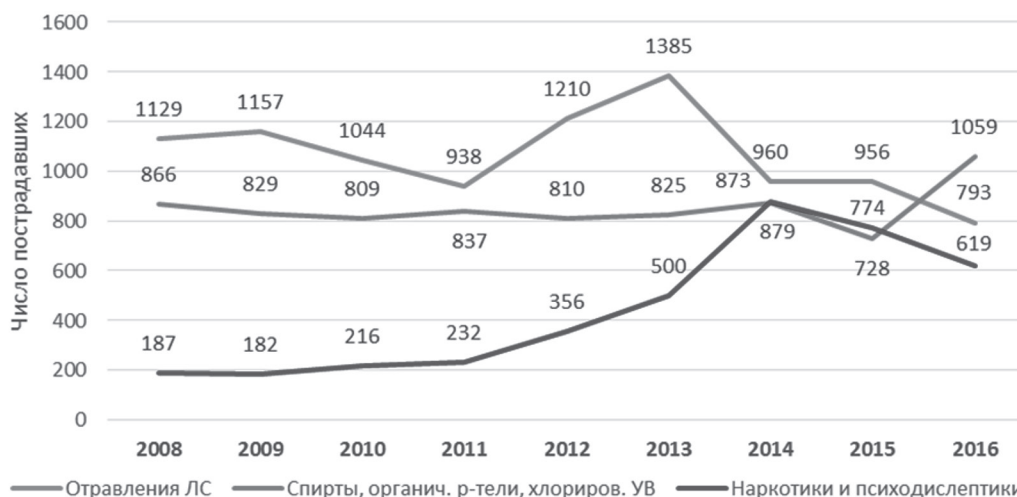


Рисунок 3. — Динамика отравлений лекарственными средствами, этанолом, наркотиками (в абсолютных значениях) в г. Минске 2011–2016 гг.

На рисунке 4 представлены соотношение лиц женского и мужского пола среди жертв отравлений в 2009–2016 гг. Как видно из диаграммы, мужчины преобладали среди пострадавших во всем анализируемом периоде, наибольшая их доля наблюдалась в 2014 г.

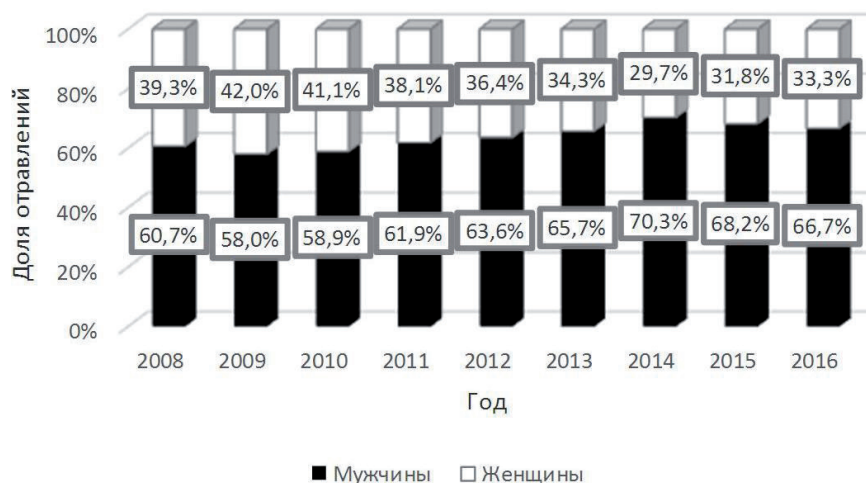


Рисунок 4. — Распределения отравлений по половому признаку в 2009–2016 гг.

С диагнозом «химическая травма» в 2016 г. больше половины (54,5 %) составляли люди в возрасте 21–40 лет (рисунок 5). Количество пациентов более старшего возраста уменьшается. Подростки и молодые люди в возрасте 15–20 лет составляли более 10 % пострадавших. Количество зафиксированных случаев отравления детей незначительно вследствие того, что они лечатся преимущественно в детских стационарах.

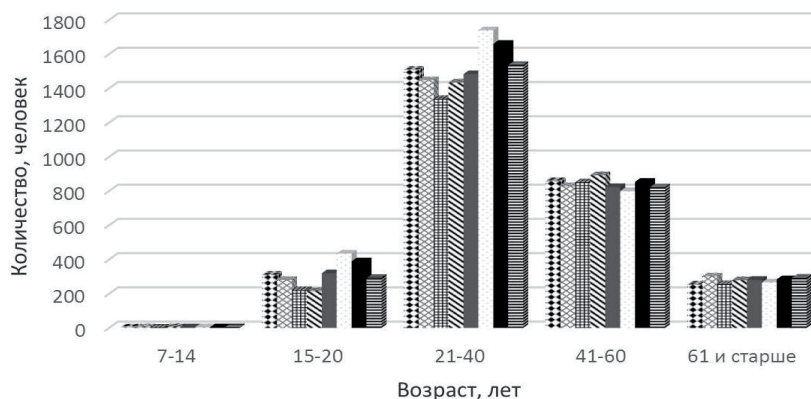


Рисунок 5. — Структура химических отравлений по возрасту в г. Минске в 2016 г.

Этиология отравлений у пострадавших фиксировалась только для случаев суицидальных попыток, производственных химических травм и криминальных отравлений. В 2016 г. производственные и криминальные отравления составляли всего 1 % числа отравлений (3 криминальных отравления и 24 — производственных), 7,3 % случаев отравлений были суицидальными попытками. Большинство случаев отравлений (91,7%) были случайными или привычными.

В структуре лекарственных отравлений по фармакотерапевтическим группам значительно преобладают ЛС, влияющие на ЦНС (психотропные, седативные, снотворные, противосудорожные, противопаркинсонические). При отравлениях седативными, снотворными, психотропными, противосудорожными и противопаркинсоническими средствами в 2016 г. (рисунок 6). Причинами отравлений чаще становятся барбитураты и клозапин — в 2016 г. 23,3 и 18,0 % случаев соответственно. Большое количество отравлений барбитуратами связано с популярностью таких безрецептурных фенобарбиталсодержащих успокаивающих ЛС, как корвалол и валокордин, а также их злоупотреблением и развитием барбитуровой зависимости. Клозапин в настоящее время широко применяется в лечении психических заболеваний, также данное средство используют в суицидальных и криминальных целях. Встречаются отравления бензодиазепинами, карбамазепином и амитриптилином. Большую долю составляют отравления другими ЛС данных фармакотерапевтических групп.

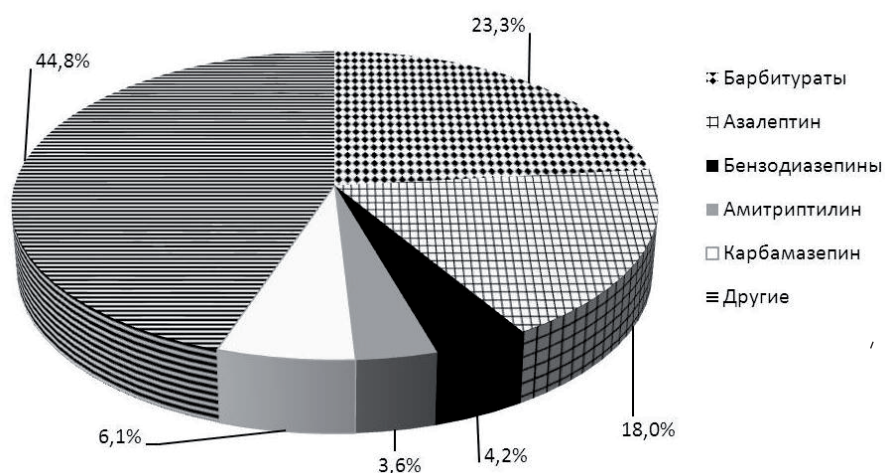


Рисунок 6. — Структура отравлений ЛС, действующими на ЦНС, в г. Минске в 2016 г.

Далее следуют отравления ЛС, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему, анальгетическими, жаропонижающими и противоревматоидными средствами. Отравления другими ЛС составили всего 6,9 % (рисунок 7).

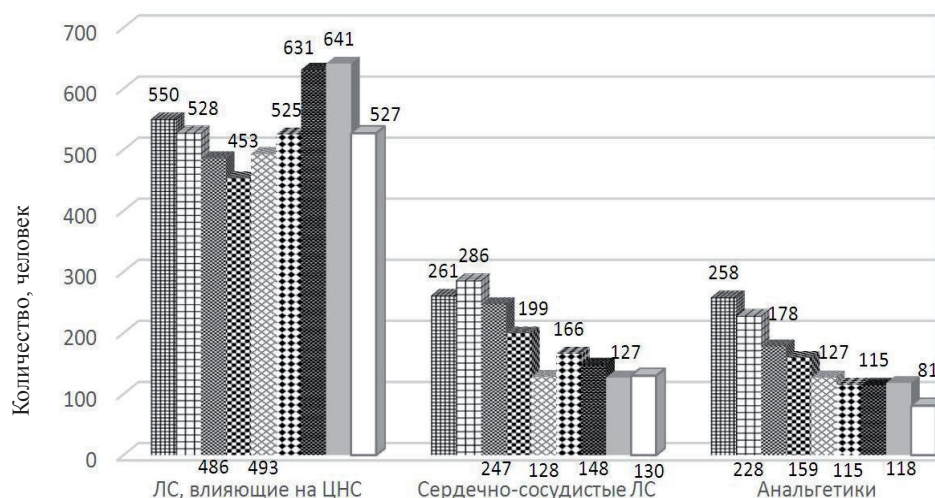


Рисунок 7. — Динамика отравлений различными группами ЛС (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2009–2016 гг.

С целью эффективного снижения количества отравлений ЛС профилактика должна проводиться на различных уровнях: государственном, производственном, медицинском, на уровне общеобразовательных учреждений, в семье.

Для профилактики и более эффективного лечения отравлений рекомендуется открытие областных и городских токсикологических центров. Для профилактики суицидального поведения рекомендуется активная реклама службы «телефон доверия» и других психологических служб. На производственном уровне при изготовлении лекарств могут быть предприняты следующие меры: создание упаковок, недоступных для открывания детьми, четкая, хорошо заметная маркировка, более частая маркировка на первичной упаковке ЛС (т. к. в домашних аптечках может оставаться 1–2 таблетки ЛС, что создает опасность ошибочного применения), фасовка лекарств в безопасных дозировках и в небольшом количестве доз в упаковке и др. В медицинских учреждениях необходимо четко разъяснять пациентам схему приема ЛС, подробно и доступно записывать схему на рецепте, а также отдельно (поскольку рецепты при приобретении ЛС остаются в аптеках), в особенности пожилым людям и при большом количестве принимаемых ЛС. Особое внимание необходимо уделять пациентам с психическими заболеваниями и депрессивными расстройствами. Также необходимо размещение в учреждениях здравоохранения информации об опасности злоупотреблений ЛС, а также вместе с алкогольными напитками.

Заключение. Из анализа статистических данных можно сделать вывод, что острые химические отравления ЛС являются актуальной проблемой в Республике Беларусь, как и в других странах мира. По данным Республиканского токсикологического центра по лечению химической травмы было установлено, что среди пациентов с химической травмой по половому признаку преобладают мужчины, по возрасту — лица 20–40 лет. В группах риска находятся молодые люди до 20 лет и лица пожилого возраста. Основными причинами отравлений являются случайные бытовые (ошибочный прием, передозировки ЛС) и привычные (токсикомании и наркомании). Также велика доля суицидальных отравлений, однако их число снизилось более чем в 3 раза к 2016 г. Основную часть отравлений составляют отравления ЛС, влияющими на ЦНС. Это связано со злоупотреблением ЛС данной группы с целью получения чувства эйфории, превышением доз у лиц, страдающих психическими заболеваниями, и при суицидальных попытках. Особое место занимают отравления барбитуратами вследствие злоупотребления безрецептурными средствами (корвалол, валокордин) и развитием барбитуровой зависимости. Число отравлений сердечно-сосудистыми, а также неопиоидными анальгетиками и жаропонижающими лекарственными средствами снижается вследствие замены сильнодействующих препаратов более безопасными и ограничением с помощью рецептурного отпуска некоторых. Были предложены методы профилактики отравлений лекарственными средствами на государственном, производственном, медицинском уровнях и в общеобразовательных учреждениях.

Литература

1. Тагаев, Н. Н. Судебная медицина : учеб. для слушателей вузов МВД Украины / Н. Н. Тагаев. — Харьков : Факт, 2003. — 1253 с.
2. Судебная медицина : учебник / Ю. И. Пиголкин [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 360 с.
3. Лузгин, И. И. Судебная медицина : в 2 ч. / И. И. Лузгини. — Новополоцк : ПГУ, 2005. — Ч. 1. — 272 с.
4. Медицинская токсикология / под ред. Е. А. Лужников. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
5. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман [и др.]; науч. ред. К. В. Котенко. — М. : Практика, 2010. — 1440 с.
6. Meredith, T. J. Epidemiology of poisoning / T. J. Meredith // *Pharmacol. Ther.* — 1993. — Vol. 59, № 3. — P. 251–256.
7. Элленхорн, М. Дж. Медицинская токсикология : диагностика и лечение отравлений у человека / М. Дж. Элленхорн. — М. : Медицина, 2003. — Т. 1. — 1029 с.

ACUTE POISONING DRUGS: PROBLEM, CAUSES, PREVENTION

Viarhun O. M.¹, Yarantsev N. D.¹, Borovikova L. N.²

¹*Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

²*Healthcare Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus*

Acute chemical poisoning, including drugs, is an urgent problem not only in the countries of the world, but also in the Republic of Belarus. According to the Republican Toxicology Center for the treatment of acute poisoning, it was found that among the patients with chemical trauma the predominant gender is men, young people 20–40 years old, and also at risk are young people under 20 years (adolescents) and elderly persons Age 65 and over.

The main causes of poisoning are random household (mistaken reception, drug overdoses) and habitual (substance abuse and drug addiction), and the proportion of suicidal poisonings is also high. A special place

is occupied by poisoning with barbiturates due to uncontrolled intake of over-the-counter barbiturates and the development of barbituric dependence. The number of poisonings by cardiovascular, neopyroid analgesics and antipyretics is reduced due to the substitution of more potent drugs for safer drugs, as well as the restriction of the release of certain medicines in the republic.

Keywords: accidental poisoning, deliberate poisoning, abuse, suicide, non-opioid analgesics, psychotropic drugs, sedative-hypnotics, anticonvulsants, cardiovascular drugs.

ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ковганко Н. Н.¹, Слабко И. Н.¹, Ковганко В. Н.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Получены и изучены антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

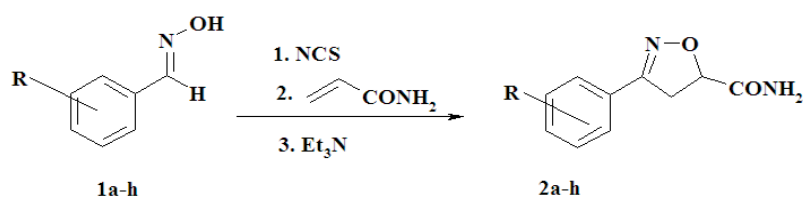
Ключевые слова: амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

Введение. Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [1, 2], поэтому основное направление в лечении этого заболевания связано с применением антимикобактериальных препаратов различных классов.

Известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

Цель работы — исследование антимикобактериальных свойств фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

Материалы и методы. Синтез фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли взаимодействием фторзамещенных бензоксимов 1a-h с N-хлорсукцинимидом для генерирования соответствующего нитрилоксида, который далее реагировал с акриламидом в присутствии триэтиламина. Выходы целевых соединений 2a-h составили 41–90 %.



R=2-F(a), 3-F(b), 4-F(c), 3,4-FF(d), 2,6-FF(e), 3,5-FF(f), 2,4-FF(g), 2,5-FF(h).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (далее — МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид и изониазид [1]. Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200; 100; 50; 25; 12,5 и 6,25 мг/л). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли МИК (мг/л), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
2a	200
2b	200
2c	>200
2d	>200
2e	>200
2f	>200
2g	>200
2h	>200
Пиразинамид	200
Изониазид	200

Заключение. В результате экспериментов установлено, что моно- и дифторзамещенные амиды 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты обладают антимико-бактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Литература

1. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs : Ten years of research / Y. L. Janin // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, № 7. — P. 2479–2513.
2. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation. / M. Doležal [et al.] // *Molecules.* — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // *Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti-tubercular compounds / M. Esfahanizadeh [et al.] // *Iran. J. Pharm. Res.* — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides / J. Zitko [et al.] // *Chem. Pap.* — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.
6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // *Future Med. Chem.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.

SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF FLUOROSUBSTITUTED 3-ARYL-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES

Kauhanka N. N.¹, Slabko I. N.¹, Kauhanka V. N.²

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus

Antimycobacterial properties of some fluorosubstituted 3-aryl-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

Keywords: amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluor.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА СПРЕЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ

Сушинская О. А., Голяк Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Было разработано 8 модельных составов спрея с диклофенаком натрия, проведены биофармацевтические исследования с целью изучения кинетики высвобождения диклофенака из разработанных составов. По результатам исследования определен оптимальный состав спрея.

Ключевые слова: спрей, диклофенак натрия, биофармацевтические исследования.

Введение. На сегодняшний день спреи являются популярной лекарственной формой для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний в отоларингологии и дерматологии [2]. Ассортимент в этой области очень широк и представлен различными группами: деконгентами, антигистаминными средствами, кортикостероидами, местными антибиотиками, антисептиками и противогрибковыми средствами. Однако, как показал сравнительный анализ ассортимента спреев рынка Республики Беларусь с зарубежными фармацевтическими рынками, данный ассортимент можно значительно расширить по фармакотерапевтическому профилю. Во многих западных странах разработаны новые лекарственные средства в виде спреев, которые применяются не только для лечения простудных и воспалительных заболеваний, но и для лечения или облегчения симптомов достаточно серьезных патологий.

Обратить внимание хотелось бы на разработанные спреи с нестероидными противовоспалительными средствами (далее — НПВС). Сегодня НПВС являются одной из самых востребованных и популярных групп у многих пациентов, поэтому они широко представлены в различных лекарственных формах как для внутреннего, так и для наружного применения: таблетках, капсулах, порошках, мазях, гелях, кремах, суппозиториях, растворах для инъекций, каплях глазных [4]. Однако в результате исследования ассортимента спреев было выявлено, что в таких странах, как США, Англия и Германия, НПВС представлены в еще одной лекарственной форме — в виде спреев. В данной форме представлены индометацин, ибупрофен, флурбипрофен, кеторолак, этофенамат и диклофенак. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь не зарегистрировано ни одного наименования НПВС в виде спрея, даже импортного производства, поэтому для разработки спрея в качестве действующего вещества был выбран диклофенак натрия. Помимо выраженной противовоспалительной активности, он обладает еще и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление; хорошо всасывается через кожу, легко проникает в подкожные структуры и ткани суставов. При наружном применении диклофенак практически не всасывается в общий кровоток, что снижает риск возникновения побочных эффектов, характерных для НПВС. В связи с этим диклофенак широко используется в лекарственных средствах для наружного применения [3].

Цель работы — разработка оптимального состава спрея с диклофенаком натрия.

Материалы и методы. Субстанция диклофенака натрия производства Henan Dongtai Pharm Co (Китай) была предоставлена Борисовским заводом медицинских препаратов с соответствующим сертификатом качества производителя и протоколом входного контроля. В качестве вспомогательных веществ в работе были использованы: пропиленгликоль, изопропиловый спирт, спирт этиловый (медицинский) 96 %, диметилсульфоксид, глицерин, лецитин, макроглицерина гидроксистеарат (гидрированное полиоксильное касторовое масло, ПЭГ-40, Kolliphor®RH40), натрия дигидрофосфат дигидрат, динатрия эдетат, витамин Е (альфа-токоферола ацетат), метилпарабен, пропилпарабен, масло листьев мяты перечной, вода очищенная. Выбор состава первоначально осуществляли, оценивая органолептические и структурно-механические показатели. Для выбора оптимального состава спрея были проведены биофармацевтические исследования кинетики высвобождения. Высвобождение диклофенака натрия *in vitro* проводили методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в специально подобранных условиях. Диализную мембрану использовали из синтетически модифицированной целлюлозы 0,03 мм. В диализную трубку вносили 10,0 г образца микроэмульсии, трубку помещали в емкость с диализной средой. Среда высвобождения — вода очищенная, температура диализной среды — $37 \pm 0,5$ °C. Диализ проводили в течение 4 ч. Частота отбора проб для анализа с восполнением среды высвобождения составила 30 мин, 1; 2; 3 и 4 ч. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл диализата и доводили объем раствора до метки диализной средой. Для полученных проб регистрировали оптическую плотность на спектрофотометре Varian Cary®50 при длине волны 275 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм, концентрацию высвободившегося вещества определяли методом градуировочного графика стандартных растворов диклофенака натрия. Всего проводили 4 измерения, статистическую обработку данных производили с помощью пакета анализа MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Основным спреем с диклофенаком натрия на западном рынке является «Вольтарен Спрей 4 %», которой представляет собой именно микроэмульсию. В состав данного спрея в расчете на 1 дозу (0,2 г) входит: диклофенак натрия — 8 мг, пропиленгликоль — 30 мг, изопропиловый спирт — 20,5 мг, лецитин соевый — 19,996 мг, спирт медицинский 96 % — 6,664 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат — 0,24 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат — 1,32 мг, динатрия эдетат — 0,08 мг, масло листьев мяты перечной — 0,4 мг, аскорбил пальмитат — 0,04 мг, вода очищенная — 112,76 мг. Вольтарен Спрей 4 % был взят за основу для разработки составов спрея и является составом № 1. Составы полученных нами образцов представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Составы образцов спрея с диклофенаком натрия в расчете на 100,0 г микроэмульсии

Состав	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9
Диклофенак натрия	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Пропиленгликоль	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Изопропиловый спирт	10,25	10,25	–	–	–	–	–	10,25	–
Диметилсульфоксид	–	–	–	–	10,25	10,25	–	–	10,25
Спирт медицинский 96 %	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33	3,33
Глицерин	–	–	10,25	10,25	–	–	10,25	–	–
Лецитин соевый	10,0	–	10,0	–	10,0	–	–	–	–
Масло касторовое гидрогенизированное (ПЭГ-40)	–	10,0	–	10,0	–	10,0	10,0	10,0	10,0
Натрия гидрофосфата додекагидрат	0,66	–	–	–	–	–	–	–	–
Натрия дигидрофосфат дигидрат	0,12	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Динатрия эдетат	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Метилпарабен	–	–	–	–	–	–	0,05	0,05	0,05
Пропилпарабен	–	–	–	–	–	–	0,025	0,025	0,025
Аскорбил пальмитат	0,02	–	–	–	–	–	–	–	–
Витамин Е	–	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	–	–	–
Масло мятное	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Вода очищенная	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Дальнейший выбор составов был обусловлен степенью мутности и вязкости, полученных жидкостей, а также оценкой растворяющей способности выбранных вспомогательных веществ. Так, в составах №№ 6 и 9 с диметилсульфоксидом вместо глицерина или изопропилового спирта, растворение диклофенака натрия происходило быстрее, составы №№ 2, 6, 8 и 9 с диметилсульфоксидом и изопропиловым спиртом в качестве растворителей были прозрачными и менее вязкими, чем составы №№ 3, 4 и 7 с глицерином. Образцы с лецитином были мутными по сравнению с образцами с ПЭГ-40. В составе № 5 произошло полное расслоение эмульсии. Можно сделать вывод о несовместимости диметилсульфоксида с лецитином, т. к. при замене диметилсульфоксида на изопропиловый спирт или глицерин расслоения не происходит.

Таким образом, по визуальной, органолептической и технологической оценке для проведения дальнейшего биофармацевтического исследования нами были отобраны составы №№ 2, 6, 8 и 9, а также оригинальный состав № 1 в качестве сравнения.

Биофармацевтические исследования кинетики высвобождения проводились методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Для количественного определения диклофенака натрия в диализате при оценке степени высвобождения из разработанных составов был построен градуировочный график диклофенака натрия при 275 нм (рисунок 1).

По полученному графику можно видеть линейную зависимость оптической плотности от соответствующих концентраций стандартного раствора диклофенака натрия. Коэффициент корреляции R^2 составил 0,9997. Уравнение регрессии: $y = 145,79x + 0,0053$.

В результате диализа был установлен процент высвобождения диклофенака натрия из соответствующих составов (таблица 2).

Наглядно степень высвобождения диклофенака натрия можно увидеть на рисунке 2.

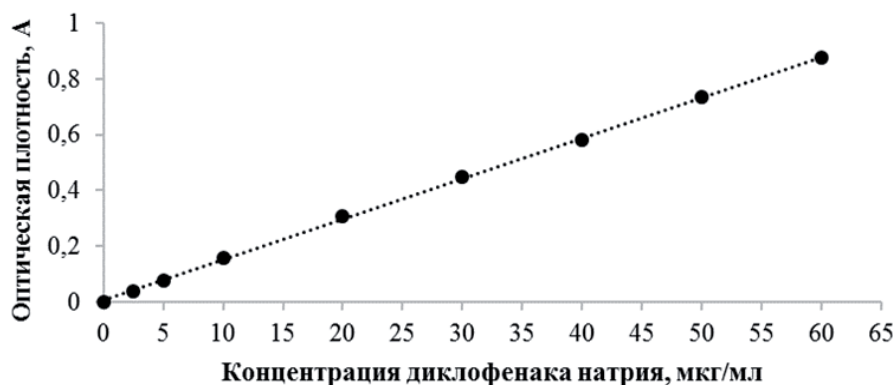


Рисунок 1. — Градуировочный график диклофенака натрия при 275 нм

Таблица 2. — Результаты определения степени высвобождения диклофенака из составов ($\bar{x} \pm SD$ %, \bar{x} — среднее значение, SD — стандартное отклонение, n = 4)

Состав	Время				
	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %	$\bar{x} \pm SD$, %
№ 1	3,30±0,61	6,55±0,47	16,67±0,75	29,88±1,13	39,67±0,57
№ 2	5,98±0,092	12,36±0,25	24,73±0,33	38,15±0,39	57,01±2,14
№ 6	19,82±0,54	29,28±1,08	49,75±1,45	60,44±3,57	72,21±1,07
№ 8	8,21±0,71	15,96±0,26	28,74±0,84	43,47±2,33	65,09±2,07
№ 9	13,54±0,57	20,59±0,47	31,03±0,15	49,34±2,90	68,50±1,06

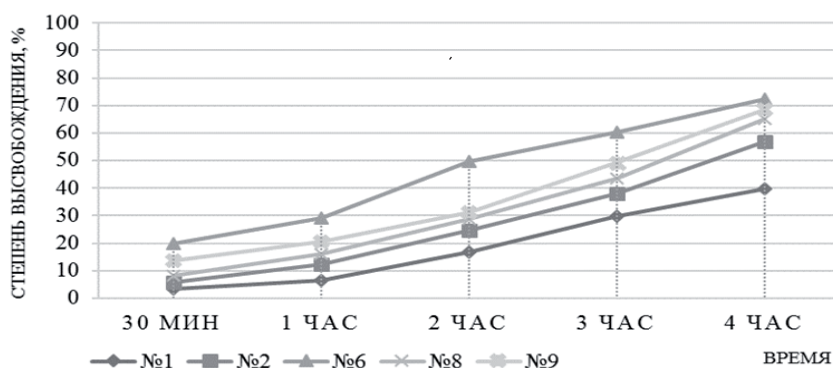


Рисунок 2. — Степень высвобождения диклофенака натрия из модельных составов

По результатам исследования было выявлено, что наибольшую степень высвобождения диклофенака имел состав № 6, что составило 72,21±1,07 %. Затем состав № 9 — 68,50±1,06 %, № 8 — 65,09±2,07 % и № 2 — 57,01±2,14 %. У оригинального состава (Вольтарен Спрей 4 %) степень высвобождения составила только 39,67±0,57 %.

Заключение. По результатам работы было выявлено, что наиболее высокую степень высвобождения в 72,21±1,07 % имел состав № 6 с диметилсульфоксидом и ПЭГ-40. Следовательно, при замене в составе изопропилового спирта на диметилсульфоксид и лецитина на ПЭГ-40 можно достичь увеличения высвобождения практически в 1,5 раза. Кроме того, входящий в состав № 6 диметилсульфоксид обладает высокой растворяющей способностью, а также рядом положительных фармакологических свойств: противовоспалительным, анальгетическим, бактериостатическим. Важным является и его пенетрирующий эффект, т. е. способность проводить через кожу и слизистые в более глубокие их слои лекарственные вещества.

Таким образом, был выбран оптимальный состав спрея в виде образца № 6, содержащий в расчете на 100,0 г микроэмульсии: диклофенак натрия — 4,0 мг, пропиленгликоль — 15,0 г, диметилсульфоксид — 10,25 г, ПЭГ-40 — 10,0 г, спирт 96 % — 3,33 г, натрия дигидрофосфат дигидрат — 0,45 г, динатрия эдетат — 0,04 г, масло листьев мяты перечной — 0,2 г, витамин Е — 0,02 г, вода очищенная — до 100,0 г.

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. — Т. 1 : Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно : Тип. «Победа», 2012. — 1220 с.
2. Губин, М. М. Новая лекарственная форма — спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства / М. М. Губин // Мед. бизнес. Фармац. технология и упаковка. — 2008. — № 11. — С. 76–78.
3. Данилов, А. Б. Когда предпочтительно применение топической формы диклофенака / А. Б. Данилов // Врач. — 2009. — № 9. — С. 49–53.
4. Смирнова, Е. С. Анализ составов лекарственных препаратов с диклофенаком натрия для местного применения / Е. С. Смирнова, Р. А. Шерстюк, Б. Л. Молдавер // Ремедиум. — 2011. — № 10. — С. 43–46.
5. Смирнова, Е. С. Разработка лекарственного препарата диклофенака натрия на эмульсионно-гелевой основе : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01 / Е. С. Смирнова. — СПб., 2011. — 25 с.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SPRAY FORMULATION FOR EXTERNAL USE WITH DICLOFENAC SODIUM

Sushinskaya O. A., Golyak N. S.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

8 model spray formulations with sodium diclofenac were developed, biopharmaceutical studies were conducted to research the kinetics of the release of diclofenac from the developed formulations. Based on the results of the study, the optimal formulation of the spray was determined.

Keywords: spray, diclofenac sodium, biopharmaceutical research.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Бакун А. С., Гурина Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена фитохимическому анализу травы галеги лекарственной. Данное растение представляет особую ценность и обладает разнообразным химическим составом. По литературным данным известно, что галега лекарственная оказывает сахароснижающий, антибактериальный, спазмолитический, антихолинэстеразный и другие виды активности. Проведен фитохимический анализ с использованием общепринятых качественных реакций на алкалоиды. Наиболее выраженный аналитический эффект наблюдался в реакциях с использованием экстрактов 60 и 80 % уксусной кислоты, 60 и 80 % растворов аскорбиновой кислоты.

Ключевые слова: сахарный диабет, лекарственное растительное сырьё, фитохимический анализ, алкалоиды.

Введение. Галега лекарственная обладает рядом фармакологических свойств, среди которых сахароснижающий эффект, антибактериальный, спазмолитический, антихолинэстеразный и другие виды активности [1]. Это растение имеет широкий ареал произрастания и успешно культивируется в южных и юго-восточных регионах СНГ. В качестве лекарственного сырья используют надземную часть растения в стадии цветения. Сырьё состоит из прямых, ветвистых, голых стеблей, непарно перисто-сложных листьев, цветков мотылькового типа с серо-фиолетовым венчиком, собранных в пирамидальные кисти. Также собирают растение до периода цветения, а семена — когда они полностью созреют [2].

Известно, что трава галеги лекарственной содержит алкалоиды, флавонольные гликозиды, дубильные вещества, горькие вещества, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, сапонины, аминокислоты, микроэлементы (хром, цинк, марганец). Основные алкалоиды — галегин, пеганин, вазицинон; флавоноиды — галютеолин, акацетин, тилианин, афзелин, гесперидин, гиперозид, кверцитрин, рутин, цинарозид, кверцетин, апигенин, кемпферол, лютеолин и др. Установлено, что гипогликемическая активность обусловлена хромоновым кольцом в молекуле флавоноида, на уровень сахара в крови влияет вид заместителей, их положение, природа углеводного фрагмента и степень гликозидирования флавоноида [3, 4].

Аминокислотный состав сырья галеги лекарственной включает 18 аминокислот (глютамин, треонин, цистин, тирозин, валин, метионин, лизин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, триптофан, аспарагин, серин, глицин, гистидин, аргинин, аланин, пролин), в их числе 7 незаменимых. Преобладающими являются: серин, аланин и пролин.

Ассортимент лекарственных растений, обладающих гипогликемической активностью, невелик. Большинство из них используются как биологически активные добавки и не имеют доказанной безопасности и фармакологической активности, поэтому внедрение в отечественную медицинскую практику ле-

карственных растений с широким спектром активности, широко распространенных в естественной флоре и успешно культивируемых, является актуальной и практически значимой задачей. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. в Беларуси диабетом страдали 8,8 % мужчин и 10 % женщин, и их число постоянно растет. По прогнозам, к 2030 г. диабет станет седьмой ведущей причиной смерти в мире [5].

Цель работы — фитохимический анализ травы галеги лекарственной для дальнейшего включения ее в перечень фармакопейных растений Беларуси.

Задачи:

1. Разработать систему экстрагентов для извлечения алкалоидов из травы галеги лекарственной.
2. Провести качественные химические реакции на алкалоиды с различными извлечениями травы галеги лекарственной.

Материалы и методы. Объект исследования — трава галеги лекарственной, заготовленная в Витебской области Республики Беларусь (ООО «Калина») в 2016 г. Сушка лекарственного растительного сырья проводилась воздушно-теньевым способом в хорошо вентилируемых помещениях без доступа прямых солнечных лучей.

Извлечение 1. 1,0 г измельченного растительного сырья помещали в колбу вместимостью 100 мл, заливали 25 мл 1 %-й хлористоводородной кислотой и нагревали на кипящей водяной бане в течение 5 мин. После охлаждения извлечение фильтровали через бумажный фильтр.

Извлечение 2. 2,0 г измельченного растительного сырья помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 1,0 мл 10 %-го раствора аммиака и 20,0 мл хлороформа и оставляли на 1 ч при периодическом перемешивании. Хлороформное извлечение отфильтровывали через вату в делительную воронку вместимостью 100 мл, алкалоиды извлекали 15,0 мл 1 %-й хлористоводородной кислотой.

Извлечение 3. Навеску 0,25 г (точная навеска) измельченного сырья помещали во флаконы, добавляли по 5 мл уксусной кислоты в концентрациях 20; 40; 60 и 80 %, ледяную уксусную кислоту. Встряхивали и оставляли при комнатной температуре на 15 ч, а затем выдерживали в термостате при температуре 96 °С в течение 1 ч. Экстракты охлаждали в течение 1 ч и центрифугировали 10 мин при 8000 об./мин.

Извлечение 4. Навеску 0,25 г (точная навеска) измельченного сырья помещали во флаконы, добавляли по 5 мл раствора аскорбиновой кислоты в концентрациях 60 и 80 %. Встряхивали и оставляли при комнатной температуре на 15 ч, а затем выдерживали в термостате при температуре 96 °С в течение 1 ч. Экстракты охлаждали в течение 10 мин и центрифугировали 10 мин при 8000 об./мин.

Реактивы:

1. Раствор таннина (аналитический эффект на алкалоиды — желтоватый аморфный осадок).
2. Фосфорномолибденовой кислоты раствор (аналитический эффект на алкалоиды — аморфный осадок желтоватого цвета с последующим приобретением зеленой окраски).
3. Пикриновой кислоты раствор (аналитический эффект на алкалоиды — желтый кристаллический осадок).
4. Драгендорфа реактив (аналитический эффект на алкалоиды — оранжевый аморфный осадок).
5. Кремневольфрамовая кислота (аналитический эффект на алкалоиды — белый осадок) [6].

Интенсивность аналитического эффекта в виде изменения цвета или выпадения осадка выражалась следующим образом:

- +++ — сильный аналитический эффект;
- ++ — средний аналитический эффект;
- + — слабый аналитический эффект;
- — отсутствие аналитического эффекта.

Результаты и их обсуждение. Результаты фитохимического анализа травы галеги лекарственной представлены в таблице.

Таблица — Результаты фитохимического анализа травы галеги лекарственной

Извлечение/ Реактив	Раствор таннина	Фосфорно- молибденовой кислоты раствор	Пикриновой кислоты раствор	Драгендорфа реактив	Кремне- вольфра- мовая кис- лота
Извлечение хлористоводородной кислоты	+++	++	+++	++	++
Хлороформное извлечение	+	++	+	+	++

Окончание таблицы

Извлечение/ Реактив	Раствор таннина	Фосфорно- молибденовой кислоты раствор	Пикриновой кислоты раствор	Драгендорфа реактив	Кремневоль- фрамвая кислота
Раствор 20 % укусной кислоты	+	++	+	+	-
Раствор 40 % укусной кислоты	++	++	++	++	++
Раствор 60 % укусной кислоты	++	++	+++	++	+++
Раствор 80 % укусной кислоты	++	++	++	++	+++
Укусная кислота ледяная	+	-	+	+	+
Раствор аскорбино- вой кислоты 60 %	++	++	+++	+++	++
Раствор аскорбино- вой кислоты 80 %	+++	++	+++	+++	++

Как видно из таблицы, наибольший аналитический эффект со всеми общеалкалоидными реактивами отмечается в реакциях с использованием экстрактов 60 и 80 % укусной кислоты, 60 и 80 % растворов аскорбиновой кислоты. Выражен эффект при извлечении алкалоидов из травы галеги лекарственной хлористоводородной кислотой, достаточно часто максимальная интенсивность аналитического эффекта наблюдается при реакции с раствором пикриновой кислоты. В большинстве случаев слабый аналитический эффект развивался при использовании в качестве экстрагента укусной кислоты низкой концентрации (20 %), хлороформа, а также ледяной укусной кислоты.

Интенсивность аналитического эффекта позволит прогнозировать количество алкалоидов в траве галеги лекарственной и явится основой для разработки методики количественного определения алкалоидов.

Заключение:

1. Разработаны системы экстрагентов для извлечения алкалоидов из травы галеги лекарственной.
2. Проведен фитохимический анализ с использованием общепринятых качественных реакций на алкалоиды. Наиболее выраженный аналитический эффект наблюдался в реакциях с использованием экстрактов 60 и 80 % укусной кислоты, 60 и 80 % растворов аскорбиновой кислоты.

Литература

1. Пастушенков, Л. В. Галегалакарственная / Л. В. Пастушенков, А. Л. Пастушенков, В. Л. Пастушенков // Лекарственные растения. Использование в народной медицине и быту. — 5-е изд., перераб. и доп. — СПб., 2012. — С. 70.
2. Руженкова, И. В. Фитотерапия при сахарном диабете: лечение лекарственными растениями / И. В. Руженкова. — Ростов-на/Д: Феникс, 2014. — 125 с.
3. Фитотерапия против диабета. Травы жизни / В. Ф. Корсун [и др.]. — М.: ЗАО Изд-во Центрполиграф, 2016. — 351 с.
4. Османова, Н. А. Фармакогностическое изучение травы галеги лекарственной *Galega officinalis L.* и галеги-восточной *Galega orientalis Lam.*: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Н. А. Османова. — СПб., 2003. — 23 с.
5. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.who.int/> ru. — Дата доступа : 15.09.2017.
6. Коноплева, М. М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества: учеб. пособие. — 4-е изд., доп. / М. М. Коноплева. — Витебск : ВГМУ, 2013. — 407 с.

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF GALEGA OFFICINALIS HERB

Bakun A. S., Gurina N. S.

Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to phytochemical analysis of *Galega officinalis* herb. This medicinal plant is of particular value and has a diverse chemical composition.

According to the literature *Galega officinalis* have a hypoglycemic, antibacterial, antispasmodic, anticholinesterase and other types of activity. The modern pharmaceutical market in the Republic of Belarus lacks hypoglycemic medicines of vegetable origin. *Galega officinalis* can grow and be cultivated in the climatic conditions of Belarus, is an object for further research and inclusion in the pharmacopoeia of the Republic of Belarus.

Keywords: diabetes, medicinal plant raw materials, phytochemical analysis, alkaloids.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	3
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ IL-1 β У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ <i>Владимирская Т. Э., Швед И. А., Михневич Д. Л., Полина С. С., Федоров А. Л., Кицаева О. Ф.</i>	3
АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ВИСЦЕРО-ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПОЯСНИЧНОМ ОСТЕОХОНДРОЗЕ <i>Гаманович А. И.</i>	6
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИНТРАМУРАЛЬНОГО ХОДА КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК <i>Дечко С. В., Каленциц Т. И., Лозицкий А. Н., Митьковская Н. П.</i>	10
ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ И ПЛОТНОСТЬ ЭМАЛИ <i>Масюк Н. Ю., Городецкая И. В.</i>	13
ВЛИЯНИЕ ОТБЕЛИВАНИЯ НА ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДЕПУЛЬПИРОВАННОГО ЗУБА <i>Новак Н. В., Байтус Н. А.</i>	16
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ УЗЛОВЫЕ ФОРМЫ ЗОБА: НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ <i>Савастеева И. Г., Надыров Э. А., Евдочкова Т. И., Москвичева Т. И., Лесюкова В. Н.</i>	21
ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕБНО-ТРУДОВОГО ПРОФИЛАКТОРИЯ <i>Григорьева И. В., Ладо А. В.</i>	26
ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЭКТАЗАМИ <i>Войтко Т. А., Мановицкая Н. В.</i>	30
ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ <i>Митьковская Н. П., Руммо О. О., Григоренко Е. А.</i>	35
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНОТИПОВ МУКОВИСЦИДОЗА <i>Мановицкая Н. В.</i>	41
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ <i>Крумкачева А. Ю., Панкратова Ю. Ю., Панкратов А. О.</i>	45
КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА <i>Волкова М. В., Кундер Е. В.</i>	48
КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА <i>Митьковская Н. П., Пинчук А. Ф., Статкевич Т. В., Бойчук Л. А., Ладыгина Н. А.</i>	54
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ КАРИЕСА ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ <i>Бутвиловский А. В., Володкевич А. Л., Володкевич Д. Л.</i>	57
ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИНФАНТИЛЬНЫМИ ГЕАНГИОМАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ <i>Терещенко М. А., Артюшкевич А. С.</i>	60
МЕХАНИЗМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ <i>Гелда А. П., Голубович В. В., Шаденко В. Н., Рунец К. Е.</i>	63
МЕХАНИЗМЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ СТИМУЛЯЦИИ ПРОТЕОЛИЗА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ <i>Гусакова Е. А., Городецкая И. В.</i>	66
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАХОВОГО КАНАЛА ПРИ ГРЫЖАХ II ТИПА <i>Смотрин С. М., Жук С. А., Новицкая В. С.</i>	70

НЕПРЯМАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СИАЛОАДЕНИТАХ И СИАЛОЗАХ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ <i>Людчик Т. Б., Гурбанов Т. В.</i>	73
НОВЫЕ ПОДХОДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА <i>Бобкова И. Л.</i>	75
ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ <i>Кухарчик Ю. В.</i>	79
ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДНК В ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ <i>Шман Т. В., Ермилова Т. И.</i>	82
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Захарко А. Ю., Митьковская Н. П., Доронина О. К.</i>	86
ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Шолкова М. В., Доценко Э. А., Ходосовская Е. В., Картун Л. В.</i>	90
ПРИМЕНЕНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА <i>Бобр Т. В.</i>	95
ПРОБЛЕМНО-МОТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ <i>Голубович В. В., Гелда А. П., Шаденко В. Н., Рунец К. Е.</i>	98
РАЗРАБОТАННЫЕ И ВНЕДРЕННЫЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ МЕМБРАННОЙ ПАТОЛОГИИ <i>Камышников В. С., Литвинко Н. М., Воробей А. В., Юрага Т. М., Скоростецкая Л. А.</i>	101
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА НЕЗРЕЛЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗНЫМ ГРУППАМ ЗДОРОВЬЯ <i>Терехова Т. Н., Мельникова М. И., Шаковец Н. В., Кленовская М. И., Чернявская Н. Д.</i>	106
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКОВ И СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ <i>Герасименко Д. С., Митьковская Н. П., Демидова С. И., Ладыгина Н. А.</i>	109
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ НЕСОВЕРШЕННОМ ДЕНТИНОГЕНЕЗЕ II ТИПА (СИНДРОМЕ КАПДЕПОНА–СТЕНТОНА): РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА <i>Терехова Т. Н., Козловская Л. В.</i>	114
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДБОРА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА <i>Махров М. В., Докукина Т. В., Голубева Т. С., Гилеп А. А., Гайдукевич И. В., Роменский А. В., Королевич П. П., Шеремет Е. А.</i>	116
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ <i>Тукало М. И., Докукина Т. В., Будько Т. О., Минзер М. Ф., Королевич П. П., Захаревич О. Ю., Шеремет Е. А., Махров М. В.</i>	120
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОРТАНИ <i>Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.</i>	126
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТЕПЕНИ СОХРАНЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА ПРИ ПРЕПАРИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫМИ БОРАМИ <i>Бутвиловский А. В., Володкевич Д. Л., Володкевич А. Л., Галиакберов Э. Р.</i>	130

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА И ОСТРОГО ФРОНТИТА ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЫ <i>Перминов А. Б., Сакович А. Р.</i>	132
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С МИКРО- И МАКРОКАРЦИНОМАМИ <i>Панасюк Г. Д., Луцкич М. Л.</i>	136
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ КАРИЕСА ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ <i>Терехова Т. Н., Чернявская Н. Д.</i>	139
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У НСВ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН <i>Зновец Т. В.</i>	141
ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ <i>Власова-Розанская Е. В.</i>	145
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	151
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОКЛИМАТА И СВЕТОВОЙ СРЕДЫ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ОБЩЕЖИТИЯ НА ОСНОВЕ НАТУРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ <i>Кураш И. А., Кравцов А. В., Святохо С. В., Овчаренко А. И.</i>	151
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРОТИВОЗАЧАТОЧНОГО СРЕДСТВА «JUNO TAU» <i>Петрова С. Ю., Ильюкова И. И., Гомолко Т. Н.</i>	155
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКРАНИРОВАННЫХ БАКТЕРИЦИДНЫХ ОБЛУЧАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ПОМЕЩЕНИЙ <i>Клебанов Р. Д., Коноплянко В. А., Грузин А. А.</i>	160
ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ СТРОИТЕЛЬНОЙ ОТРАСЛИ ПО ДАННЫМ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ <i>Гиндюк А. В., Иванович Е. А.</i>	162
ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ И ИХ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА <i>Борисевич С. Н., Григорьев И. М., Грищенкова Л. Н., Богдан А. Н.</i>	165
СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ РИСКИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИТУАЦИЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Черевко А. Н., Куницкая С. В., Игумнова Е. С.</i>	169
ЭЛЕКТРОННОЕ КУРЕНИЕ КАК ВАЛЕОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА <i>Волох Е. В.</i>	173
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — МЕДИЦИНЕ	177
ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОТЕИНАЗ В ЛЕГКИХ И ПЛАЗМЕ НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРОКСИИ <i>Котович И. Л., Рутковская Ж. А., Таганович А. Д.</i>	177
ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ <i>Ковганко Н. Н., Ковганко В. Н., Клинецов Е. В., Куртик Е. А.</i>	180
КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У СТАРЫХ КРЫС <i>Висмонт Ф. И., Чепелев С. Н., Глебов А. Н., Юшкевич П. Ф.</i>	181
О ЗНАЧИМОСТИ КЛЕТОК КУПФЕРА И L-АРГИНИН-НО СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ <i>Висмонт Ф. И., Лобанова В. В.</i>	186
ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В МОНОЦИТАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Таганович А. Д., Кадушкин А. Г., Мовчан Л. В., Шман Т. В.</i>	190

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПЛАЗМИД ДЛЯ ДНК-ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ НЕЙРОБЛАСТОМЫ <i>Стёганцева М. В., Шинкевич В. А., Мелешко А. Н.</i>	195
СОСТОЯНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ <i>Лелевич В. В., Виноцкая А. Г., Лелевич С. В., Смирнов В. Ю., Сарана Ю. В.</i>	200
ФАРМАЦИЯ	205
АНАЛИЗ СЕГМЕНТА АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БЕЛОРУССКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА <i>Гурин С. А., Гордейко М. А.</i>	205
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО <i>Гурина Н. С., Шевчук С. В.</i>	209
ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: ПРОБЛЕМА, ПРИЧИНЫ, ПРОФИЛАКТИКА <i>Вергун О. М., Яранцева Н. Д., Боровикова Л. Н.</i>	213
ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Ковганко Н. Н., Слабко И. Н., Ковганко В. Н.</i>	219
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА СПРЕЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ <i>Сушинская О. А., Голяк Н. С.</i>	220
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ <i>Бакун А. С., Гурина Н. С.</i>	224

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

**БГМУ
в авангарде медицинской науки и практики**

Сборник рецензируемых научных работ

Выпуск 7

Под редакцией ректора А.В. Сикорского,
проректора по научной работе О.К. Дорониной

Ответственный за выпуск	О.С. Капранова
Редактор	О.С. Капранова
Корректор	С.Л. Абрамович
Компьютерная верстка	С.Л. Абрамович, Д.В. Сивуров

Подписано в печать 15.12.2017. Формат 60×84/8. Бумага офсетная.
Ризография. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 26,97. Уч.-изд. л. 27,84. Тираж 115 экз. Заказ № 16.

Выпущено по заказу УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение
«Республиканская научная медицинская библиотека».
Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/340 от 02.06.2014, № 2/186 от 12.07.2016.
Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск.
Тел./факс: 216-23-33.
E-mail: med@med.by
www.med.by